

Cuidado compartilhado na insuficiência cardíaca

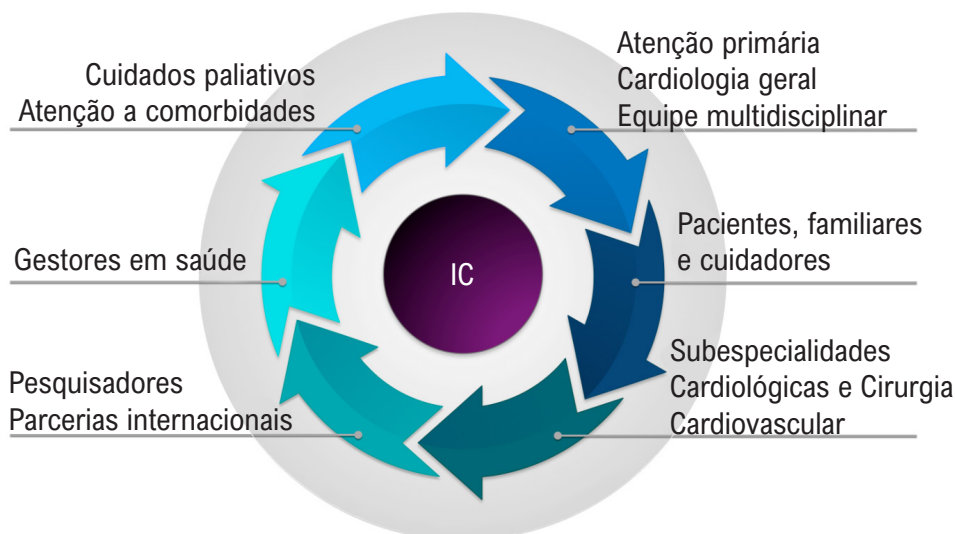


Figura 1 da Pág. 13.

Editor-chefe

Lídia Zytynski Moura

Coeditor

Fabiana Goulart
Marcondes-Braga

José Albuquerque de
Figueiredo Neto

Evandro Tinoco Mesquita

Sobrecarga Cardiovascular da COVID-19 e a Era Pós-COVID

O Papel do Especialista em Insuficiência Cardíaca

Muito Além da Doença de Chagas

Treinamento Muscular Inspiratório na Insuficiência Cardíaca

Mecanismos de Inibidores na Insuficiência Cardíaca

Miocardites Agudas na Infância e Adolescência na Era da Covid-19

Diuréticos e Manejo Clínico da Congestão em IC

O Desafio do Diagnóstico da ICPEP no Brasil

Insuficiência Cardíaca: Telemedicina e a Pandemia

IC por DAPVP Associada a CIA



Sumário - Contents

Editorial

Sobrecarga Cardiovascular da COVID-19 e a Era Pós-COVID

Cardiovascular Burden of COVID-19 and the Post-Covid Era

Samuel D. Moscovitch, Jefferson L. Vieira, Peter Libby

.....página 1

O Papel do Especialista em Insuficiência Cardíaca: Benefícios para os Pacientes e para a Comunidade Cardiológica

The Role of the Heart Failure Specialist: Benefits for Both the Patient and the Cardiology Community

Livia A. Goldraich, Jefferson L. Vieira, Nadine Clausell

.....página 11

Artigo Especial - Special Article

Muito Além da Doença – A História da Casa do Portador de Doença de Chagas e Insuficiência Cardíaca de Pernambuco/PROCAPE-UPE/Brasil

Beyond the Disease – History of the House for Patients with Chagas Disease and Heart Failure of Pernambuco (Casa do Portador de Doença de Chagas e Insuficiência Cardíaca de Pernambuco)/PROCAPE-UPE/Brazil

Silvia Marinho Martins, Cassandra Barros Correia de Moura, Maria da Glória Aureliano de Melo Cavalcanti, Cristina de Fátima Velloso Carrazzone, Carolina de Araújo Medeiros, Wilson Oliveira Junior

.....página 15

Artigo Original - Original Article

Treinamento Muscular Inspiratório Agudo Modifica os Índices Hemodinâmicos em Pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Acute Inspiratory Muscle Training Modifies Hemodynamic Indices in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Márcio Garcia Menezes, Eduardo Lima Garcia, Leandro Tolfo Franzoni, Vanessa Grings, Luiz Claudio Danzmann

.....página 27

Artigo de Revisão - Review Article

Possíveis Mecanismos dos Inibidores de SGLT2 na Insuficiência Cardíaca

Possible Mechanisms of Action of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure

Camila Nicolela Geraldo Martins, Adriana Aparecida Bau, Luis Miguel da Silva, Otavio Rizzi Coelho-Filho

.....página 33

Miocardites Agudas na Infância e Adolescência na Era da COVID-19

Acute Myocarditis in Childhood and Adolescence in the Covid-19 Era

Ana Flávia Malheiros Torbey, Aurea Lúcia Alves de Azevedo Grippa de Souza, Ana Catarina Durán Bustamante, Carmen Z. Brandão, Luan Rodrigues Abdallah, Yves P. D. March e Souza, Evandro Tinoco Mesquita

.....página 44

Diuréticos e Manejo Clínico da Congestão em Insuficiência Cardíaca: Uma Revisão

Diuretics and Clinical Management of Congestion in Heart Failure: A Review

Diogo Silva Piardi, Maurício Butzke, Luís Beck-da-Silva

.....página 55

Comunicação Breve - Brief Communication

O Desafio do Diagnóstico da ICFeP no Brasil

The Challenge of HFpEF Diagnosis in Brazil

Luiz Cláudio Danzmann, Evgeny Belyavskiy, Antônio José Lagoeiro Jorge, Evandro Tinoco Mesquita, Marco Antonio Rodrigues Torres

.....página 63

Atuação Multidisciplinar na Assistência de Pacientes com Insuficiência Cardíaca em Meio à Pandemia: Lições Aprendidas

Lessons Learned by a Multidisciplinary Heart Failure Clinic In The Midst Of A Pandemic

Jefferson Luís Vieira, Maria Gyslane Vasconcelos Sobral, Raquel Sampaio Florêncio, Viviane Moreira Alves, Glauber Gean Vasconcelos, Germana Porto Linhares Almeida, Laura Leite da Escóssia Marinho, Juliana Rolim Fernandes, Juan Alberto Cosquillo Mejia, João David de Souza Neto

.....página 67

Relato de Caso - Case Report

Insuficiência Cardíaca por Drenagem Anômala de Veias Pulmonares Associada a Comunicação Interatrial

Heart Failure Due to Anomalous Pulmonary Vein Connection Associated with Atrial Septal Defect

Marcely Gimenes Bonatto, Ana Karyn Ehrenfried de Freitas, Letícia dos Santos de Oliveira Rocha, Claudinei Collatusso, Rafael de Almeida Torres, Gustavo Gavazzoni Blume, Lídia Zytynski Moura

.....página 70



ABC

Heart Failure & Cardiomyopathy

Diretor Científico

Fernando Bacal

Editor-Chefe

Lídia Zytynski Moura

Coeditores

Fabiana G. Marcondes-Braga
José Albuquerque de Figueiredo Neto
Evandro Tinoco Mesquita

Editores Associados**Epidemiologia/Comorbidades/
Geriatría**

Odilson Marcos Silvestre
Miguel Morita Fernandes-Silva

**Insuficiência Cardíaca
Aguda e Suporte Circulatório
no Agudo**

Mucio Tavares de Oliveira Junior

**Qualidade Assistencial e
Desfechos**

Sabrina Bernadez-Pereira

**Transplante Cardíaco e
Assistência Ventricular**

Fernando Bacal

**Cirurgia na Insuficiência
Cardíaca**

Alexandre Siciliano Colafranceschi

**Insuficiência Cardíaca com Fração
de Ejeção Preservada**

Luiz Claudio Danzmann

**Arritmia, Procedimentos
Invasivos e Estimulação
Cardíaca**

Leandro Ioschpe Zimmerman

**Exercício, Reabilitação e Teste
Cardiopulmonar**

Renata Castro

Cardiomiopatias

Marcus Vinícius Simões

Cardiogenética

Marcelo Imbroinise Bittencourt

Imagem Cardíaca Molecular

Claudio Tinoco Mesquita

**Ressonância e Tomografia
Cardíaca**

Otávio Rizzi Coelho Filho

**Ecocardiografia e Ultrassonografia
na Insuficiência Cardíaca**

Marcelo Iorio Garcia

**Insuficiência Cardíaca
Translacional**

Luís Eduardo Rohde

Cardiomiopatia Chagásica

Salvador Rassi

Pericardiopatia

Fábio Fernandes

Cardiologia Digital

Germano Emílio Conceição Souza

Doenças Raras

Sandra Marques e Silva

Biomarcadores

Humberto Villacorta Junior

Hipertensão Pulmonar

Marcelo Luiz da Silva Bandeira

**Insuficiência Cardíaca na
Criança e Adolescente**

Estela Azeka

Cardio-oncologia

Wolney de Andrade Martins

**Atenção Multidisciplinar em
Insuficiência Cardíaca**

Eneida Rejane Rabelo da Silva

Design em Estudos Clínicos

Jefferson Luis Vieira

**Cuidados Integrados em
Insuficiência Cardíaca**

Silvia Marinho Martins Alves

Conselho Editorial

André Rodrigues Duraes – Hospital Geral Roberto Santos, Salvador, BA – Brasil

Andréia Biolo – Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS – Brasil

Antonio Carlos Pereira Barreto – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Carlos Eduardo Rochitte – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Denilson Campos de Albuquerque – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Dirceu Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Edimar Alcides Bocchi – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Fábio Fernandes – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Fernando Antibas Atik – Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF – Brasil
João Manoel Rossi Neto – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP – Brasil

Luís Beck-da-Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Marcelo Westerlund Montera – Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Maria da Consolação Vieira Moreira – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brasil

Renato Delascio Lopes – Duke University, Durham – EUA

Ricardo Mourilhe-Rocha – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Silvia Moreira Ayub Ferreira – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Representantes da Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC) no Conselho de Cardiomiopatias

Eugenio Cingolani – Cedars-Sinai Medical Center, Smidt Heart Institute, Los Angeles – EUA

María Ines Sosa Liprandi – Sanatorio Güemes, Buenos Aires – Argentina

Representantes da Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC) no Conselho de Insuficiência Cardíaca

Jose Luis Barisani – Instituto Cardiovascular Adventista, Buenos Aires – Argentina

Juan Esteban Gomez-Mesa – Fundación Valle del Lili Hospital Universitario, Cali – Colômbia

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente (Licenciado)

Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes

Presidente

Celso Amodeo

Diretor Financeiro

Ricardo Mourilhe Rocha

Diretor Científico

Fernando Bacal

Diretor Administrativo

Olga Ferreira de Souza

Diretor de Qualidade Assistencial

Sílvio Henrique Barberato

Diretor de Comunicação

Harry Corrêa Filho

Diretor de Tecnologia da Informação

Leandro Ioschpe Zimmerman

Diretor de Relações Governamentais

Nasser Sarkis Simão

Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

João David de Souza Neto

Diretor de Promoção de Saúde

Cardiovascular – SBC/Funcor

José Francisco Kerr Saraiva

Diretora de Departamentos Especializados

Andréa Araujo Brandão

Diretor de Pesquisa

David de Pádua Brasil

Coordenadora de Ciência, Tecnologia e Inovações

Ludhmila Abrahão Hajjar

Coordenador de Educação Médica Continuada

Brivaldo Markman Filho

Coordenadora de Acompanhamento da Gestão e Controle Interno

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Coordenador de Compliance e Transparência

Marcelo Matos Cascudo

Coordenador de Assuntos Estratégicos

Hélio Roque Figueira

Editor do ABC Cardiol

Carlos Eduardo Rochitte

Editor do IJCS

Claudio Tinoco Mesquita

Coordenador da Universidade do Coração

Evandro Tinoco Mesquita

Coordenador de Normatizações e Diretrizes

Brivaldo Markman Filho

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Carlos Romerio Costa Ferro

SBC/AM – Kátia do Nascimento Couceiro

SBC/BA – Gilson Soares Feitosa Filho

SBC/CE – Gentil Barreira de Aguiar Filho

SBC/DF – Alexandra Oliveira de Mesquita

SBC/ES – Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich

SBC/GO – Leonardo Sara da Silva

SBC/MA – Mauro José Mello Fonseca

SBC/MG – Henrique Patrus Mundim Pena

SBC/MS – Gabriel Doreto Rodrigues

SBC/MT – Marcos de Thadeu Tenuta Junior

SBC/NNE – Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

SBC/PA – Dilma do Socorro Moraes de Souza

SBC/PB – Lenine Angelo Alves Silva

SBC/PE – Fernando Ribeiro de Moraes Neto

SBC/PI – Luiz Bezerra Neto

SBC/PR – Raul DAurea Mora Junior

SOCERJ – Wolney de Andrade Martins

SBC/RN – Maria Sanali Moura de Oliveira Paiva

SOCERON – Daniel Ferreira Mugrabi

SOCERGS – Mario Wiehe

SBC/SC – Amberson Vieira de Assis

SBC/SE – Eryca Vanessa Santos de Jesus

SOCESP – João Fernando Monteiro Ferreira

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – Antonio Carlos Palandri Chagas

SBC/DCC – Bruno Caramelli

SBC/DCC/CP – Klebia Magalhães Pereira
Castello Branco

SBC/DCM – Celi Marques Santos

SBC/DECAGE – Izo Helber

SBC/DEIC – Evandro Tinoco Mesquita

SBC/DERC – Gabriel Leo Blacher Grossman

SBC/DFCVR – Antoinette Oliveira Blackman

SBC/DHA – Audes Diógenes de
Magalhães Feitosa

SBC/DIC – Carlos Eduardo Rochitte

SBCCV – Eduardo Augusto Victor Rocha

SOBRAC – Ricardo Alkmim Teixeira

SBHCI – Ricardo Alves da Costa

DCC/GAPO – Danielle Menosi Gualandro

DCC/GECETI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECO – Roberto Kalil Filho

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatté

DCC/GERTC – Adriano Camargo de
Castro Carneiro

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DEIC/GEMIC – Marcus Vinicius Simões

DERC/GECESP – Clea Simone Sabino de
Souza Colombo

DERC/GECCN – Lara Cristiane Terra
Ferreira Carreira

DERC/GERCPM – Carlos Alberto
Cordeiro Hossri

GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

GEECG – Carlos Alberto Pastore

DCC/GETA – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GECRA – Sandra Marques e Silva

ABC Heart Failure & Cardiomyopathy

Volume 1, Nº 1, Julho/Agosto/Setembro 2021



Av. Marechal Câmara, 160 - 3º andar - Sala 330
20020-907 • Centro • Rio de Janeiro, RJ • Brasil

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

<http://abccardiol.org/>

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500
e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e
Comunicação Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

SBC - Departamento Interno de Design

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião da SBC.

Material de distribuição exclusiva à classe médica. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia não se responsabilizam pelo acesso indevido a seu conteúdo e que contrarie a determinação em atendimento à Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 96/08 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que atualiza o regulamento técnico sobre Propaganda, Publicidade, Promoção e informação de Medicamentos. Segundo o artigo 27 da insígnia, "a propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição deve ser restrita, única e exclusivamente, aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar tais produtos (...)".

Garantindo o acesso universal, o conteúdo científico do periódico continua disponível para acesso gratuito e integral a todos os interessados no endereço: www.arquivosonline.com.br.

Sobrecarga Cardiovascular da COVID-19 e a Era Pós-COVID

Cardiovascular Burden of COVID-19 and the Post-Covid Era

Samuel D. Moscovitch,^{1*} Jefferson L. Vieira,^{2*} Peter Libby¹

Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School,¹ Boston, MA - EUA
Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes,² Fortaleza, CE - Brasil

*Os dois autores contribuíram igualmente para este trabalho

A doença do coronavírus 2019, ou COVID-19, rapidamente se tornou uma pandemia em 2020, causando centenas de milhões de casos e mais de 2 milhões de óbitos.¹ Esse flagelo tem afetado uma ampla gama de pessoas, de crianças a idosos, de indivíduos saudáveis a grupos de alto risco. Desde dezembro de 2019, quando os primeiros casos de uma pneumonia virulenta de etiologia desconhecida surgiram em Wuhan, China, a COVID-19 tornou-se não apenas uma importante ameaça global à saúde, mas também sobrecarregou os sistemas e os prestadores de saúde até o limite em todo o mundo.²

A infecção pelo coronavírus associada a síndrome respiratória aguda grave 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) tem uma apresentação clínica variável, abrangendo uma ampla gama de sintomas, semelhante a muitas condições infecciosas, incluindo febre, tosse e mal-estar geral, agora bem conhecidos da maioria dos médicos em todo o mundo.^{3,4} Com a progressão da doença, casos graves de COVID-19 podem desenvolver lesão pulmonar aguda com dano alveolar difuso, produzindo os conhecidos infiltrados bilaterais ou opacidades em vidro fosco na radiografia do tórax ou em imagens de tomografia computadorizada.⁵⁻⁷ Embora a maioria dos casos seja leve, pacientes com COVID-19 grave são mais propensos a ter comorbidades prévias, tais como diabetes, hipertensão, idade avançada, doença das vias aéreas e obesidade, que são fatores de risco frequentemente compartilhados com doenças cardiovasculares.⁸

Por que a COVID-19 tornou-se uma questão para especialistas cardiovasculares? Lesão miocárdica e miocardite relacionadas a SARS-CoV-2

Aproximadamente 20-30% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 têm evidências de lesão cardíaca, conforme

indicado pelos níveis elevados de troponinas de alta sensibilidade.⁹ A presença e a magnitude da elevação da troponina está associada a doença mais grave e pior prognóstico, mesmo após ajuste para fatores de risco relevantes. Lesão miocárdica prenuncia desfecho fatal da COVID-19, enquanto o prognóstico de pacientes sem lesão miocárdica, mesmo com doença cardiovascular subjacente, é mais favorável.¹⁰

A fisiopatologia da lesão miocárdica induzida pelo SARS-CoV-2 permanece um tema de pesquisa ativa. A COVID-19 pode afetar desfavoravelmente o equilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio pelo miocárdio, assim como outras infecções virais ou bacterianas avassaladoras (Figura 1). Febre, estresse metabólico, ativação simpática e taquicardia aumentam o gasto energético e consumo de oxigênio do miocárdio.^{11,12} Esse desequilíbrio pode provocar infarto do miocárdio tipo 2. A hipóxia decorrente do comprometimento respiratório pode favorecer a produção de espécies reativas de oxigênio, estresse oxidativo, acidose, dano mitocondrial e morte celular.^{11,13,14} Outros mecanismos de lesão miocárdica durante a COVID-19 incluem isquemia decorrente de trombos microvasculares e níveis tóxicos de citocinas. O dano cardíaco devido à infecção direta dos miócitos cardíacos por SARS-CoV-2 parece ser incomum.¹⁴⁻¹⁶ De fato, os pericitos, células semelhantes células musculares lisas que circundam microvasos, expressam altos níveis do receptor para o SARS-CoV-2, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), enquanto os próprios miócitos cardíacos têm poucos receptores, ou talvez nenhum, utilizados pelo vírus como porta de entrada.

Pacientes com lesão miocárdica relacionada à COVID-19 podem apresentar disfunção cardíaca e arritmias.¹⁰ Um estudo unicêntrico utilizou ressonância magnética cardiovascular (RMC) avançada e constatou uma alta prevalência de evidências de edema miocárdico e fibrose em pacientes que estavam se recuperando da COVID-19, independente de condições preexistentes e da gravidade e do curso geral da doença aguda.¹⁷ Um estudo multicêntrico subsequente também utilizou a RMC para acompanhar lesões miocárdicas.¹⁸ Durante a recuperação após COVID-19 grave com elevação da troponina, os pacientes ainda podem apresentar uma lesão semelhante a miocardite, mas esta é limitada e não acarreta consequências funcionais importantes. Aproximadamente metade dos pacientes avaliados apresentaram anormalidade na RMC, com 3 padrões de lesão: lesão não causada por infarto e com padrão de miocardite (27%), patologia isquêmica (22%) e cicatriz inespecífica não isquêmica (5%).¹⁸

Embora a miocardite viral seja aparentemente incomum na COVID-19, condições clínicas que podem lesar o

Palavras-chave

Coronavírus-19; COVID-19; Síndrome Respiratória Aguda Grave; SARS-19; Betacoronavírus/complicações; Pandemia; Doenças Cardíacas/complicações.

Correspondência: Peter Libby •

Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA - EUA
E-mail: plibby@bwh.harvard.edu

Artigo recebido em 28/04/2020, revisado em 17/05/2020, aceito em 30/05/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210001>

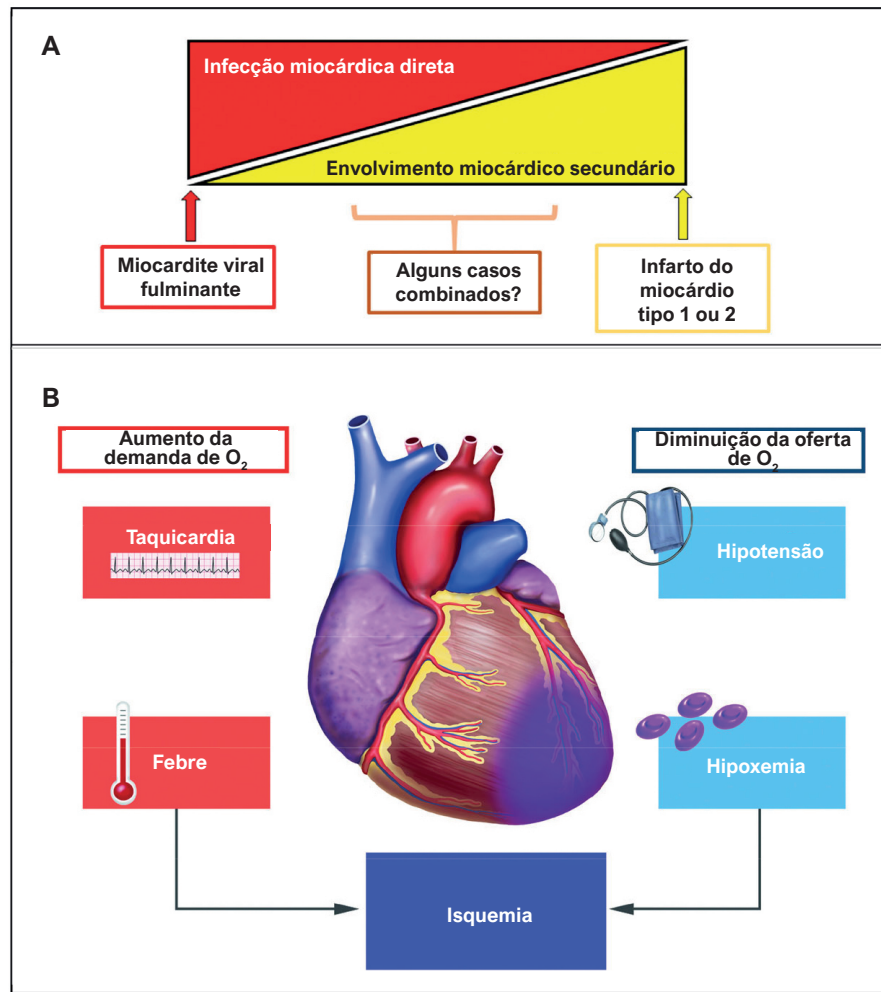


Figura 1 – A) Este diagrama hipotético representa o espectro do envolvimento miocárdico na doença do coronavírus 2019 (COVID-19). À esquerda, miocardite fulminante devido a infecção miocárdica direta. À direita, síndrome coronariana aguda decorrente de lesões graves preexistentes desencadeadas por inflamações sistêmicas resultantes de infecção ativa. B) Mudanças fisiológicas associadas à infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) que alteram o equilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio no miocárdio, favorecendo a isquemia miocárdica. Adaptada com permissão de Libby P. The Heart in COVID-19: Primary Target or Secondary Bystander? JACC Basic Transl Sci. May 2020;5(5):537-42. doi:10.1016/j.jacbts.2020.04.001.¹¹⁴

miocárdio incluem disfunção microvascular e trombose, cardiomiopatia por estresse e infarto do miocárdio tipo 1. A insuficiência cardíaca em pacientes com COVID-19 pode ser precipitada por doença aguda em pacientes com cardiopatia preexistente, estresse hemodinâmico agudo, depressão miocárdica devido a citocinas, ou lesão miocárdica incidente produzida pelos mecanismos acima mencionados.¹⁹

Na ausência de doença coronária epicárdica obstrutiva mas com evidências de lesão miocárdica (definida como troponina positiva com ou sem anormalidades no movimento da parede), médicos costumam considerar o diagnóstico de miocardite como a causa subjacente utilizando dados

como marcadores clínicos e por imagem de lesão miocítica. Visto que a apresentação clínica da miocardite pode variar e incluir sintomas vagos ou inespecíficos como fadiga, dispneia, palpitações e desconforto no peito, o diagnóstico de miocardite nesse contexto não é simples. De fato, a maioria dos casos publicados com suspeita de miocardite induzida na COVID-19 foram baseados nos níveis sanguíneos de troponina ou RMC, sem confirmação por biópsia.^{20,21} Entretanto, foram relatados poucos casos de miocardite evidenciada histologicamente. De forma geral, a miocardite viral causada pelo SARS-CoV-2 não foi demonstrada definitivamente por análise histológica e do genoma viral.¹⁹

De uma perspectiva pulmonar às consequências vasculares e tromboembólicas

Inicialmente concebida como uma doença respiratória viral, o entendimento da COVID-19 foi ampliado para abranger uma complexa condição heterogênea e multiorgânica.^{22,23} Dados emergentes indicam que os pacientes com COVID-19 apresentam maior risco de amplos efeitos sistêmicos, incluindo trombose,²⁴⁻²⁶ insuficiência renal,^{27,28} eventos neurológicos,^{29,30} e complicações cardiovasculares, tais como insuficiência cardíaca,^{31,32} e choque cardiogênico.³³

Um estudo retrospectivo que comparou sobreviventes e não sobreviventes da COVID-19 demonstrou que os não sobreviventes apresentaram níveis significativamente mais elevados de D-dímero e de produtos da degradação da fibrina, além de maior tempo de protrombina e de tromboplastina parcial ativada na apresentação clínica.³⁴ Essas diferenças aumentaram em medições seriadas, com 71,4% dos não sobreviventes preenchendo os critérios diagnósticos da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostase (*International Society on Thrombosis and Hemostasis*, ISTH) para coagulação intravascular disseminada evidente. A coexistência de anormalidades na coagulação, hiperfibrinólise e trombose dos grandes vasos em pacientes com COVID-19 grave foi relacionada a inúmeras síndromes de disfunção de múltiplos órgãos.³⁵⁻³⁷

A ativação endotelial relacionada à COVID-19, chamada de endotelite por alguns, explica o comprometimento microcirculatório sistêmico em diferentes leitos vasculares e suas sequelas clínicas em pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2 (Figura 2).³⁸⁻⁴⁰ Além dos pericitos, células musculares lisas arteriolares também podem expressar a ECA2, e atuar como células-alvo cardíacas do SARS-CoV-2.^{41,42} O SARS-CoV-2 e o SARS-CoV-1 compartilham domínios de ligação ao receptor quase idênticos. Algumas características clínicas da COVID-19 se assemelham àquelas de outras infecções por coronavírus, incluindo o SARS-CoV-1, que surgiu em 2002, e o MERS-CoV, que ameaçou desencadear uma pandemia em 2012.⁴³ Entretanto, o sítio de ligação do SARS-CoV-2 apresenta uma conformação mais compacta e estável, com características estruturais que aumentam a afinidade à ECA2 e o local de clivagem da furina que aumenta a capacidade de infectar as células-alvo.^{43,44} A expressão dos receptores de ECA2 em pericitos e células musculares lisas microvasculares, assim como achados de endotelite aguda em pacientes com COVID-19, fornece um possível mecanismo de lesão viral direta através da vasculite mediada pela infecção.^{38,41,45} Além disso, a presença de um local de clivagem da furina, que pode ser processada por proteases quase ubíquas do tipo furina, distancia o SARS-CoV-2 do SARS-CoV-1 e de outros *coronaviridae* relacionados à SARS, que possuem um local de clivagem monobásico processado na entrada das células alvo.⁴⁶⁻⁴⁸ O entendimento dos mecanismos e da fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2 e da forma como esta afeta as células endoteliais pode fornecer perspectivas úteis sobre as estratégias terapêuticas e preventivas para evitar as complicações da doença.

O recrutamento das células imunes pode causar disfunção endotelial generalizada associada a apoptose.^{49,50} Dados patológicos de pacientes com SARS-CoV-1 evidenciam a presença de vasculite com infiltração de monócitos e linfócitos, lesão das células endoteliais vasculares e edema estromal no coração.⁵¹ Da mesma forma, biópsias e exames histológicos *post-mortem* em pacientes com COVID-19 revelaram endotelite linfocítica com corpos apoptóticos e estruturas de inclusão viral em múltiplos órgãos, incluindo coração, pulmões, rins e intestino.^{7,38,52} A presença de elementos virais dentro das células endoteliais e o acúmulo de células inflamatórias, com evidência de morte de células endoteliais e inflamatórias, sugere que a infecção por SARS-CoV-2 gera ativação endotelial em vários órgãos, além da resposta inflamatória do hospedeiro.⁵³ Inflamação acentuada e endotelite também podem aumentar a expressão de fator tecidual, levando a um estado pró-trombótico.⁵⁴⁻⁵⁹ A análise dos vasos pulmonares em pacientes que faleceram de insuficiência respiratória relacionada a COVID-19 demonstrou microangiopatia trombótica extensa.⁵² Uma fisiopatologia semelhante também pode ser aplicada a outros órgãos afetados pela COVID-19 avançada.

A disfunção endotelial resultante de infecção e de inflamação pode acarretar a diminuição do fluxo coronário e a desestabilização de placas ateroscleróticas preexistentes, desencadeando um evento coronariano agudo tipo 1.⁶⁰ A maior incidência de síndromes coronárias agudas, arritmias, eventos relacionados a insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular observada durante os surtos sazonais de gripe sugere uma combinação de inflamação sistêmica, lesão vascular e hipercoagulabilidade.^{61,62} Relatos adicionais de uma doença “Kawasaki-like” grave em crianças suporta a hipótese de hiperinflamação sistêmica e disfunção endotelial generalizada na patogênese das formas mais graves da COVID-19.⁶³⁻⁶⁵ A doença de Kawasaki, também denominada síndrome inflamatória tipo A multissistêmica pediátrica, é caracterizada por febre persistente, sintomas gastrointestinais, exantema e conjuntivite.^{63,64,66} Normalmente, as crianças com essa doença apresentarão 3-5 dias de febre, seguida de vasodilatação que é muitas vezes refratária a ressuscitação volêmica, requerendo vasopressores e, ocasionalmente, suporte circulatório mecânico.

Conceber a COVID-19 como uma doença vascular fornece uma justificativa para terapias estabilizadoras do endotélio que também podem ter impacto na replicação viral, tais como inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona,^{38,67-70} estatinas⁷¹⁻⁷³ e agentes anticitocinas.⁷⁴⁻⁷⁶ Essas estratégias poderiam ser particularmente úteis em pacientes de alto risco com disfunção endotelial preexistente, tais como aqueles com hipertensão, diabetes, obesidade e doença cardiovascular evidente, todas associadas a piores desfechos na COVID-19. Os dados disponíveis até o momento apoiam a continuação de inibidores da ECA/bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) e das estatinas em pacientes que já utilizam para condições cardiovasculares preexistentes.⁷⁷ O bloqueio da interleucina (IL)-6, uma citocina produzida por macrófagos

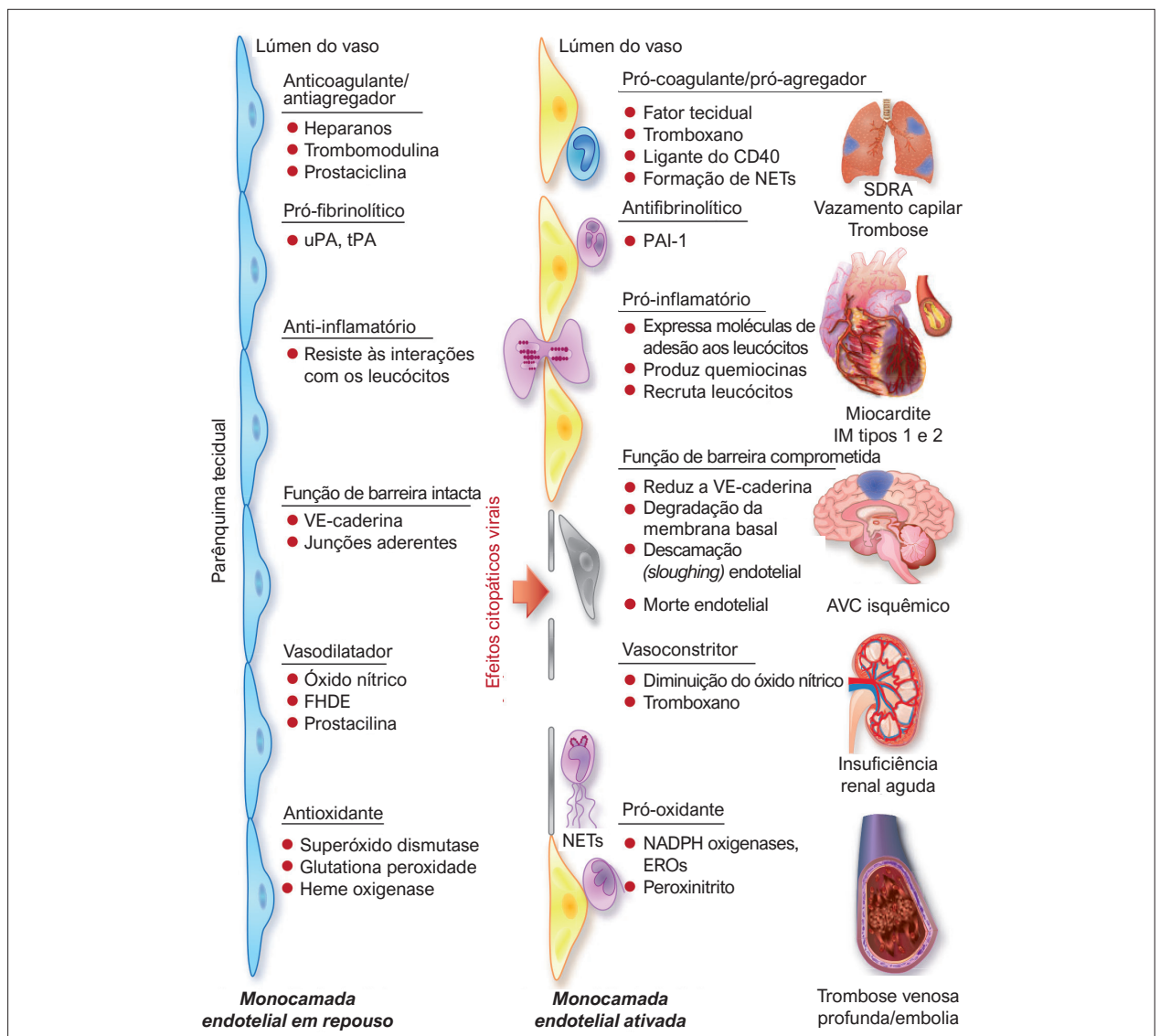


Figura 2 – O lado esquerdo do diagrama apresenta uma monocamada endotelial em repouso com as células endoteliais de morfologia escamosa repousando sobre uma membrana basal intacta. Quando as células endoteliais sofrem o efeito citopático de uma infecção viral como a causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), ou encontram padrões moleculares associados a patógenos (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) derivados de vírus ou bactérias, tais como lipopolissacarídeos, citocinas pró-inflamatórias como interleucina (IL)-1 ou fator de necrose tumoral (tumor necrosis factor, TNF), ou padrões moleculares associados a danos (damage-associated molecular patterns, DAMPs), derivados de células mortas ou agonizantes, as células endoteliais tornam-se ativas. As células endoteliais apresentam uma morfologia mais colunar. Elas podem expressar moléculas de adesão que atraem leucócitos e quimiocinas que dirigem a sua migração para dentro do espaço subendotelial. A descamação (sloughing) das células endoteliais expõe a membrana basal trombogênica. Os neutrófilos aderentes podem ser submetidos a formação de armadilhas extracelulares dos neutrófilos (neutrophil extracellular traps, NETs), que amplificam o dano endotelial mediado em parte pela IL-1 α . A ativação inflamatória das células endoteliais pode desfazer a VE-caderina, que é em grande parte responsável pela integridade da função endotelial de barreira. As células endoteliais ativadas também podem expressar metaloproteínas da matriz que podem degradar a membrana basal e posteriormente interromper a função endotelial de barreira. Nos vasos pequenos, como aqueles que envolvem os alvéolos pulmonares, esse comprometimento na função de barreira pode levar a vazamentos capilares. Esses vários distúrbios na função endotelial, representados na parte central do diagrama, levam a danos do órgão final, incluindo síndrome do desconforto respiratório do adulto (SDRA) e trombose nos pulmões, predispondo a ruptura da placa e trombose nas artérias coronárias, e afeta a microvasculatura, levando a isquemia e danos miocárdicos. A diátese trombótica provocada pela disfunção endotelial também pode predispor à acidente vascular cerebral (AVC). Lesões microvasculares e macrovasculares podem potencializar a insuficiência renal aguda. A disfunção hepática também pode ser decorrente da trombose microvascular, entre outros mecanismos. Pode ocorrer trombose venosa profunda, visto que a disfunção endotelial representa uma importante parte da tríade de Virchow e abre caminho para a embolia pulmonar. Portanto, a perda da função protetora do endotélio e o desencadeamento dos mecanismos apresentados pode resultar em falência sistêmica de múltiplos órgãos, a qual caracteriza os estágios avançados da doença do coronavírus 2019 (COVID-19). Adaptada com permissão de Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. Eur Heart J. 09 2020;41(32):3038-3044. doi:10.1093/eurheartj/ehaa623.³⁹ uPA: ativador do plasminogênio do tipo uroquinase (urokinase-type plasminogen activator); tPA: ativador do plasminogênio tecidual (tissue-type plasminogen activator); FHDE: fator hiperpolarizante derivado do endotélio; PAI-1: plasminogen activator inhibitor 1; NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate); EROs: espécies reativas de oxigênio; IM: infarto do miocárdio.

que induz uma resposta pró-inflamatória e muitas vezes está elevada em pacientes com COVID-19, foi recentemente estudado, com resultados contraditórios.⁷⁸⁻⁸³ Devemos aguardar ensaios randomizados adicionais realizados de forma rigorosa, com poder adequado e bem controlados antes de adotar ou rejeitar essas terapias.

As nuvens clínicas se reúnem: o coração pode não resistir a uma tempestade de citocinas

A liberação massiva de citocinas contribui para as complicações mais graves na COVID-19.⁵³ Uma resposta inflamatória tão agressiva do hospedeiro comumente precipita instabilidade hemodinâmica, afetando todos os vasos, de veias a artérias de todos os calibres, e a microcirculação de muitos órgãos, fenômenos embólicos, insuficiência renal e choque. Insuficiência cardíaca aguda com decréscimos da contratilidade miocárdica pode acompanhar esse estado séptico profundo.^{3,4,84}

Respostas inflamatórias intensas envolverão hiperativação da imunidade inata, decorrente por infecções e medicamentos ou outros estímulos, e seguirão um aumento incontável da concentração de citocinas, causando danos colaterais nos tecidos e em múltiplos órgãos.^{85,86} O termo “tempestade de citocinas” apareceu pela primeira vez em um artigo publicado em 1993 que a descreve como efeito da doença do enxerto versus hospedeiro.⁸⁷ Esse termo ganhou notoriedade após ser utilizado para descrever os efeitos da infecção pelo vírus aviário H5N1 em 2005.⁸⁸ A tempestade de citocinas pode complicar diversas doenças infecciosas, incluindo SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2,^{86,89} vírus da influenza,⁹⁰ vírus da varíola,⁹¹ citomegalovírus⁹² e estreptococos do grupo A.⁹³

No caso da COVID-19, a partir da entrada do SARS-CoV-2 em uma célula hospedeira, um sistema imune inato ativo responderá com uma cascata de processos, levando à liberação de citocinas, tais como interferons tipo I/III, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-1 β , IL-18 e IL-6. Em seguida, citocinas pró-inflamatórias alterarão as funções homeostáticas das células endoteliais de forma a gerar trombose e lesão tecidual local. Dentro desse microambiente inflamatório, as células endoteliais e leucócitos invasores produzirão IL-1, o que pode desencadear a produção de moléculas quimioatraentes, estimulando a migração e a penetração de mais células inflamatórias nos tecidos locais.⁹⁴ A IL-1 induz sua própria expressão gênica, desencadeando um ciclo de amplificação em alça que pode fomentar uma tempestade de citocinas (Figura 3).⁹⁵⁻⁹⁷ A IL-1 também pode aumentar a expressão gênica de outras citocinas pró-inflamatórias, incluindo o TNF- α .⁹⁸ A IL-1 potencialmente suscita a produção de outra citocina pró-inflamatória, a IL-6.^{99,100} Essa indução da produção de IL-6 pela IL-1 fornece outro forte estímulo para o ciclo de amplificação que manterá a produção esmagadora de citocinas característica da tempestade de citocinas. A IL-6 atuará estimulando, no fígado, a síntese de fibrinogênio (precursor de coágulos), do inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 (PAI-1) (principal inibidor da fibrinólise) e da proteína C reativa, um biomarcador que se encontra consistentemente elevado na COVID-19.¹⁰¹

A IL-6 tem importante papel na lesão pulmonar aguda e serve como um biomarcador para prever a gravidade da COVID-19.¹⁰²⁻¹⁰⁵ Consistentemente, altos níveis de outros biomarcadores inflamatórios, tais como proteína C reativa, IL-2, TNF- α , interferon- γ , D-dímero e ferritina, também estão correlacionados a manifestações graves e piores desfechos em pacientes com COVID-19. Linfopenia e trombocitopenia são frequentes nessa última fase da COVID-19.^{3,4,75,84,106,107} Como componentes da resposta imune celular, as células *natural killer* (NK) e os macrófagos serão submetidos a ativação local, liberando citocinas para coordenar com células T ativadas e outras respostas humorais em uma tentativa de resolver rapidamente a infecção.⁸⁶ A COVID-19 grave pode acarretar a exaustão funcional das células NK e dos linfócitos T CD8+, uma evolução que favorece a persistência do vírus, ativação de macrófagos e liberação adicional de citocinas.^{108,109} As respostas dos anticorpos e células T citotóxicas contra o SARS-CoV podem persistir por muito tempo após a recuperação completa, com declínio moderado 1 ano após o início dos sintomas.¹¹⁰

Quanto à dinâmica cardíaca, pode ocorrer disfunção ventricular esquerda transitória durante a fase aguda da tempestade de citocinas. Um estudo ecocardiográfico comparativo com pacientes com SARS no estágio agudo da infecção e 30 dias depois demonstrou um aumento significativo do índice do ventrículo esquerdo de desempenho miocárdico, além de uma menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo, o que caracterizou comprometimento diastólico subclínico sem envolvimento sistólico na fase aguda. Além disso, após 30 dias, esse comprometimento melhorou com a recuperação clínica.¹¹¹ Pacientes que se recuperaram da síndrome da tempestade de citocinas podem ainda apresentar cicatrizes duradouras, tais como fibrose pulmonar, incapacidade funcional e redução da qualidade de vida.¹¹² O efeito a longo prazo da lesão miocárdica sustentada durante a COVID-19 aguda exigirá atenção especial nos próximos anos. Mesmo naqueles que aparentemente se recuperaram totalmente da COVID-19 aguda, as cicatrizes miocárdicas podem prejudicar as reservas necessárias para suportar futuros insultos. Focos fibróticos no miocárdio cicatrizado poderiam se tornar substratos para arritmias de reentrada, como consequência de longo prazo pós-infecção aguda por SARS-CoV-2.

No nível das artérias coronárias, a elevação das citocinas sistêmicas pode ativar as células inflamatórias residentes em um ateroma preexistente e desencadear uma síndrome coronariana aguda do tipo 1 devido à ruptura da placa.¹¹³ A isquemia cardíaca também pode ser decorrente de um desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio. Mesmo na ausência de aterosclerose epicárdica, a liberação de citocinas de uma infecção sistêmica ou em local próximo, tais como pneumonite, pode ativar o endotélio microvascular coronariano e predispor a anormalidades vasomotoras, aumento da trombose, redução da fibrinólise, aumento da adesão dos leucócitos, e outros aspectos de disfunção dos microvasos do coração.^{40,114}

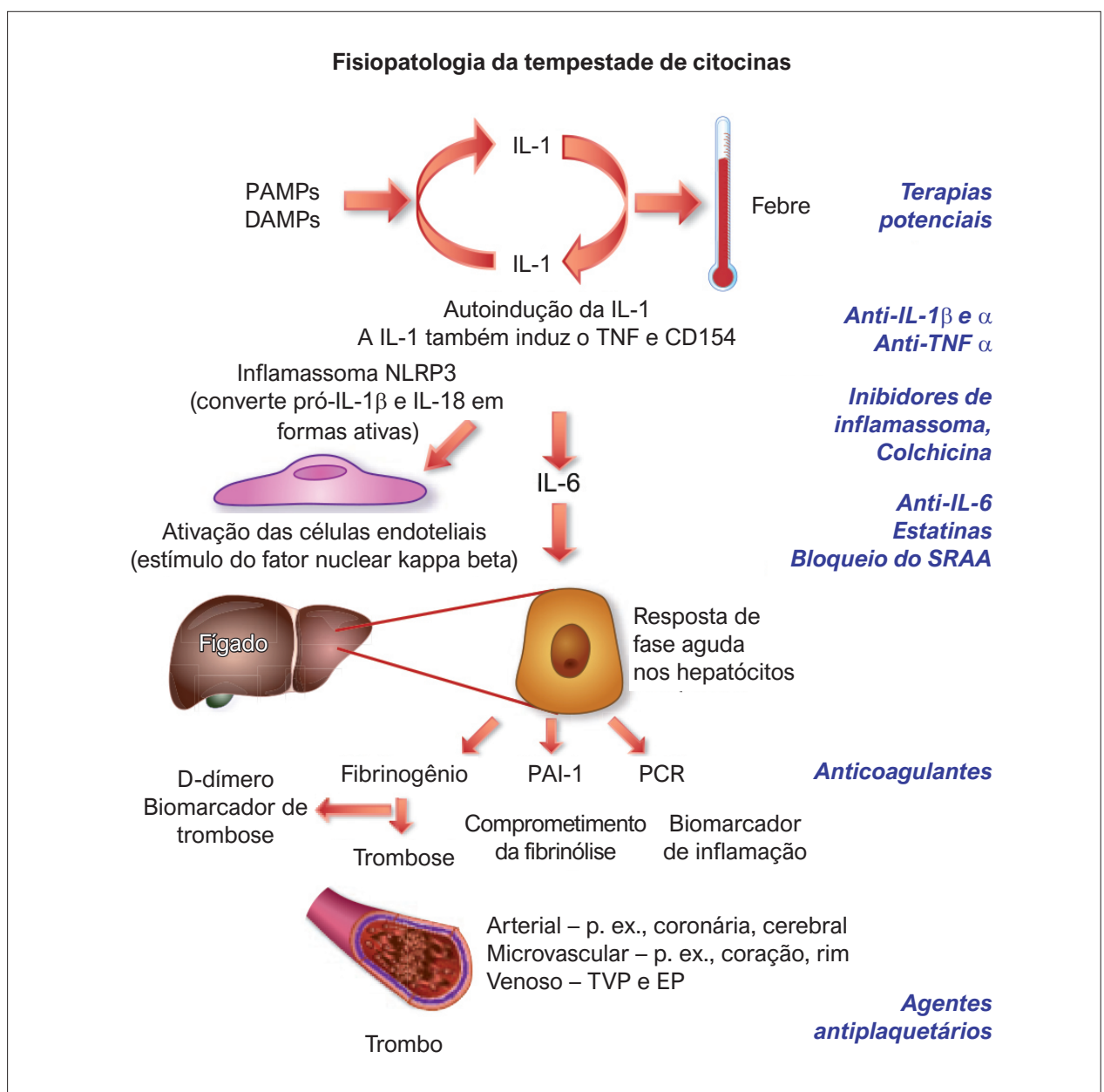


Figura 3 – Tempestade de citocinas. Citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina (IL)-1 e o fator de necrose tumoral alfa (tumor necrosis factor alpha, TNF-α), induzem a expressão gênica um do outro, desencadeando um ciclo de amplificação que sustenta a tempestade de citocinas. A célula endotelial é um alvo chave das citocinas, visto que estas induzem a ação de um eixo transcricional central pró-inflamatório, o fator nuclear kappa beta (fator nuclear-κB). A IL-1 também causa aumentos substanciais da produção de IL-6 por células endoteliais e outras, o instigador da resposta dos hepatócitos na fase aguda. Os reagentes de fase aguda incluem fibrinogênio, o precursor de coágulos, e PAI-1, o principal de nosso sistema fibrinolítico endógeno. A proteína C-reativa (PCR), comumente elevada na COVID-19, fornece um biomarcador de estado inflamatório prontamente mensurado. As alterações no equilíbrio trombótico/fibrinolítico devido à resposta da fase aguda promovem trombose nas artérias, na microvasculatura, incluindo aquela de órgãos como o miocárdio e o rim, e nas veias, causando trombose venosa profunda (TVP) e predispondo a embolia pulmonar (EP). Portanto, as próprias citocinas que suscitam as funções endoteliais anormais podem desencadear a resposta da fase aguda, a qual, em conjunto com a disfunção endotelial local, pode colaborar para as complicações clínicas da doença do coronavírus 2019 (COVID-19). O lado direito desse diagrama alinha os agentes terapêuticos que atacam esses mecanismos da tempestade de citocinas e que, portanto, podem limitar as consequências devastadoras dessa tempestade. Adaptada com permissão de Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. Eur Heart J. 09 2020;41(32):3038-3044. doi:10.1093/eurheartj/ehaa623.³⁹ PAMPs: padrões moleculares associados a patógenos (pathogen-associated molecular patterns); DAMPs: padrões moleculares associados a danos (damage-associated molecular patterns); SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Perspectivas

Essa pandemia está no fim ou apenas começando?

Ainda estamos aprendendo sobre a COVID-19 e sobre as novas variantes do SARS-CoV-2. As evidências atuais apoiam o uso de remdesivir, glicocorticoides, doses profiláticas de anticoagulantes e anticorpos contra o SARS-CoV-2 em certos pacientes hospitalizados com COVID-19. Ainda precisamos de mais terapias baseadas em evidências para encurtar o curso da COVID-19 ou reduzir a necessidade de ventilação mecânica ou cuidados intensivos. A utilização de agentes anticitocinas pode auxiliar na melhoria dos cenários mais graves, nos quais há disfunção dos sistemas biológicos e maior risco de fatalidades, sendo crucial bloquear a onda avassaladora de citocinas elevadas, embora aguardemos por resultados de ensaios clínicos rigorosos.⁷⁴⁻⁷⁶ Existem relatos de reinfecções 50 dias após a recuperação,¹¹⁵ e podem ocorrer infecções pós-vacinação, apesar de incomuns, naqueles já vacinados. A recuperação de alguns sintomas, tais como anosmia¹¹⁶ ou fadiga,¹¹⁷ também pode ser incompleta.

Atualmente, nossa melhor abordagem para erradicar, ou pelo menos controlar, a ameaça do SARS-CoV-2 é a vacinação. Existem diversas vacinas, baseadas em diferentes abordagens, com resultados variando de redução de novos casos ao atenuamento de manifestações avançadas da COVID-19. O desenvolvimento de uma ampla variedade de vacinas em rápida sucessão para confrontar a crise da COVID-19 representa uma vitória da ciência médica. Colhemos os benefícios de décadas de investimentos em pesquisa básica e no desenvolvimento farmacêutico diante dessa pandemia assassina. Desde a sua identificação em dezembro de 2019, a pandemia impulsionou muitos desenvolvimentos, alterou significativamente muitas vidas, abalou rotinas, o trabalho, a convivência social e a prática de exercícios, com consequentes desafios tanto para a saúde física quanto mental.

Com o ônus econômico, a pressão sobre os sistemas de saúde e a demanda urgente por vacinas, os governos têm lutado para alcançar a vacinação de populações inteiras em tempo hábil. Precisamos descobrir a durabilidade da imunização conferida pelas vacinas e desenvolver doses de reforço que prolongarão a proteção e ampliarão o espectro de cobertura de novas variantes.

Como sociedade, devemos aprender com essa crise e nos preparar para enfrentar futuros desafios globais de saúde de maneira mais coerente e organizada. Como profissionais devotados à atenção em saúde, precisamos permitir que a ciência, e não considerações políticas, lidere nossas respostas a desastres de saúde pública como o que estamos enfrentando com a COVID-19. A fim de se prepararem para surtos futuros, pesquisadores devem se organizar antecipadamente em uma cooperação internacional para a realização de ensaios clínicos randomizados, cegos, controlados e com poder adequado, em vez de estudos observacionais ou pouco controlados dispersos. O rigor científico é a única maneira apropriada de avançar. Intervenções baseadas em episódios anecdóticos e sem comprovação plausível atrasam o progresso e, portanto, representam uma ameaça à saúde pública. Devemos confrontar as notórias desigualdades que essa pandemia agravou entre os segmentos menos privilegiados da sociedade. Temos a oportunidade de aprender com essa grave situação. Esse é nosso dever, a fim de evitar que inevitáveis pandemias futuras tenham um custo tão fatal para a nossa sociedade, alterando tantas e mais tantas vidas.

Declaração de Conflitos de Interesse

Dr. Peter Libby: O Dr. Libby é consultor não remunerado, ou está envolvido em ensaios clínicos, para as empresas Amgen, AstraZeneca, Baim Institute, Beren Therapeutics, Esperion Therapeutics, Genentech, Kancera, Kowa Pharmaceuticals, Medimmune, Merck, Norvo Nordisk, Merck, Novartis, Pfizer, Sanofi-Regeneron. O Dr. Libby é membro do comitê consultivo científico das empresas Amgen, Corvidia Therapeutics, DalCor Pharmaceuticals, Kowa Pharmaceuticals, Olatec Therapeutics, Medimmune, Novartis, e XBiotech, Inc. O laboratório do Dr. Libby's recebeu financiamento de pesquisa nos últimos 2 anos da Novartis. O Dr. Libby participa da Diretoria da XBiotech, Inc. O Dr. Libby tem interesses financeiros na Xbiotech, uma empresa que desenvolve anticorpos terapêuticos humanos. Os interesses do Dr. Libby foram revisados e são gerenciados pelas instituições Brigham and Women's Hospital and Partners HealthCare, de acordo com suas políticas de conflito de interesse. O Dr. Libby recebe apoio financeiro do Heart, Lung, and Blood Institute (1R01HL134892), da American Heart Association (18CSA34080399), do RRM Charitable Fund e do Simard Fund.

Referências

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 05 2020;20(5):533-4.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 02 2020;382(8):727-33.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 02 2020;395(10223):497-506.
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 03 2020;395(10229):1054-62.
5. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med*. May 2020;173(5):350-61.
6. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Muller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 05 2020;581(7809):465-9.
7. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 04 2020;8(4):420-2.
8. Van Linthout S, Klingel K, Tschöpe C. SARS-CoV-2-related myocarditis-like syndromes Shakespeare's question: what's in a name? *Eur J Heart Fail*. 06 2020;22(6):922-5.

9. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol*. 08 2020;76(5):533-46.
10. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 07 2020;5(7):811-8.
11. Violi F, Cangemi R, Falcone M, Taliani G, Pieralli F, Vannucchi V, et al. Cardiovascular Complications and Short-term Mortality Risk in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. Jun 2017;64(11):1486-93.
12. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, Inciardi RM, Lombardi CM, Solomon S, et al. COVID 19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *Eur J Heart Fail*. May 2020;22(6):957-66.
13. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 03 2020;323(11):1061-9.
14. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. Mar 2020;63(3):390-1.
15. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vicenzi M, et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 11 2020;76(18):2043-55.
16. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 Sep - Oct 2020;63(5):682-9.
17. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffman J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. Nov 2020;5(11):1265-73.
18. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimalasvaran, Thornton G, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*. Feb 2021;42(19):1866-78.
19. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, Pellegrini D, Nasr A, et al. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 01 2021;77(3):314-25.
20. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection*. Apr 2020;48(5):773-7.
21. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 05 2020;41(19):1861-2.
22. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, Beasley MB, Albrecht R, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv*. 2020:2020.05.18.20099960.
23. Lang JP, Wang X, Moura FA, Siddiqi HK, Morrow DA, Bohula EA. A current review of COVID-19 for the cardiovascular specialist. *Am Heart J*. May 2020;226:29-44.
24. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol*. Apr 2020;75(23):2950-73.
25. Klok FA, Kruij MJ, van der Meer NJ, Arbois MS, Gommers DA, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 07 2020;191:145-7.
26. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. Apr 2020;142(2):184-6.
27. Durvasula R, Wellington T, McNamara E, Watnick S. COVID-19 and Kidney Failure in the Acute Care Setting: Our Experience From Seattle. *Am J Kidney Dis*. Apr 2020;76(1):4-6.
28. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol*. 06 2020;16(6):308-10.
29. Aggarwal G, Lippi G, Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *Int J Stroke*. 06 2020;15(4):385-9.
30. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. Apr 2020;77(6):683-90.
31. Dong N, Cai J, Zhou Y, Liu J, Li F. End-Stage Heart Failure With COVID-19: Strong Evidence of Myocardial Injury by 2019-nCoV. *JACC Heart Fail*. 06 2020;8(6):515-7.
32. Mehra MR, Ruschitzka F. COVID-19 Illness and Heart Failure: A Missing Link? *JACC Heart Fail*. 06 2020;8(6):512-4.
33. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 05 2020;22(5):911-5.
34. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 04 2020;18(4):844-7.
35. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 05 2020;18(5):1094-9.
36. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Med Virol*. Apr 2020;92(10):1902-14.
37. Porfidi A, Pola R. Venous thromboembolism in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 06 2020;18(6):1516-7.
38. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 05 2020;395(10234):1417-8.
39. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 09 2020;41(32):3038-44.
40. Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 - A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 01 2021;31(1):1-5.
41. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 05 2020;116(6):1097-100.
42. He L, Mäe MA, Muhl L, Sun Y, Nahar K, Liébanas EV, et al. Pericyte-specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 – implications for microvascular inflammation and hypercoagulopathy in COVID-19. *bioRxiv*. 2020:2020.05.11.088500.
43. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 05 2020;581(7807):221-4.
44. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 03 2020;367(6485):1444-8.
45. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. Apr 2020;116(10):1666-87.
46. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res*. 04 2020;176:104742.
47. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 04 2020;181(2):281-92.e6.

48. Liu T, Luo S, Libby P, Shi GP. Cathepsin L-selective inhibitors: A potentially promising treatment for COVID-19 patients. *Pharmacol Ther.* 09 2020;213:107587.
49. Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Vasculitides secondary to infections. *Clin Exp Rheumatol.* 2006 Mar-Apr 2006;24(2 Suppl 41):S71-81.
50. Guillevin L. Virus-induced systemic vasculitides: new therapeutic approaches. *Clin Dev Immunol.* 2004 Sep-Dec 2004;11(3-4):227-31.
51. Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol.* Jul 2003;200(3):282-9.
52. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* May 2020; 383(2):120-8.
53. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 05 2020;39(5):405-7.
54. Nakamura S, Imamura T, Okamoto K. Tissue factor in neutrophils: yes. *J Thromb Haemost.* Feb 2004;2(2):214-7.
55. van der Poll T, Büller HR, ten Cate H, Wortel CH, Bauer KA, Deventer SJ, et al. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med.* Jun 1990;322(23):1622-7.
56. de Jonge E, Friederich PW, Vlasuk GP, Rote W, Vroom MB, Levi M, et al. Activation of coagulation by administration of recombinant factor VIIa elicits interleukin 6 (IL-6) and IL-8 release in healthy human subjects. *Clin Diagn Lab Immunol.* May 2003;10(3):495-7.
57. Franco RF, de Jonge E, Dekkers PE, Timmerman JJ, Spek CA, van Deventer SJ, et al. The in vivo kinetics of tissue factor messenger RNA expression during human endotoxemia: relationship with activation of coagulation. *Blood.* Jul 2000;96(2):554-9.
58. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation.* Jun 2020;141(23):1903-14.
59. Ding YQ, Wang HJ, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. [Study on etiology and pathology of severe acute respiratory syndrome]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* Jun 2003;32(3):195-200.
60. Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet.* May 1997;349(9062):1391-2.
61. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol.* 06 2016;1(3):274-81.
62. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* Mar 2020; 5(7):831-40.
63. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 05 2020;395(10237):1607-8.
64. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, Taglietto M, Rosati S, et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics.* May 2020; 146(2):e20201711.
65. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 06 2020;395(10239):1741-3.
66. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ.* 06 2020;369:m2094.
67. Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, D'Agostino RB, Harrington DP. Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Covid-19. *N Engl J Med.* May 2020; 382(25):2462-4.
68. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJ, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 04 2020;382(17):1653-9.
69. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* May 2020; 382(25):2441-6.
70. Mancía G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* May 2020; 382(25):2431-40.
71. Lee KC, Sewa DW, Phua GC. Potential role of statins in COVID-19. *Int J Infect Dis.* Jun 2020; 96:615-7.
72. Castiglione V, Chiriacò M, Emdin M, Taddei S, Vergaro G. Statin therapy in COVID-19 infection. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* Apr 2020; 6(4):258-9.
73. Fedson DS. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antiviral Res.* Sep 2013;99(3):417-35.
74. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity.* 04 2019;50(4):1007-23.
75. Agarwal S, June CH. Harnessing CAR T-cell Insights to Develop Treatments for Hyperinflammatory Responses in Patients with COVID-19. *Cancer Discov.* 06 2020;10(6):775-8.
76. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 05 2020;117(20):10970-5.
77. Lopes RD, Macedo AV, Silva PG, Moll-Bernardes R, Santos TM, Mazza L, et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 01 2021;325(3):254-64.
78. Rubin EJ, Longo DL, Baden LR. Interleukin-6 Receptor Inhibition in Covid-19 - Cooling the Inflammatory Soup. *N Engl J Med.* 04 2021;384(16):1564-5.
79. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Rigon MR, Porcher R, Ravaud P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 01 2021;181(1):32-40.
80. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 01 2021;181(1):24-31.
81. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 04 2021;384(16):1491-502.
82. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart J, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 01 2021;384(1):20-30.
83. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 04 2021;384(16):1503-16.
84. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* Mar 2020; 5(7):802-10.
85. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev.* Mar 2012;76(1):16-32.
86. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol.* Jun 2020; 108(1):17-41.
87. Ferrara JL, Abhyankar S, Gilliland DG. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. *Transplant Proc.* Feb 1993;25(1 Pt 2):1216-7.

88. Yuen KY, Wong SS. Human infection by avian influenza A H5N1. *Hong Kong Med J*. Jun 2005;11(3):189-99.
89. Huang KJ, Su IJ, Theron M, Wu YC, Lai SK, Liu CC, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol*. Feb 2005;75(2):185-94.
90. Liu Q, Zhou YH, Yang ZQ. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. *Cell Mol Immunol*. Jan 2016;13(1):3-10.
91. Jahrling PB, Hensley LE, Martinez MJ, Leduc JW, Rubins KH, Relman DA, et al. Exploring the potential of variola virus infection of cynomolgus macaques as a model for human smallpox. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Oct 2004;101(42):15196-200.
92. Barry SM, Johnson MA, Janossy G. Cytopathology or immunopathology? The puzzle of cytomegalovirus pneumonitis revisited. *Bone Marrow Transplant*. Sep 2000;26(6):591-7.
93. Bisno AL, Brito MO, Collins CM. Molecular basis of group A streptococcal virulence. *Lancet Infect Dis*. Apr 2003;3(4):191-200.
94. Wang JM, Sica A, Peri G, Walter S, Padura IM, Libby P, et al. Expression of monocyte chemotactic protein and interleukin-8 by cytokine-activated human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb*. 1991 Sep-Oct 1991;11(5):1166-74.
95. Dinarello CA, Ikejima T, Warner SJ, Orencole SF, Lonnemann G, Cannon JG, et al. Interleukin 1 induces interleukin 1. I. Induction of circulating interleukin 1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells in vitro. *J Immunol*. Sep 1987;139(6):1902-10.
96. Warner SJ, Auger KR, Libby P. Human interleukin 1 induces interleukin 1 gene expression in human vascular smooth muscle cells. *J Exp Med*. May 1987;165(5):1316-31.
97. Warner SJ, Auger KR, Libby P. Interleukin 1 induces interleukin 1. II. Recombinant human interleukin 1 induces interleukin 1 production by adult human vascular endothelial cells. *J Immunol*. Sep 1987;139(6):1911-7.
98. Warner SJ, Libby P. Human vascular smooth muscle cells. Target for and source of tumor necrosis factor. *J Immunol*. Jan 1989;142(1):100-9.
99. Loppnow H, Libby P. Adult human vascular endothelial cells express the IL6 gene differentially in response to LPS or IL1. *Cell Immunol*. Sep 1989;122(2):493-503.
100. Loppnow H, Libby P. Proliferating or interleukin 1-activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin 6. *J Clin Invest*. Mar 1990;85(3):731-8.
101. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauer MV, Urban S, et al. Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *J Am Coll Surg*. 08 2020;231(2):193-203.e1.
102. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. Apr 2020; 92(11):2283-5.
103. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect*. 06 2020;50(4):382-3.
104. Magro G. SARS-CoV-2 and COVID-19: is interleukin-6 (IL-6) the 'culprit lesion' of ARDS onset? What is there besides Tocilizumab? SGP130Fc. *Cytokine X*. May 2020;2(2):100029.
105. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun*. 07 2020;111:102452.
106. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. Mar 2020; 71(15):762-8.
107. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 03 2020;395(10229):1033-4.
108. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 05 2020;17(5):533-5.
109. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827.
110. Li T, Xie J, He Y, Fan H, Baril L, Qiu Z, et al. Long-term persistence of robust antibody and cytotoxic T cell responses in recovered patients infected with SARS coronavirus. *PLoS One*. Dec 2006;1(1):e24.
111. Li SS, Cheng CW, Fu CL, Chan Y, Lee M, Chan JW, et al. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. *Circulation*. Oct 2003;108(15):1798-803.
112. Cui N, Zou X, Xu L. Preliminary CT findings of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Imaging*. May 2020;65:124-32.
113. Madjid M, Vela D, Khalili-Tabrizi H, Casscells SW, Litovsky S. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. *Tex Heart Inst J*. 2007;34(1):11-8.
114. Libby P. The Heart in COVID-19: Primary Target or Secondary Bystander? *JACC Basic Transl Sci*. May 2020;5(5):537-42.
115. Santos LA, Gois Filho PG, Silva AM, Santos JV, Santos DS, Aquino MM, et al. Recurrent COVID-19 including evidence of reinfection and enhanced severity in thirty Brazilian healthcare workers. *J Infect*. Feb 2021;82(3):399-406.
116. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, Mustin V, Ducarme M, Journe F, et al. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *J Intern Med*. Jan 2021.
117. Willi S, Lüthold R, Hunt A, Hanggi NV, Sejdidi D, Scaff C, et al. COVID-19 Sequelae in adults aged less than 50 years: A Systematic Review. *Travel Med Infect Dis*. Feb 2021;40:101995.



O Papel do Especialista em Insuficiência Cardíaca: Benefícios para os Pacientes e para a Comunidade Cardiológica

The Role of the Heart Failure Specialist: Benefits for Both the Patient and the Cardiology Community

Livia A. Goldraich,¹ Jefferson L. Vieira,² Nadine Clausell¹

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,¹ Porto Alegre, RS - Brasil

Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart,² Fortaleza, CE - Brasil

Nas últimas décadas, o avanço no conhecimento das doenças cardiovasculares foi notável. Entre as condições de maior relevância epidemiológica para a população, a insuficiência cardíaca (IC) tem papel proeminente, considerando as elevadas prevalência e incidência mundiais, que também incluem o Brasil.¹⁻⁴ Como tal, o domínio básico dessa condição é fundamental na formação do cardiologista. Contudo, tem avançado o entendimento da complexidade das diversas doenças e dos múltiplos mecanismos fisiopatológicos potencialmente envolvidos no desenvolvimento, na progressão e no prognóstico da IC, assim como o amplo e intrincado espectro de alternativas terapêuticas que vêm surgindo, especialmente nas últimas duas décadas. Esses avanços possibilitaram a melhora significativa de desfechos clínicos de indivíduos com IC, mas também foi tornando-se claro, à medida que se aprofundaram os conhecimentos e os consequentes desafios terapêuticos, que um novo tipo de treinamento e expertise na área da Cardiologia se faziam necessários.

A *American Heart Association* e a *European Society of Cardiology* (ESC) foram as pioneiras em estimular o crescimento e o fortalecimento da especialidade de IC, com a criação de grupos de estudos, departamentos e periódicos focados nessa condição.⁵⁻⁷ Vários congressos específicos de IC foram sendo organizados e congregam um crescente número de participantes há cerca de 20 anos. Concomitantemente, diversos serviços de cardiologia reconhecidos mundialmente desenvolveram programas de *fellowship* em IC e transplante cardíaco, muitos dos quais mais recentemente abrangem também a área de suporte circulatório mecânico. Por fim, exames de qualificação para titulação de especialista em IC pela *American Board of Internal Medicine* (ABIM) e pela *Heart Failure Association* da ESC foram estabelecidos em 2013 e 2014, respectivamente.^{5,8} Em 2020, um consenso de

profissionais do *American College of Cardiology* (ACC) em associação com a *Heart Failure Society of America* (HFSA) e a *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) apresentou uma lista de requisitos para o treinamento do especialista em IC, baseadas nas competências centrais do Conselho de Credenciamento para Educação Médica de Pós-Graduação Norte-Americano (ACGME).⁹ Esse documento delineia, particularmente, as expectativas para médicos que tratam de pacientes com IC avançada ou receptores de transplante cardíaco, e recomenda habilidades específicas também em suporte circulatório mecânico, terapia de ressincronização, transplante cardíaco e hipertensão pulmonar. Além disso, os autores também recomendam que haja um processo de manutenção da certificação do especialista por meio da participação em programas de educação médica continuada e da colaboração com bancos de dados e registros nacionais.¹⁰ A Tabela 1 exemplifica e adapta o modelo de treinamento em IC realizado no Brigham and Women's Hospital da Universidade de Harvard, em Boston, nos Estados Unidos.

No Brasil, embora o Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC) ligado à Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) tenha completado 20 anos de existência em 2020 e o Congresso do DEIC já esteja em sua XIX edição anual em 2021, a especialidade ainda é pouco reconhecida entre médicos cardiologistas, médicos não cardiologistas, equipe multiprofissional, administradores em saúde, pacientes e seus cuidadores.¹¹ Além disso, são poucas as opções de treinamento específico, embora alguns centros no país ofereçam cursos de especialização em IC com ano adicional de formação, após a conclusão da residência em cardiologia. Há também algumas instituições que estruturaram programas específicos de residência médica credenciados pelo Ministério da Educação ou pelo Ministério da Saúde como área de atuação em transplante de coração, nos quais a formação tem incluído conteúdos aprofundados em IC e suas diferentes dimensões.¹² Os programas de formação em IC hoje existentes no Brasil estão apresentados na Tabela 2.

Esses programas de treinamento têm o objetivo de qualificar o cardiologista a cuidar do paciente com IC em todos os seus estágios, sobretudo daqueles com doença avançada que frequentemente necessitam de hospitalizações, drogas vasoativas, monitorização hemodinâmica invasiva, dispositivos de assistência circulatória mecânica ou transplante cardíaco. A capacitação em habilidades técnicas e procedimentos específicos é oferecida de maneira variada

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/prevalência; Especialista; Continuidade da Assistência ao Paciente; Epidemiologia; Estudos Transversais.

Correspondência: Nadine Clausell •

Serviço de Cardiologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rua Ramiro Barcelos, 2350. CEP 90035-003, Porto Alegre - RS - Brasil
E-mail: nclausell@hcpa.edu.br

Artigo recebido em 28/04/2021; revisado em 30/05/2021; aceito em 30/05/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210002>

Tabela 1 - Lista adaptada de competências e habilidades específicas que estão incluídas no programa de *fellowship* em Insuficiência Cardíaca Avançada, Transplante Cardíaco e Medicina de Dispositivos de Assistência Ventricular do *Brigham and Women's Hospital* da Universidade de Harvard (Boston, Estados Unidos)

Competências gerais
Cuidado e atenção ao paciente
Conhecimento médico
Aprendizado baseado na prática e educação permanente
Habilidades interpessoais e de comunicação
Profissionalismo e ética na prática profissional
Prática baseada na ordenação do sistema de saúde
Habilidades técnicas/procedimentos
Acompanhar e interpretar testes de esforço cardiopulmonar
Acompanhar cateterismo cardíaco direito e interpretar desafio vasodilatador pulmonar
Acompanhar interrogatório de dispositivos de CDI e TRC
Observar implante e acompanhar interrogatório de DAVs
Acompanhar o atendimento ambulatorial de pacientes com DAV
Acompanhar a captação de órgãos, a cirurgia de transplante cardíaco e o atendimento ambulatorial de pacientes transplantados
Acompanhar e discutir biópsias endomiocárdicas
Participar de discussões de fim de vida e/ou cuidados paliativos

CDI: cardioversor desfibrilador implantável; DAV: dispositivo de assistência ventricular; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

Tabela 2 – Programas de Residência Médica e cursos de especialização em Insuficiência Cardíaca Avançada e Transplante Cardíaco disponíveis no Brasil

1. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Curso de Aprimoramento em Transplante de Coração em Adultos
2. Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Alberto Einstein
Curso de Aprimoramento em Transplante e Insuficiência Cardíaca
3. Instituto do Coração (Incor) – HC-FMUSP
Programa de complementação especializada – PCE: Insuficiência Cardíaca Congestiva e Dispositivos de Assistência Ventricular
Residência Médica em Transplante de Coração
4. Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP
Residência Médica da Escola Paulista de Medicina
Ano opcional: Transplante Cardíaco
5. Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Residência Médica – Ano adicional: Transplante de Coração
6. Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia
Residência Médica – Ano adicional para Capacitação em Transplante Cardíaco
7. Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP
Programa de Complementação Especializada – COMESP na área de Transplante de Coração e Insuficiência Cardíaca Avançada

Fonte: Mesquita ET, Mendes AP, Moura L, Figueiredo Neto JA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Moreira MDCV, Clausell NO. The Challenges of Heart Failure Yesterday, Today and Tomorrow and the 20 Years of DEIC. Arq Bras Cardiol. 2021 Feb;116(2):359-362.¹²

pelos diferentes programas, levando em consideração as particularidades dos meios em que os egressos irão inserir-se profissionalmente. Além disso, essa capacitação visa à inserção desses profissionais nos ambientes clínicos de

maneira colaborativa, procurando integrar as diferentes especialidades cardiológicas que são importantes na avaliação e no atendimento do paciente com IC. O avanço na área de IC vem expandindo a atuação dos especialistas para além do

manejo de pacientes que necessitem de terapias avançadas e, atualmente, pode envolver avaliação e tratamento de diagnósticos etiológicos complexos, comorbidades ou hipertensão pulmonar; cardio-oncologia; multimodalidades de imagem em cardiologia; eletrofisiologia; reabilitação cardíaca; genética; cardiointensivismo; e cuidados paliativos. Vale também destacar que esses médicos devem ser preparados para desempenhar um papel de coordenação da assistência ao paciente com IC em situações que muito frequentemente incluem profissionais de várias disciplinas, como na tomada de decisões ágeis e críticas envolvidas no manejo cardiogênico ou no gerenciamento do cuidado da doença crônica. Ainda, é crescente o papel dos especialistas em IC no incremento de pesquisas nesse campo.

Em diversos países e, muito provavelmente, no Brasil, médicos de família, geriatras e clínicos gerais prestam assistência a uma grande parcela dos pacientes com IC, além dos cardiologistas gerais.¹³ Em países onde a especialidade de IC é desenvolvida e reconhecida, essa dinâmica assistencial funciona com adequado fluxo de referência e contrarreferência entre os médicos não especialistas e os especialistas, envolvendo ainda significativa interação no modelo de cuidado compartilhado.^{10,14} De toda forma, convém sublinhar que diversos estudos sugerem que o cuidado prestado por especialistas em IC resulta na melhora de desfechos clínicos que incluem redução de hospitalizações e aumento de sobrevida.^{15,16}

Dados preliminares de um projeto de pesquisa conduzido pelo nosso grupo, com apoio da SBC, indicam que pacientes com IC podem corresponder de 25 a 50% da prática clínica de muitos cardiologistas gerais; entretanto, o encaminhamento de pacientes para especialistas ainda parece ser infrequente. O limitado reconhecimento pelos pares e também pelos pacientes foi um dos principais aspectos citados pelos especialistas em IC como barreiras para o desenvolvimento da especialidade no país (dados não publicados). Nossos dados sugerem que, apesar dos esforços empreendidos nos últimos anos no sentido de destacar a importância da especialidade no

cenário assistencial cardiológico no Brasil, ainda há um longo caminho a ser percorrido no país para que esse especialista seja devidamente reconhecido e possa impactar positivamente em desfechos de pacientes com IC.

Concluindo, frente à crescente prevalência da IC e ao acesso ainda limitado ao cuidado especializado, seria desejável que mais instituições estimulassem a formação de especialistas em IC. Adicionalmente, parece oportuno trabalhar o conceito de que a presença e a atuação do especialista em IC em um grupo ou serviço de cardiologia pode contribuir para o crescimento do meio, fortalecendo a prática do manejo compartilhado com cardiologistas gerais e potencialmente ampliando a valorização e a demanda de outras especialidades cardiológicas e da equipe multiprofissional. Com a incorporação de especialistas em IC, gestores em saúde e pesquisadores podem encontrar um amplo campo para práticas de melhorias de processos assistenciais e de inovação, respectivamente. Por fim, o acréscimo de especialistas em IC no âmbito de uma instituição pode beneficiar não somente desfechos clínicos dos pacientes, mas agregar qualidade e avanço através da interdisciplinaridade, a qual é uma forte característica do cuidado contemporâneo desses pacientes (Figura 1).

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Goldraich LA, Vieira JL, Clausell N.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

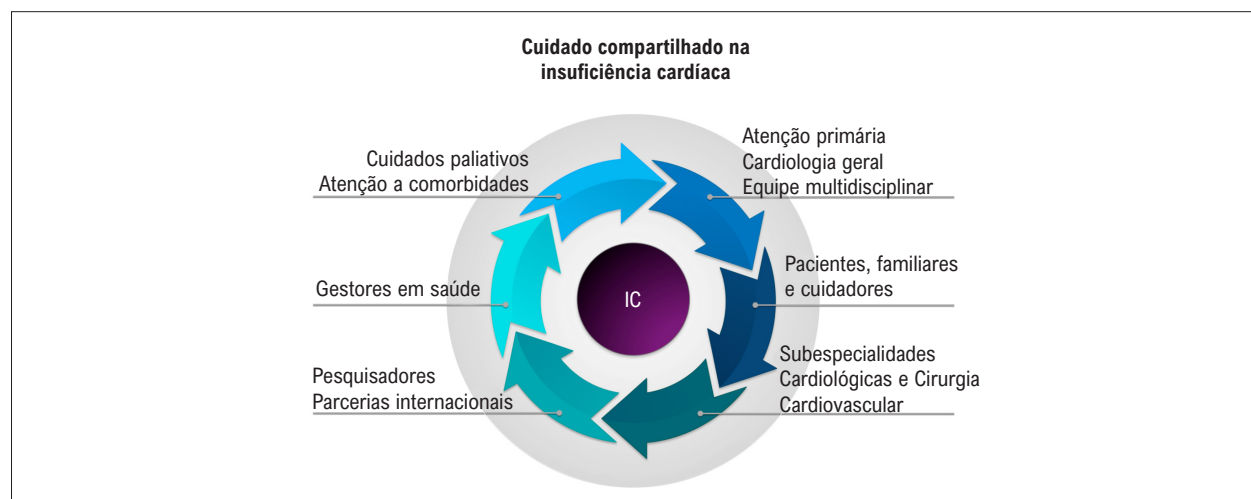


Figura 1 – Representação gráfica da interdisciplinaridade no atendimento contemporâneo de pacientes com insuficiência cardíaca. IC: insuficiência cardíaca.

Referências

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743.
2. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(1):29-36.
3. Fernandes ADF, Fernandes GC, Mazza MR, Knijnik LM, Fernandes GS, Vilela AT, et al. A 10-year trend analysis of heart failure in the less developed Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(2):222-31.
4. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018;391(10120):572-80.
5. Jessup M, Drazner MH, Book W, Cleveland Jr JC, Dauber I, Farkas S, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA/ISHLT/ACP Advanced Training Statement on Advanced Heart Failure and Transplant Cardiology (Revision of the ACCF/AHA/ACP/HFSA/ISHLT 2010 Clinical Competence Statement on Management of Patients With Advanced Heart Failure and Cardiac Transplant): a Report of the ACC Competency Management Committee. *Circ Heart Fail*. 2017;10(6):e000021.
6. Westenbrink BD, Brugs JJ, McDonagh TA, Filippatos G, Ruschitzka F, Laake LW. Heart failure specialization in Europe. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(4):347-9.
7. Konstam MA Executive Council of the Heart Failure Society of America. Heart failure training: a call for an integrative, patient-focused approach to an emerging cardiology subspecialty. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(7):1361-2.
8. McDonagh TA, Gardner RS, Lainscak M, Nielsen OW, Parissis J, Filippatos G, et al. Heart failure association of the European Society of Cardiology specialist heart failure curriculum. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(2):151-62.
9. Accreditation Council for Graduate Medical Education. ACGME Program Requirements for Graduate Medical Education in Advanced Heart Failure and Transplant Cardiology [citado 07 Março de 2021]. Disponível em https://www.acgme.org/Portals/0/PFAssets/ProgramRequirements/159_AdvancedHeartFailureTransplantCardiology_2020.pdf?ver=2020-02-14-153940-843.
10. Yancy CW, Drazner MH, Coffin ST, Cornwell 3rd W, Desai S, Erwin 3rd JP, et al. 2020 ACC/HFSA/ISHLT Lifelong Learning Statement for Advanced Heart Failure and Transplant Cardiology Specialists: a Report of the ACC Competency Management Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(10):1212-30.
11. Scheffer M, Cassenote A, Guilloux AGA, Miotto BA, Mainardi GM, Matijasevich A, et al. Demografia Médica no Brasil 2018. São Paulo: FMUSP; 2018. 286 p.
12. Mesquita ET, Mendes AP, Moura L, Figueiredo Neto JA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, et al. The Challenges of Heart Failure Yesterday, Today and Tomorrow and the 20 Years of DEIC. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(2):359-62.
13. Verhestraeten C, Weijers G, Debleu D, Ciarka A, Goethals M, Droogmans S, et al. Diagnosis, treatment, and follow-up of heart failure patients by general practitioners: a Delphi consensus statement. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244485.
14. Baumwol J. "I Need Help"-A mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(5):593-4.
15. Griffin EA, Wonderling D, Ludman AJ, Al-Mohammad A, Cowie MR, Hardman SMC, et al. Cost-effectiveness analysis of natriuretic peptide testing and specialist management in patients with suspected acute heart failure. *Value Health*. 2017;20(8):1025-33.
16. Morton G, Philip L, Gilpin T, Chan PE, Guha K, Kalra PR. Does specialist review for patients with suspected heart failure predict better outcomes? An observational study on the utility of compliance with NICE guidelines. *BMJ Open*. 2018;8(8):e021856.



Muito Além da Doença – A História da Casa do Portador de Doença de Chagas e Insuficiência Cardíaca de Pernambuco/PROCAPE-UPE/Brasil

Beyond the Disease – History of the House for Patients with Chagas Disease and Heart Failure of Pernambuco (Casa do Portador de Doença de Chagas e Insuficiência Cardíaca de Pernambuco)/PROCAPE-UPE/Brazil

Silvia Marinho Martins,¹ Cassandra Barros Correia de Moura,¹ Maria da Glória Aureliano de Melo Cavalcanti,¹ Cristina de Fátima Velloso Carrazzone,¹ Carolina de Araújo Medeiros,¹ Wilson Oliveira Junior¹

Ambulatório de Doença de Chagas e Insuficiência Cardíaca do Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco Prof. Luiz Tavares – PROCAPE-Universidade de Pernambuco – UPE,¹ Recife, PE - Brasil

“A utopia está lá no horizonte. Me aproximo dois passos, ela se afasta dois passos. Caminho dez passos, e o horizonte corre dez passos. Por mais que eu caminhe, jamais alcançarei. Para que serve a utopia? Serve para isso: para que eu não deixe de caminhar.”

Fernando Birri

Como tudo começou

A história do Ambulatório de Doença de Chagas e Insuficiência Cardíaca do Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco Prof. Luiz Tavares da Universidade de Pernambuco (UPE) tem início em agosto de 1987, no Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC). Quando concebido, em 1884, o hospital tinha suas ações voltadas, sobretudo, para o atendimento de pacientes com doenças infecciosas e parasitárias. Desde aquela época, já trabalhava com as enfermidades que, posteriormente, seriam conhecidas como desassistidas (hoje chamadas e classificadas como negligenciadas pela Organização Mundial da Saúde [OMS]) e tornou-se terreno fértil para o nascimento do Ambulatório de Doença de Chagas.

Em 1964, o HUOC passou a ser hospital-escola, recebendo alunos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco. Nesse momento, o hospital se tornou a primeira referência no campo da cardiologia clínica e cirúrgica no estado, sendo a principal e única emergência pública exclusivamente destinada à especialidade. A demanda emergencial era enorme, e foram implantadas uma série de enfermarias setorializadas que pudessem atender e tratar pacientes cardiopatas. Entre elas, estava a de miocardiopatias e insuficiência cardíaca, que, no final da década de 1970, era coordenada pelo professor Wilson de Oliveira Jr. De modo geral, os pacientes chegavam à emergência cardiológica com insuficiência cardíaca (IC) descompensada, sendo atendidos e encaminhados para a enfermaria de miocardiopatias (Figura 1). Uma vez compensados, recebiam alta, sem, no entanto,

ter um acompanhamento ambulatorial sistemático, o que redundava em diversos novos internamentos. Muitos desses tinham insuficiência cardíaca de etiologia chagásica.

Essa constatação levou os médicos Wilson de Oliveira Jr. e Cassandra Barros Correia a propor à direção do hospital a criação de um ambulatório específico para atendimento aos pacientes com doença de Chagas, egressos da enfermaria de miocardiopatias, cujas implicações sociais eram e continuam sendo bastante específicas. A ideia foi acolhida com entusiasmo pelo então diretor do HUOC, o cardiologista Ricardo Paiva (Figura 2). A proposta visava impactar positivamente na demanda sobre a emergência do hospital e internamento na enfermaria. Pacientes com a doença controlada não precisariam buscar esse atendimento mais complexo. Naquele momento, o ideal que norteava a organização do Sistema Único de Saúde (SUS), que tem como marco de início o ano de 1988, já se desenhava no HUOC, com a hierarquização do serviço.

Assim, com uma pequena sala, com dois médicos e uma enfermeira (Valdinete Paiva), teve início o Ambulatório de Doença de Chagas do HUOC, defendendo o lema “Humanizar para cuidar”. Diante do espaço restrito e da equipe reduzida, inicialmente, a assistência prestada limitava-se à esfera biomédica. Diante da complexidade que envolve a doença de Chagas, com suas implicações sociais, econômicas e psicológicas, a equipe sentiu a necessidade de transcender a abordagem estritamente biomédica para uma assistência mais completa, um atendimento integral à saúde, realizado por uma equipe multidisciplinar, que até os dias de hoje vem sendo cientificamente comprovado como a melhor opção na condução de pacientes crônicos.¹ Nessa perspectiva, já era clara a necessidade de olhar o paciente como um todo, com o desafio de adotar o modelo de assistência biopsicossocial, que propõe enxergar muito mais que um órgão doente, vendo também a pessoa, sua história, sua família, assim como o seu contexto socioeconômico. Para isso, era necessário um grupo de profissionais que ajudasse a aguçar a percepção dos diversos aspectos da realidade de um mesmo indivíduo.²

Ao mesmo tempo, desde o início, a equipe do ambulatório buscou o empoderamento dos pacientes, dando-lhes mais consciência sobre as questões sociais que envolviam a doença e a necessidade de se articularem e se associarem para, juntos, terem mais força e ampliarem suas vozes para lutar por suas pautas e para que pudessem apoiar uns aos outros, especialmente por se tratar de uma doença negligenciada. O entendimento era de que o paciente precisava ter um papel

Palavras-chave

Doença de Chagas; Insuficiência Cardíaca; Ambulatório.

Correspondência: Silvia Marinho Martins •

Casa de Chagas - PROCAPE -UPE - R. Álvares de Azevedo, 220.

CEP 50100-040, Santo Amaro, Recife, PE - Brasil

E-mail: s.m.martins@uol.com.br

Artigo recebido em 28/04/2021, revisado em 02/06/2021, aceito em 08/06/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210003>



Figura 1 – Ambulatório funcionando no Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC).



Figura 2 – Primeiros anos do Ambulatório. Na foto 4, da esquerda para a direita, os médicos Enio Cantarelli, Wilson de Oliveira Jr., Cassandra Barros e Ricardo Paiva.

ativo e não ser apenas mero receptor de informações. Foi assim que surgiu a Associação Pernambucana dos Portadores de Doença de Chagas, com o lema “Um compromisso com a vida”, a primeira associação de portadores da enfermidade em todo o mundo.

Com o passar dos anos, o ambulatório foi ganhando capilaridade, assumindo o tratamento farmacológico e

não farmacológico da enfermidade de Chagas, IC de etiologia chagásica e não chagásica, além da indicação e acompanhamento a pacientes portadores de marcapasso (MP) e cardiodesfibrilador implantável (CDI). Na medida em que o trabalho se expandia e se tornava conhecido para além dos muros do HUOC, o Ambulatório de Doença de Chagas foi procurado pela direção do Centro de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), com o objetivo

de encaminhar doadores de sangue com sorologia reagente para doença de Chagas para esclarecimento diagnóstico e seguimento, aos pacientes com confirmações de diagnóstico positivo para a enfermidade.

No início do século XXI, as atividades do ambulatório e da associação já se difundiam muito além de Pernambuco. O resultado obtido com a adoção do modelo assistencial de atenção integral, que também envolvia o associativismo dos pacientes e familiares, ultrapassava barreiras territoriais. Em 2007, o médico Wilson de Oliveira Jr. atendeu ao convite da OMS e foi apresentar a experiência exitosa desenvolvida em Pernambuco, representando o serviço por ele coordenado, que se tornou espelho e inspiração para outras organizações e associações em todo o mundo.

Em 2006, com a inauguração do Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco Prof. Luiz Tavares da Universidade de Pernambuco (Procape), idealizado e fundado pelo professor Enio Lustosa Cantarelli (Figura 3), somado ao aumento do número de pacientes, principalmente portadores de IC e MP, sentiu-se a necessidade de identificar um espaço físico capaz de abrigar as atividades do Ambulatório de Doença de Chagas e IC, assim como a sede da associação de pacientes portadores de doença de Chagas.

No final de 2009, por iniciativa do coordenador do ambulatório de Chagas e IC e equipe, do diretor do Procape e dos voluntários da associação, foi iniciada uma campanha de arrecadação de recursos, por meio de doações feitas tanto por pessoas físicas quanto por entidades privadas, com o objetivo de instituir a Casa do Portador de Doença de Chagas e IC

de Pernambuco/Procaped-UIPE. O projeto foi apoiado pelo professor João Regis e pelo reitor Carlos Calado. Foi adquirido e adequado um imóvel próximo ao Procaped que abrigasse o ambulatório e a sede da associação, sendo inaugurado em dezembro de 2010 (Figura 4).

Com o passar do tempo, a Casa de Chagas foi possibilitando um melhor acolhimento e atendimento aos pacientes. O serviço conta com quatro consultórios especializados, está adequado a pacientes com necessidades especiais, totalmente informatizado e interligado ao Procaped por meio de prontuário eletrônico. Oferece, ainda, espaço de acolhimento e socialização, aparelhado com áudio e vídeo, onde são desenvolvidos projetos especiais (Figura 5).

Uma doença negligenciada

A doença de Chagas figura entre uma das 21 doenças chamadas de negligenciadas pela OMS (2021). Essas são enfermidades que poderiam ser tratadas e curadas, na maioria dos casos, mas as quais, infelizmente, atingem populações inteiramente negligenciadas. Diferentemente das doenças globais, a exemplo da hipertensão arterial e do diabetes, mesmo com todo o avanço da ciência, as doenças negligenciadas não despertam interesse da indústria farmacêutica e seguem sendo diagnosticadas e tratadas da mesma forma há anos, sem avanços significativos devido à falta de investimento em pesquisas. Além da doença de Chagas, fazem parte da lista de enfermidades negligenciadas a esquistossomose, a malária, a hanseníase, entre outras. Essas doenças acabam trazendo um grande estigma para o paciente. Portanto, é fundamental entender que o paciente portador da doença de Chagas é também negligenciado, assim como a sua doença. Sua condição de vida é determinante para a instalação da doença.

Segundo a OMS, estima-se haver entre 6 a 7 milhões de pessoas contaminadas pela doença de Chagas no mundo, vivendo de forma precária em países endêmicos e não endêmicos, com baixo poder de reivindicação. Hoje, a doença de Chagas é predominantemente urbana, visto que mais de dois terços dos indivíduos infectados vivem nas cidades, e a alta proporção de casos não diagnosticados representa um grande desafio. Em todo o mundo, estima-se que menos de 10% das pessoas com doença de Chagas são diagnosticadas e tratadas adequadamente.³

Mesmo depois de 112 anos da descoberta dessa doença, considerada atualmente “a mais brasileira das doenças”, por Carlos Chagas, essa enfermidade continua sendo um grave problema de saúde pública mundial. Quando feita a descoberta, com sua aguçada consciência social, o médico descreveu suas manifestações clínicas até os reservatórios naturais, somado ao perfil das pessoas afetadas, fazendo uma relação de causa e efeito entre a população com baixo nível socioeconômico e a presença da doença.

Originalmente, a infecção se restringia ao ambiente silvestre. Com a aproximação do homem a esse ambiente, a doença de Chagas passou a afetá-los, tornando-se uma zoonose. Com o forte êxodo rural observado em meados do século XX, o paciente portador de doença de Chagas levou a doença para a cidade. Atualmente, estima-se que, no Brasil,



Figura 3 – Visita do professor Enio Cantarelli. Carolina Medeiros, Wilson de Oliveira Jr, Maria das Neves Dantas, Sílvia Marinho Martins.



Figura 4 – Fachada da entrada da Casa de Chagas.



Figura 5 – Parte da equipe em um dos consultórios da casa.

70% dos pacientes portadores de doença de Chagas residam na periferia das grandes cidades em condições tão precárias quanto às originais na zona rural. São aproximadamente 1 milhão de pacientes portadores da doença vivendo nas periferias das grandes cidades dos países endêmicos da América Latina, formatando uma verdadeira epidemia urbana.⁴ Ao longo da década de 1990, devido ao aumento da migração entre diversos continentes, a doença de Chagas passou a ser considerada globalizada, com a presença de pessoas afetadas em todo o mundo.

Esses aspectos sociais foram fundamentais para nortear as ações do ambulatório. Existiam demandas de cunho

biopsicossocial as quais transcendiam a assistência unicamente biomédica. Em um primeiro momento, a maioria dos pacientes que chegava à enfermaria do HUOC vinha do interior, consistia em adultos jovens, porém com grave comprometimento visceral, especialmente na esfera cardíaca. O histórico familiar de morte súbita era relatado com frequência, com vidas ceifadas precocemente, trazendo forte impacto psicológico com o medo da possibilidade de morte iminente. Com a estruturação do ambulatório, em espaço específico para atendimento a esses pacientes, a equipe iniciou trabalho de busca ativa entre familiares objetivando identificar novos casos precocemente,

especialmente em pacientes assintomáticos, porém expostos ao mesmo risco de contaminação.

Com o passar dos anos, esse perfil foi ganhando novas nuances. No início dos anos 1990, com a chegada do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e seu avanço, os hemocentros passaram a ser obrigados a realizar uma série de exames para liberar a doação do sangue. Entre os exames que anteriormente eram apenas recomendados e que passaram a ser exigidos, estava a sorologia para a doença de Chagas. Com a chegada desses ex-doadores de sangue como pacientes para o ambulatório, surgiu um novo perfil de pessoas afetadas pela enfermidade de Chagas. Esses “novos” pacientes eram jovens, predominantemente homens, assintomáticos, naturais e procedentes de área urbana. Muitos deles desconheciam as formas de transmissão da doença de Chagas e tinham dados clínicos epidemiológicos diferentes daquele grupo que era acompanhado na enfermaria. Frequentemente, esses jovens chegavam ansiosos ao ambulatório, repletos de dúvidas e com muitos tabus em relação à enfermidade.

A exitosa parceria entre o ambulatório e os hemocentros garantiu assistência adequada a muitos pacientes e possibilitou o registro e a compreensão da dimensão da presença da doença em Pernambuco. Também promoveu a melhoria da estrutura física do ambulatório e a incorporação de novos profissionais para atuar na assistência, na pesquisa e no ensino a respeito da doença.

Foi nesse cenário que, em maio de 2011 a Secretaria Estadual Saúde do Estado de Pernambuco (SES) criou o Programa de Enfrentamento às Doenças Negligenciadas (Sanar), tendo como objetivo “reduzir ou eliminar as doenças transmissíveis negligenciadas”.⁵ O surgimento do programa Sanar, reconhecido como uma ação exitosa no Brasil, foi um importante divisor de águas no planejamento e nas ações de enfrentamento à doença de Chagas em Pernambuco. Essa iniciativa impactou positivamente nas ações do Ambulatório de Doença de Chagas e IC/Procapes-UPE, colocando-o na condição de Ambulatório Estadual de Referência para Doença de Chagas e IC, estabelecendo, assim, parcerias para a descentralização, treinamento, lotação de profissionais, ensino e ações associativas. A parceria do Ambulatório de Referência com o Sanar uniu forças para a criação de estratégias que pudessem ajudar nesse combate.

Talvez a ação dessa parceria que mereça maior destaque seja o programa de descentralização do atendimento ao paciente com doença de Chagas ainda em curso. Desde 2012, um grupo formado por integrantes do ambulatório e do Sanar passou a realizar viagens para as gerências regionais de saúde (GERES) de todo estado, a fim de preparar as equipes de saúde dessas regiões para receber e assistir aos pacientes com Chagas. O trabalho de formação desses profissionais objetivou que o doente pudesse ser atendido em sua região de domicílio, sem que fosse necessária a transferência para o Recife. Foi criada, ainda, uma rede interligada de diagnóstico sorológico, e de farmácia estadual regionalizada, com treinamentos e capacitação para a distribuição regional dos medicamentos de uso contínuo e Benznidazol, para o tratamento etiológico da doença de Chagas, quando indicado.

Essa ação tem como objetivo organizar melhor a demanda que chega ao ambulatório, acolhendo na ponta os pacientes que possuem sorologia positiva, mas sem manifestações clínicas da doença, ou aqueles com alguma manifestação de um grau mais leve passíveis de serem cuidadas nos serviços de atenção básica. Seguindo o modelo de atendimento exatamente de modo como ele é estruturado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Dessa forma, com todas essas engrenagens funcionando a contento, o ambulatório receberia um perfil de pacientes mais específico, aqueles com IC de maior gravidade e que necessitem do uso de um MP e ou CDI. A proposta é, inclusive, implementar a teleconsulta e criar um canal de comunicação entre o médico da ponta e os especialistas da casa de Chagas (Figura 6).

Perfil do paciente acompanhado no ambulatório de referência estadual em Doença de Chagas e IC

Infelizmente, tantos anos após o descobrimento da enfermidade, o perfil sociodemográfico dos pacientes assistidos pelo ambulatório continua bastante similar àquele descrito por Carlos Chagas, exceto pela idade mais avançada. No último levantamento realizado pelo grupo do ambulatório, foram estudados 880 pacientes, observando-se que 69% são mulheres; a idade média é de 62 anos; 38% são naturais da Zona da Mata Pernambucana, seguidos por pacientes naturais do Sertão em 17%, Agreste, 24%, Região Metropolitana, 5% e de outros estados em 16%. Quanto à procedência, 45% vivem na Região Metropolitana do Recife, embora a maioria seja natural de áreas endêmicas do interior do estado. Mais da metade são pardos, e 69% deles têm ensino fundamental incompleto; 82% têm renda de até um salário-mínimo; e 35% são trabalhadores rurais. Nesse corte, a classificação clínica da doença estava assim representada, nos seguintes estágios: 21% como A, 46% como B1, 7% como B2 e 26% como C (IC em diversos níveis de gravidade), classificados segundo a I Diretriz Latino Americana de doença de Chagas, 2011.⁶ Entre as comorbidades mais frequentes nesse grupo, estão as seguintes: hipertensão arterial sistêmica (HAS) (73%), diabetes melito (DM2) (17%) e doença arterial coronária (DAC) (8,5%). O perfil encontrado é semelhante a outros estudos brasileiros, no que se refere a idade média e perfis socioeconômico e cultural do paciente.⁶

Atualmente, os serviços que acompanham pacientes com doença de Chagas, diante do envelhecimento dessa população, precisam estar alertas quanto ao surgimento de comorbidades mais prevalentes nessa faixa etária, como demonstram os dados acima. A presença de acidente vascular cerebral (AVC), de origem isquêmica decorrente de fenômeno cardioembólico, em pacientes com doença de Chagas impacta negativamente sobre a evolução. O desenvolvimento do quadro isquêmico cerebral é uma das mais graves complicações. Inúmeras causas têm sido relacionadas ao desenvolvimento do AVC nos portadores de doença de Chagas, com envolvimento cardíaco.⁷ Em amostra recentemente estudada de pacientes com cardiopatia chagásica crônica (CCC) acompanhados no ambulatório, 10% dos casos apresentaram AVC isquêmico, por provável mecanismo cardioembólico.



Figura 6 – Reunião com as gerências do interior em parceria com Sanar e Nuttes.

O perfil dos pacientes com IC de todas as etiologias guarda algumas peculiaridades, entre elas estas: maior procedência da região metropolitana (69%), predomínio masculino (61%), embora com maior nível de escolaridade (48,7% têm ensino fundamental completo) e renda (35% recebem mais que um salário-mínimo). Percebe-se, assim, que, apesar dos pacientes com IC terem uma síndrome clínica manifesta, eles vivem em condições socioeconômicas (escolaridade, renda...) aquém das desejadas, mas melhores do que as dos portadores da doença de Chagas.

Uma vivência distinta a todas as anteriores foi registrada em maio de 2019. Houve o primeiro enfrentamento a casos de doença de Chagas aguda no estado de Pernambuco. O surto ocorreu por provável contaminação oral (dados clínicos e epidemiológicos), atingindo 77 pessoas, e a doença foi laboratorialmente comprovada em 27 pessoas que estiveram em missão religiosa na cidade de Ibimirim, no sertão pernambucano. Todos os pacientes com comprovação laboratorial foram tratados com Benznidazol por 60 dias. Não houve óbitos, embora seis pacientes tenham evoluído com manifestações mais graves da doença aguda, necessitando de internamento.

A necessidade da atenção integral

Tendo em vista a complexidade da doença de Chagas, desde o início, a proposta do ambulatório foi oferecer um atendimento integral, que levasse em conta suas peculiaridades, citadas acima. Hoje, já é reconhecido que a equipe multiprofissional é a melhor forma de prestação de cuidados de saúde a pacientes com doenças crônicas.⁸

Atualmente, a equipe multidisciplinar do Ambulatório de Doença de Chagas agrega médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, terapeuta ocupacional e psicóloga. Cada um desses braços atua com um papel definido, ciente de seus limites, possibilidades e responsabilidades, em um processo constante de troca e diálogo (Figura 7).

O papel da família é fundamental como participante do processo de tratamento. Ela é o terceiro vértice do chamado triângulo terapêutico (médico, paciente e família) e desempenha um papel ativo em todo o processo. Para adesão ao tratamento medicamentoso ou não, é fundamental o seu apoio. Por isso, na abordagem integral, há uma aproximação da família, que recebe as mesmas orientações dos pacientes e apoio psicológico. A presença do familiar nas consultas e reuniões ajuda os profissionais a compreenderem o contexto de vida do paciente e, assim, a direcionar melhor sua assistência. A educação oferecida ao paciente e a familiares começa com a avaliação de seus conhecimentos sobre a doença e seu tratamento. É por meio de ações educativas periódicas que a equipe multiprofissional pode esclarecer aspectos da evolução e tratamento da doença.

Além de toda a equipe multidisciplinar que compõe o ambulatório focada na questão assistencial e de educação do paciente e seus familiares, é importante salientar o papel do ensino e da pesquisa, afinal, fazem parte de um hospital universitário, que forma profissionais da saúde. Por isso, o ambulatório recebe graduandos e residentes da área da saúde, que têm a oportunidade de vivenciar e aprender com as práticas implementadas. O ambulatório tem, a cada ano, expandido o seu perfil acadêmico, considerando ser o trabalho



Figura 7 – Atividades promovidas pela terapia ocupacional.

multiprofissional o cenário ideal para a troca de saberes e para o exercício prático do trabalho em equipe (Figura 8).

Ao longo dos anos, o serviço tem despertado o interesse no desenvolvimento de pesquisas no âmbito da graduação (alunos de iniciação científica) e pós-graduação (mestrado e doutorado) em diversas áreas do saber. Além de pesquisas de cunho biomédico, outras áreas ligadas a ciências humanas, a exemplo da Filosofia, têm sido objeto de estudo. Parcerias com universidades e instituições de pesquisas, como a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), vêm contribuindo progressivamente na produção científica.

Um grupo de acadêmicos participa de várias atividades no ambulatório — do Projeto Ciência para a Vida —, envolvendo-se em atividades assistenciais e de pesquisa. Os participantes, com a motivação, envolvem-se colaborando junto ao grupo multidisciplinar nas reuniões periódicas da IC (educação na IC e autocuidado) e fazem visitas com programas musicais (Figura 9). Também assistem a programas de educação continuada (Figura 10) e participam de congressos na área, cada vez mais envolvidos no melhor cuidado ao portador de doença de Chagas e de IC (Figura 11).

Por fim, mas não menos importante, estão os voluntários, que há 24 anos têm desenvolvido um excelente trabalho em conjunto com a equipe multiprofissional e os pacientes. Boa parte dos voluntários são também pacientes que, por meio de ações associativas, empoderaram-se e tornaram-se conhecedores dos meandros da doença e colocaram-se à disposição para ajudar novos pacientes. Na verdade, a atenção dos voluntários está voltada para as características subjetivas e afetivas dos pacientes. Eles acolhem e ajudam com ações de educação sobre a doença de Chagas e promoção da saúde de modo geral, além de organizarem oficinas e eventos que ajudam a financiar as atividades da associação (Figura 12).

A força do associativismo

Como já foi bastante salientado, a doença de Chagas é negligenciada e fortemente marcada por um viés social. Isso faz com que a união e o associativismo entre os portadores

da doença seja um caminho natural para que possam, coletivamente, se fazerem ouvir. As associações de pacientes são grupos biossociais de pessoas voluntárias que se constituem a partir de questões biológicas comuns, com caráter plural atuando desde a orientação a pacientes e familiares sobre questões referentes ao tratamento e qualidade de vida até a participação ativa na elaboração e implementação de políticas públicas da saúde.⁹

No caso das doenças negligenciadas, esses grupos são ainda mais importantes. No Brasil, destaca-se o Movimento de Reintegração das Pessoas com Hanseníase (Morhan), fundado em 1940. Em relação à doença de Chagas, o grupo pioneiro em todo o mundo foi aquele criado em Pernambuco, no ano 1987, juntamente com a equipe do Ambulatório de Doença de Chagas do HUOC. O objetivo dessa iniciativa foi atender, sobretudo, às demandas psicossociais de pacientes afetados pela enfermidade que transcendiam aspectos puramente biomédicos. A associação pernambucana é uma entidade sem fins lucrativos, sem vinculação político-partidária, cuja diretoria é formada por pacientes, eleitos em assembleia geral, respeitando as determinações do Código Civil Brasileiro. Atualmente, conta com 740 sócios efetivos que vivem na região metropolitana do Recife e interior do estado. Essa ação coletiva foi vencendo desafios, conquistando espaços, empoderando pacientes e tirando-os da invisibilidade.

Em 2005, o Programa de Controle das Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN) da OMS classificou a doença de Chagas como uma enfermidade extremamente negligenciada, corroborando com a necessidade da população afetada por ela de formar grupos associativos. Nesse contexto, a Associação dos Pacientes Portadores de Doença de Chagas (APDCIM) tornou-se uma grande referência em âmbito mundial, devido ao seu pioneirismo e efetividade, e influenciou a criação de outros grupos no Brasil e fora do país com o mesmo objetivo.

Atualmente, com igual protagonismo, há 20 associações de pessoas afetadas pela doença de Chagas distribuídas em vários países (Argentina, Austrália, Bolívia, Brasil, Colômbia, Espanha, Estados Unidos, Itália, México, Suíça, Venezuela e



Figura 8 – Reuniões educativas com pacientes e familiares com participação da equipe multidisciplinar, graduandos e residentes.



Figura 9 – Projeto Ciência para a Vida.



Figura 10 – Estudantes em atividades de ensino.



Figura 11 – Participação da equipe do ambulatório e de estudantes no DEIC 2019, Fortaleza.



Figura 12 – Nas datas festivas, voluntários e equipe se unem para promover ações para os pacientes.

Japão), as quais vêm trabalhando em um projeto coletivo de biocidadania. Esse grupo de associações tem lutado pela construção de uma identidade coletiva, pela mobilização e pela produção de conhecimento, redundando em uma ação política.

As associações de pessoas afetadas pela doença de Chagas passam a ter um papel fundamental no mundo para auxiliar no reconhecimento de similaridades, para esclarecer e orientar sobre a doença e o processo do adoecer e para amparar quando há necessidade de diagnóstico e tratamento, independentemente do território em que a pessoa se encontre. Os movimentos associativos voltados à enfermidade de Chagas no Brasil e no mundo, embora com características regionais de realidades diferentes, têm em comum uma só luta e missão: o bem-estar da pessoa afetada. Quer estejam localizadas em países endêmicos ou não endêmicos, procuram contribuir para a construção de identidade sólida e fortalecimento da cidadania.

Em abril de 2009, durante a II Jornada Catalã de Saúde Internacional-Medicina Tropical e a inauguração da associação de pacientes de Barcelona, surgiu o sonho da criação de uma federação mundial que unisse todos os grupos, como marco histórico pelo centenário da descoberta da doença que ocorria naquele ano. Em outubro do mesmo ano, o sonho começava a se tornar realidade, durante a XXV Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas, em Uberaba (Minas Gerais), presidida pelos Professores José Rodrigues Coura e João Carlos Pinto Dias, quando foi realizada a 1ª Reunião de Associações de Pacientes com Doença de Chagas das Américas, Europa e Pacífico Ocidental. A temática dessa reunião ficou em torno da criação de uma Federação Mundial, capaz de abrigar e fortalecer as associações existentes e estimular a criação de novos movimentos sociais, especialmente em regiões onde a pessoa afetada pela doença de Chagas estivesse em situação de maior vulnerabilidade. Finalmente, o embrião da futura federação estava lançado, sendo ela devidamente fundada em Pernambuco, em 2010, passando a ser chamada de Federação Internacional de Associações de Pessoas Afetadas pela Enfermidade de Chagas (FINDECHAGAS) (Figura 13).

A partir daí, foram vários os encontros, assembleias e reuniões que uniram pacientes de todo o mundo. A troca de informações e experiências é riquíssima e tem trazido frutos e impactos concretos na qualidade de vida dos portadores, além de propagar com mais força a voz dessas pessoas. Entre as várias conquistas da FINDECHAGAS, destaca-se o reconhecimento do 14 de abril como Dia Mundial da Doença de Chagas pela OMS. A escolha dessa data deve-se a ter sido nesse dia, em 1909, que o pesquisador Carlos Chagas apresentou sua descoberta à comunidade científica (Figura 14).

Não resta dúvida que, em que pese todas as dificuldades e barreiras enfrentadas, as associações de pacientes, organizadas em coletivo e de forma federativa, vêm assumindo relevância crescente nas últimas décadas. Essa ação conjunta propicia uma mudança do paradigma na qual o paciente sai de sujeito passivo no seu processo terapêutico para uma posição ativa, realizando o chamado “patient advocacy”. Essa postura proativa, com consciência crítica de seus direitos e necessidades, favorece as tomadas de decisões, buscando as melhores opções para a sua saúde e para a saúde coletiva. Esses grupos funcionam como um elo entre o Estado e a sociedade, exercendo, assim, o chamado controle social.

Considerações finais

Hoje, em 2021, a história do Ambulatório de Doença de Chagas e IC e da Associação dos Portadores de Doença de Chagas e IC segue o seu curso, enfrentando novos desafios. Desde o ano passado, a pandemia do novo coronavírus impactou diretamente na forma de organização e atuação. O ambulatório precisou adaptar-se às medidas sanitárias para que pudesse permanecer atuante na assistência, no ensino e na pesquisa, sempre alerta aos pacientes que foram fortemente impactados pelas novas dinâmicas impostas pela pandemia. A APDCIM tem se empenhado em captar recursos para a aquisição de cestas de alimentos, kits de higiene pessoal e doméstico, máscaras, medicamentos e outros recursos destinados a pacientes mais carentes, além de lutar para a vacinação contra o novo coronavírus prioritariamente para esse grupo.



Figura 13 – (1) Inauguração ASAPECHA Barcelona; (2) Primeira reunião internacional de Associações de Pacientes com doença de Chagas/Uberaba-MG; (3) Criação de FINDECHAGAS/Olinda-PE; (4) II Assembleia de FINDECHAGAS/Barcelona.



Figura 14 – Atividades promovidas para marcar o 14 de abril.

Ao longo de mais de 30 anos de atividades, o Ambulatório e a Associação têm feito a diferença no tratamento e acolhimento dos portadores de doença de Chagas e IC. Sua atuação exitosa tornou-se inspiração para muitos outros serviços que hoje, juntos, conseguem ecoar a voz desses pacientes. A perspectiva segue sendo a mesma: olhar para além da doença, enxergar a pessoa em todo o seu contexto, acolhendo, ouvindo e cuidando. O lema continua sendo o mesmo, hoje e sempre — “Um compromisso com a vida”. Tudo isso só foi possível graças à coesão da equipe

que enfrentou e enfrenta barreiras e dificuldades para colocar em ação sua missão: “Humanizar para cuidar”.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Martins SM, Carrazzone CFV, Oliveira Junior W; Obtenção de dados: Martins SM, Carrazzone CFV, Medeiros CA, Oliveira Junior W; Análise e interpretação dos dados: Martins SM, Moura CBC, Cavalcanti

MGAM, Carrazzone CFV, Medeiros CA, Oliveira Junior W; Redação do manuscrito: Martins SM, Carrazzone CFV, Medeiros CA, Oliveira Junior W. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Martins SM, Moura CBC, Cavalcanti MGAM, Carrazzone CFV, Oliveira Junior W.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Jan CJ, Chang CJ, Hwang SJ, Chen TJ, Yang HY, Chen YC, et al. Impact of team-based community healthcare on preventable hospitalisation: a population-based cohort study in Taiwan. *BMJ Open*. 2021;11(2):e039986. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039986.
2. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(4):810-9. doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.055.
3. Médicos Sem Fronteiras (Brasil). Mobilização popular e doença de chagas: guia para o fortalecimento e a formação de associações de pessoas afetadas pela doença de chagas. Rio de Janeiro: Médicos Sem Fronteiras; 2015.
4. Silva EF, Oliveira AL, Siefer MW, Gazetta ML, Bertani IF. Demographic profile and work situation of patients with Chagas disease. *Arq Bras Cardiol*. 1995;65(1):43-6.
5. Pernambuco. Secretaria Estadual de Saúde. Programa Sanar: doenças negligenciadas [Internet]. Recife: Secretaria Estadual de Saúde; 2021 [cited 2021 Jun 02]. Available from: <http://portal.saude.pe.gov.br/programa/secretaria-executiva-de-vigilancia-em-saude/programa-sanar-doencas-negligenciadas>
6. Gasparim AZ, Fontes CER, Rossoni DF, Toledo MJO. Epidemiological and clinical profile of patients with Chagas disease in the Central-North area of Paraná, Southern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;51(2):225-30. doi: 10.1590/0037-8682-0173-2017.
7. Carod-Artal FJ, Gascon J. Chagas disease and stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):533-42. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70042-9.
8. Oliveira W Jr. All-around care for patients with Chagas disease: a challenge for the XXI century. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104 Suppl 1:181-6. doi: 10.1590/s0074-02762009000900024.
9. Amaro F, Pinto C, Carvalho MI. Associações de doentes em Portugal: problemas, necessidades e aspirações. Lisboa: Companhia das Ideias; 2015.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Treinamento Muscular Inspiratório Agudo Modifica os Índices Hemodinâmicos em Pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Acute Inspiratory Muscle Training Modifies Hemodynamic Indices in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Márcio Garcia Menezes,¹ Eduardo Lima Garcia,^{1,3} Leandro Tolfo Franzoni,^{1,3,4} Vanessa Grings,¹ Luiz Claudio Danzmann^{1,2}

Departamento de Cardiologia, Faculdade de Medicina da Universidade Luterana do Brasil,¹ Canoas, RS - Brasil

Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul PUCRS,² Porto Alegre, RS - Brasil

Setor de Reabilitação Cardíaca, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,³ Porto Alegre, RS - Brasil

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,⁴ Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

Fundamento: A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFep), uma síndrome associada a diminuição da capacidade funcional, é difícil de manejar. O treinamento muscular inspiratório (TMI) tem sido utilizado para tratar sintomas e para melhorar a capacidade funcional de pacientes com ICFep. Portanto, objetivamos avaliar os efeitos imediatos e 1 h após TMI na hemodinâmica arterial pulsátil e nos índices hemodinâmicos de enchimento do ventrículo esquerdo derivados de ecocardiograma Doppler em pacientes com ICFep.

Métodos: Dezoito pacientes com ICFep submetidos a TMI a uma intensidade de 80% da pressão inspiratória máxima foram avaliados por ecocardiograma Doppler nos períodos pré, pós-imediato e pós-tardio; além disso, foram coletadas variáveis hemodinâmicas pulsáteis. A capacidade funcional foi avaliada utilizando o teste de caminhada de 6 minutos.

Resultados: A população foi composta predominantemente de mulheres (66,7%), média de idade de 61,3 (DP, 7,2) anos. Foram observadas modificações no índice não invasivo de pressão de enchimento do VE (E/e') (pré: 10,33 (DP, 3,15) vs pós: 8,73 (DP, 2,24); $p < 0,001$) e na velocidade de onda de pulso (pré: 8,33 (DP, 1,67) vs pós: 7,63 (DP, 1,66) m/s; $p < 0,001$), assim como na pressão de pulso (pré: 54,81 (DP, 18,73) vs pós: 48,52 (DP, 15,74) mm Hg; $p = 0,023$).

Conclusão: Nossos resultados demonstraram que uma única sessão de TMI de alta intensidade melhora os índices hemodinâmicos de enchimento do VE e rigidez arterial em pacientes com ICFep.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Volume Sistólico; Volume de Reserva Respiratório; Hemodinâmica; Ecocardiografia/métodos; Reabilitação; Pneumologia; Sistema Respiratório; Dispneia.

Abstract

Background: Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), a syndrome associated to decrease functional capacity, is quite difficult to manage. Inspiratory muscle training (IMT) has been used to treat symptoms and to improve functional capacity of patients with HFpEF. Thus, we aimed to evaluate the immediate effects and after 1 h of IMT on arterial pulsatile hemodynamics and on hemodynamic indices of left ventricular filling derived from Doppler echocardiography in patients with HFpEF.

Methods: Eighteen patients with HFpEF who underwent IMT at an intensity of 80% of maximum inspiratory pressure were evaluated by Doppler echocardiogram in the pre, post-immediate and post-late periods; furthermore, pulsatile hemodynamic variables were collected. Functional capacity was assessed using the 6-minute walk test.

Results: The population was composed predominantly of women (66.7%), mean age of 61.3 (7.2) years. Modifications were observed in the non-invasive LV filling pressure index (E/e') (pre: 10.33 (SD, 3.15) vs post: 8.73 (SD, 2.24); $p < 0.001$) and in the pulse wave velocity (pre: 8.33 (SD, 1.67) vs post: 7.63 (SD, 1.66) m/s; $p < 0.001$), as well as pulse pressure (pre: 54.81 (SD, 18.73) vs post: 48.52 (SD, 15.74) mm Hg; $p = 0.023$).

Conclusion: Our results demonstrated that a unique session of high-intensity IMT improved hemodynamic indices of LV filling and arterial stiffness in patients with HFpEF.

Keywords: Heart Failure/physiopathology; Stroke Volume; Inspiratory Reserve Volume; Hemodynamic; Echocardiography/methods; Rehabilitation; Pulmonary Medicine; Respiratory System; Dyspnea.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Luiz Claudio Danzmann •

Rua Visconde do Herval, 472/903. CEP 90130-150, Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: luiz.danzmann@ulbra.br

Artigo recebido em 28/04/2021; revisado em 12/05/2021; aceito em 30/05/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210006>

Introdução

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFep) é uma síndrome clínica com maior prevalência em mulheres, idosos, hipertensos e diabéticos.^{1,2} Seu principal mecanismo de ação é a disfunção fisiopatológica do enchimento do ventrículo esquerdo (VE). Tal disfunção pode resultar em aumento da pressão de enchimento do VE, da pressão atrial esquerda e da pressão arterial pulmonar, as quais podem estar alteradas no momento basal ou durante exercício.³ Dispneia e fadiga são sintomas comuns em pacientes com ICFep, sendo uma das principais causas de intolerância ao exercício.^{4,5}

Rigidez arterial, tanto central quanto periférica, representa outro mecanismo importante para o desenvolvimento da ICFep. Alterações nos índices hemodinâmicos pulsáteis estão associadas a intolerância ao esforço, pois indicam piora do acoplamento ventrículo-arterial, basicamente devido ao aumento excessivo da pós-carga do VE, prejudicando o desempenho da ejeção do VE.⁶⁻⁸

Além dos fatores cardiovasculares, a força muscular respiratória (FMR) tem papel adicional no desempenho hemodinâmico global, influenciando o débito cardíaco, a pressão pulmonar e a resistência arterial pulmonar, o que contribui para a ativação dos reflexos cardiovasculares, limitando a tolerância ao exercício em pacientes com ICFep.⁹⁻¹²

O treinamento muscular inspiratório (TMI) em intensidade moderada [30% da pressão inspiratória máxima (PIM)] já tem apresentado benefícios na capacidade funcional e na qualidade de vida de pacientes com ICFep.¹³ Entretanto, dados sobre os efeitos do TMI na função de enchimento do VE e no comportamento da hemodinâmica arterial pulsátil não foram devidamente investigados, especialmente em intensidades superiores a 30% da PIM. Portanto, este estudo tem o objetivo de avaliar o efeito imediato e 1 h após o TMI a 80% da PIM na função diastólica do VE e na rigidez arterial em pacientes com ICFep.

Métodos

Desenho e população do estudo

Trata-se de um estudo transversal quase-experimental. Foram incluídos pacientes de um hospital terciário do sul do Brasil com idade acima de 45 anos que atendiam aos critérios da Sociedade Europeia de Cardiologia (*European Society of Cardiology*) para ICFep no momento em que o estudo foi elaborado^{14,15} e que estavam clinicamente estáveis sem hospitalização prévia de 30 dias. Foram excluídos pacientes com angina *pectoris*, fibrilação atrial ou flutter atrial durante o exame, pericardiopatias e problemas musculoesqueléticos que impedissem a realização do teste de capacidade funcional.

Após convite inicial, os pacientes foram informados sobre o ecocardiograma para avaliar os índices cardíacos e confirmar o diagnóstico; sobre avaliação da FMR pela PIM e pela pressão expiratória máxima (PEM); sobre o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M); e sobre a avaliação da hemodinâmica arterial pulsátil. Os pacientes que concordaram em participar do presente estudo assinaram um formulário de

consentimento livre e esclarecido, de acordo com o projeto aprovado pelo comitê de ética da respectiva instituição (39338614.0000.53.49).

Avaliação das variáveis

Ecocardiograma

A avaliação da hemodinâmica do VE foi realizada por ecocardiograma Doppler dimensional utilizando o modo M-T0 padrão (Siemens Acuson X 300, Siemens Medical Solutions USA Malvern, EUA), seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (*American Society of Echocardiography*).¹⁶ Os ecocardiogramas foram realizados pelo mesmo operador. Todos os registros ecocardiográficos foram obtidos em formato digital e registrados com uma média de 3 ciclos cardíacos para análise. Os registros do Doppler espectral do fluxo mitral foram obtidos a partir da visualização das 4 câmaras para avaliar a dinâmica do enchimento do VE. Foram mensuradas as seguintes variáveis: velocidades de transmissão durante os picos inicial (onda E) e tardio (onda A) do enchimento em centímetros por segundo; razão E/A; tempo de desaceleração da onda E em milissegundos (do pico da velocidade de E ao momento basal). Foi realizado Doppler tecidual espectral com visualização apical das 4 câmaras, o volume da amostra foi definido em 5 x 5 mm e posicionado na junção das paredes septal e lateral do VE com o anel mitral e 3 ciclos cardíacos consecutivos, o que foi transferido para uma estação de trabalho e analisado. Os picos de velocidade durante a sístole, o início da diástole (E') e o fim da diástole (a') foram mensurados e a média de ambos os locais foi analisada. O índice não invasivo de pressão de enchimento de VE foi avaliado pela razão entre a velocidade do fluxo transmitral no início da diástole e a velocidade de movimentação do tecido anular mitral (E/e'). O exame foi realizado antes da avaliação da FMR, imediatamente após o TMI (pós-imediato), e 1 hora após TMI (pós-tardio).

Rigidez arterial mensurada por velocidade de onda de pulso

A avaliação da rigidez arterial foi realizada através da análise da velocidade de onda de pulso (VOP) e pressão de pulso (PP) baseada no método oscilométrico, utilizando os dados da pressão da artéria braquial. Os registros foram realizados em nível de pressão diastólica por aproximadamente 10 s utilizando um manguito adulto convencional para medição da pressão arterial, disponível em 2 tamanhos (24-34 e 32-42 cm), e um sensor de pressão de alta precisão (Mobil-O-Graph NG, IEM GmbH, Stolberg, Alemanha).¹⁷

Teste de força muscular respiratória

A FMR sempre foi avaliada pelo mesmo examinador através da mensuração da PIM e da PEM. As medições foram obtidas utilizando um monitor de pressão (Globalmed MVD300, Porto Alegre, Brasil). Os procedimentos foram repetidos 6 vezes, e as 3 maiores medidas foram consideradas válidas, desde que a variação entre elas não fosse superior a 10%, de acordo com a diretriz para testes de função pulmonar.¹⁸ Os pacientes permaneceram sentados, com os ombros

Artigo Original

apoiados, e foi utilizado um clipe nasal. O ar passava através do bocal transmitia o nível de pressão para o transdutor de pressão. A PIM e a PEM foram definidas como os valores mais elevados das 3 medidas selecionadas.¹⁹ A intensidade do TMI foi determinada pela maior PIM (80%) para o protocolo de treinamento. O teste foi realizado após o ecocardiograma e a avaliação da hemodinâmica pulsátil.

Teste de caminhada de 6 minutos

O TC6M sempre foi realizado pelo mesmo avaliador, de acordo com as recomendações da Sociedade Torácica Americana (*American Thoracic Society*).²⁰ O teste foi realizado em um corredor adaptado com marcações a cada 30 metros. Os pacientes foram orientados a caminhar a maior distância possível em 6 minutos, sempre com encorajamento. Foram verificadas as pressões arteriais pré e pós-esforço, e a frequência cardíaca foi monitorada durante o teste.

Protocolo de intervenção

Treinamento muscular inspiratório

Os indivíduos foram submetidos a 1 sessão de TMI com intensidade de 80% da PIM. Foi utilizado o modelo PowerBreathe Classic *light resistance*, com a intensidade ajustada de 10 a 90 cm H₂O. Foram realizadas 3 séries de 10 minutos, com um intervalo de 1 minuto entre cada série. Após a conclusão do TMI, os pacientes foram submetidos novamente a avaliação ecocardiográfica e da dinâmica pulsátil para avaliar os efeitos imediatos. Além disso, esperaram 1 hora em descanso para repetir as avaliações.

Análise estatística

As variáveis foram descritas em frequência simples e relativa para variáveis categóricas, e média e desvio padrão para variáveis contínuas. Para analisar as diferenças entre variáveis contínuas e categóricas nos períodos pré, pós-imediato e pós-tardio, foram utilizados o método de equações de estimação generalizadas e a correlação de Bonferroni para múltiplas comparações. Para o cálculo do tamanho da amostra, esperando-se obter uma diferença de 3,3 na razão E/e' antes e depois do protocolo e considerando um poder de 80% e um erro alfa de 5%, estimamos uma amostra de 18 participantes. Os dados foram analisados utilizando o programa estatístico SPSS, versão 18.0.

Resultados

A população do estudo consistiu em 18 indivíduos, com predominância do gênero feminino. As principais comorbidades associadas foram hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e obesidade; além disso, a terapia medicamentosa mais utilizada foi betabloqueadores.

Embora a amostra tenha apresentado valores característicos de disfunção diastólica moderada (E/e'), a distância percorrida no TC6M demonstrou boa capacidade funcional, representando a média absoluta para indivíduos classificados na classe A de Weber. Ademais, os valores de VOP pareciam

estar dentro da normalidade para rigidez arterial, assim como para débito cardíaco (3,94 (0,17) L/min) e índice cardíaco (2,05 (0,09) L/min/m²). Entretanto, os valores de PP estavam elevando, identificando possível rigidez aórtica com regurgitação valvar. As características basais da amostra estão descritas na Tabela 1.

Após 1 h de TMI, observou-se uma mudança significativa na razão E/e' em comparação aos valores iniciais (10,33 (DP, 3,15) vs 8,73 (DP, 2,24); $p < 0,001$), além de uma redução entre os períodos pós-imediato e pós-tardio (10,38 (DP, 3,23) m/s vs 8,73 (DP, 2,24) m/s; $p < 0,011$) (Figura 1).

Com relação à rigidez arterial, houve mudanças significativas na VOP entre os períodos pré e pós-tardio (8,33 (DP, 1,67) vs 7,63 (DP, 1,66) m/s; $p < 0,001$) e entre os períodos pós-imediato e pós-tardio (8,24 (DP, 1,78) vs 7,63 (DP, 1,66) m/s; $p < 0,001$) (Figura 2). Da mesma forma, a PP apresentou mudanças significativas entre os períodos pré e pós-tardio (54,81 (DP, 18,73) mm Hg vs 48,52 (DP, 15,74) mm Hg; $p < 0,001$) e entre os períodos pós-imediato e pós-tardio (57,92 (DP, 16,21) mm Hg vs 48,52 (DP, 15,68) mm Hg; $p < 0,001$) (Figura 3).

Discussão

O presente estudo avaliou o efeito imediato e 1 hora após TMI nos índices hemodinâmicos de enchimento do VE, assim como nos índices hemodinâmicos pulsáteis em pacientes com ICfEp. O achado principal do presente estudo foi que o TMI modificou os índices hemodinâmicos de enchimento do VE e da hemodinâmica pulsátil hemodinâmica, demonstrando efeitos positivos da alta intensidade.

Houve um efeito significativo imediatamente após o TMI para E/e'. Também encontramos um efeito significativo do período pós-imediato para o pós-tardio. Esses resultados confirmam nossa hipótese de que o TMI promoveria efeitos positivos sobre os índices hemodinâmicos de enchimento do VE. Algumas evidências sugerem que o TMI é eficaz

Tabela 1 – Características antropométricas, respiratórias, ecocardiográficas e hemodinâmicas

Variáveis (N=18)	Valores (média (DP) ou %)
Dados antropométricos	
Idade (anos)	61,3 (7,2)
Altura (cm)	160 (0,9)
Massa corporal (kg)	84,1 (16,4)
IMC (kg/m ²)	32 (4,6)
Sexo feminino (%)	66,7
Terapia medicamentosa (%)	
Betabloqueador	76,5
IECA	47,1
BRA	35,3
BCC	41,2
Furosemda	41,2
Tiazida	52,9

Continuação

ARA	29,4
Nitrato	23,5
Hidralazina	11,8
Antiplaquetário	52,9
Comorbidades (%)	
Hipertensão arterial sistêmica	94,1
Diabetes	41,2
Obesidade	47,1
Tabagismo	5,9
Doença arterial coronariana	35,3
Doença pulmonar obstrutiva crônica	5,9
Insuficiência renal	7,3
Acidente vascular cerebral	4,7
Doença reumática	6,8
Capacidade funcional	
NYHA I – II (%)	94,4
NYHA III (%)	5,6
TC6M (metros)	431,4 (117,2)
Variáveis respiratórias	
PIM (cm H ₂ O)	73,6 (17,8)
PIM prevista (cm H ₂ O)	115,8 (6,9)
70% da PIM prevista (cm H ₂ O)	80,8 (4,9)
PEM (cm H ₂ O)	124 (28,9)
PEM prevista (cm H ₂ O)	90,8 (19)
70% da PEM prevista (cm H ₂ O)	65,6 (14,8)
Fraqueza inspiratória (%)	61,1
Variáveis ecocardiográficas	
FE Simpson (%)	64,2 (11,7)
E/e'	9,8 (3,6)
E/A	1 (0,7)
TRI	103,8 (87)
VAE	73,7 (25,7)
VAEi	39,4 (10,2)
MVEi Teicholz (g/m ²)	119,4 (47,3)
Variáveis da hemodinâmica pulsátil	
VOP (m/s)	8,3 (1,7)
PPC	54,8 (4,3)
Aix	32,2 (12,8)

IMC: índice de massa corporal; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; BCC: bloqueador do canal cálcio; ARA: antagonista do receptor de angiotensina; NYHA: New York Heart Association; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; PIM: pressão inspiratória máxima; PEM: pressão expiratória máxima; FE: fração de ejeção; TRI: tempo de relaxamento isovolumétrico; E: pico de velocidade da onda E; e': pico de velocidade no início da diástole na Doppler tecidual; VAE: volume do átrio esquerdo; VAEi: volume do átrio esquerdo indexado; MVEi: massa do ventrículo esquerdo indexado; VOP: velocidade da onda de pulso; PPC: pressão de pulso central; Aix: índice de incremento (augmentation index).

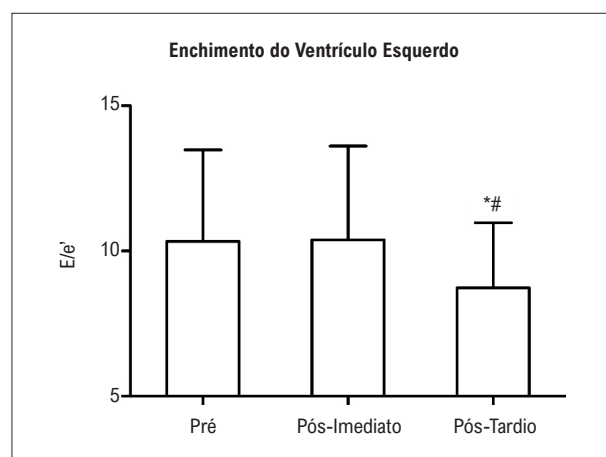


Figura 1 – Estimativa da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo nos períodos pré, pós-imediato e pós-tardio. * $p < 0,05$ entre pré e pós-imediato; # $p < 0,05$ entre pós-imediato e pós-tardio. E/e': índice não invasivo de enchimento do VE.

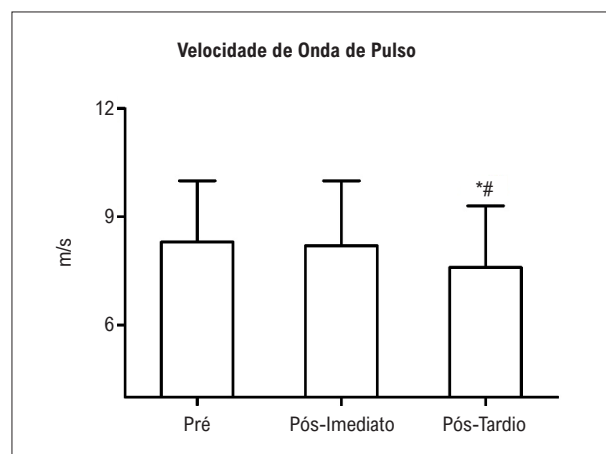


Figura 2 – Velocidade de onda de pulso nos períodos pré, pós-imediato e pós-tardio. * $p < 0,05$ entre pré e pós-imediato; # $p < 0,05$ entre pós-imediato e pós-tardio.

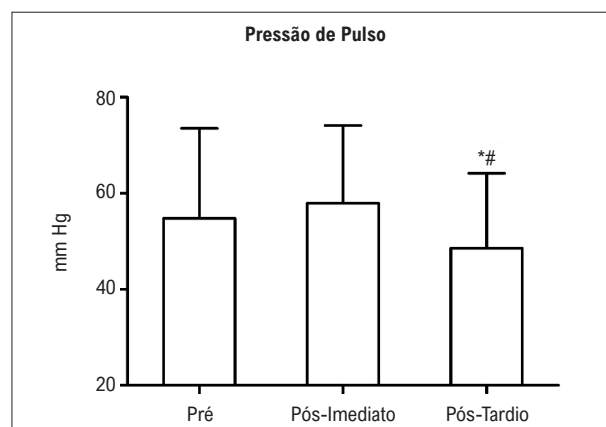


Figura 3 – Pressão de pulso nos períodos pré, pós-imediato e pós-tardio. * $p < 0,05$ entre pré e pós-imediato; # $p < 0,05$ entre pós-imediato e pós-tardio.

em modificar a razão E/e' , porém, quando realizado em uma intensidade de 30%.¹³ Contrariamente à literatura, demonstramos que TMI de alta intensidade (80% da PIM) é capaz de modificar os índices hemodinâmicos de enchimento do VE. Além disso, vale mencionar que realizamos apenas 1 sessão de TMI supervisionado. Acreditamos que manter o TMI de alta intensidade por semanas pode promover a ação mecânica adequada nos músculos respiratórios, facilitando o redirecionamento do fluxo sanguíneo periférico, que pode gerar um estímulo na biodisponibilidade do óxido nítrico e consequentemente na vasodilatação.²¹

Com relação à VOP, observamos diferenças significativas na comparação entre os períodos pós-imediato e pós-tardio. A VOP é um importante preditor de doença cardiovascular e mortalidade.²² Além disso, estudos demonstram que a VOP está diretamente relacionada à correção do acoplamento ventrículo-arterial, resultando em intolerância ao exercício e causando alterações hemodinâmicas na pós-carga, com consequente aumento da dispneia aos esforços pequenos e moderados.^{10,12} Embora os valores de VOP em nossa amostra estejam dentro da normalidade, a PP está elevada, identificando possível rigidez aórtica e regurgitação para esses pacientes. Evidências indicam que um valor de 50 mm Hg para PP está relacionado a hipertrofia ventricular e mortalidade por doenças cardiovasculares.^{23,24} No presente estudo, fomos capazes de demonstrar que houve uma redução significativa da PP imediatamente após 1 sessão de TMI de alta intensidade ($p = 0,023$).

Outro resultado importante que observamos no presente estudo foi que 61,1% da amostra apresentou fraqueza muscular respiratória, com ponto de corte de < 80 cm H_2O para PIM.¹⁹ Sabemos que $IMC > 30$ kg/m² observado para os presentes indivíduos está diretamente relacionado à redução da PIM, devido à distensão das fibras musculares do diafragma causada pela ação mecânica da gordura abdominal.²⁵ Um menor IMC também está associado a maior resistência dos músculos respiratórios, demonstrando que a redução da massa corporal é fundamental para esses pacientes.^{26,27}

É importante reduzir os índices hemodinâmicos de enchimento do VE, a rigidez arterial e a PP, além de aumentar a PIM nos pacientes com ICfEp, pois todos esses fatores estão integrados para o surgimento da dispneia e da fadiga durante esforços.⁹ A redução do desempenho desse sistema integrativo relacionado à dispneia e à fadiga pode ser explicada pela anormalidade na atividade quimiorreflexa, resultando assim em maior ventilação e maior atividade simpática, dificultando ajustes barorreflexos arteriais e aumentando o tempo de vasoconstricção adrenérgica, o que resulta em um aumento da pré-carga do ventrículo direito.^{11,28} Essa hiperventilação inadequada durante o exercício modula a atividade quimiorreflexa, devido a uma maior produção de CO_2 , dificultando a extração de O_2 periférico e levando à ineficácia do tampão metabólico, possibilitando assim o aumento da atividade neuro-humoral.²⁹ Por fim, podemos afirmar que a atividade metaborreflexa dos músculos respiratórios também influencia na resposta ventilatória e na intolerância ao exercício em pacientes com ICfEp. Essa sobrecarga metaborreflexa acarreta um aumento da atividade do nervo frênico, e também da atividade ventilatória e simpática,

aumentando consequentemente a vasoconstricção e fadiga dos músculos periféricos.^{30,31}

Entretanto, os processos de integração relacionados a dispneia e a fadiga podem ter influência direta no trabalho miocárdico e redistribuição do fluxo sanguíneo.²⁹ O TMI tem o potencial de reabilitar pacientes com ICfEp, e a justificativa está relacionada à melhoria do retorno venoso, ao aumento do débito cardíaco, e à redução da pré-carga ventricular, independente do modo de treinamento.^{11,28,32,33} Além disso, o TMI pode melhorar a capacidade funcional e consequentemente promover uma melhor qualidade de vida para esses pacientes, visto que dispneia e fadiga estão associadas a pior prognóstico.

Os resultados do presente estudo são importantes para levantar novas questões sobre a intensidade do TMI, pois apenas 1 sessão com 80% de PIM promoveu melhorias significativas nos índices hemodinâmicos de enchimento do VE e na rigidez arterial, sem complicações durante o protocolo. Portanto, nossos resultados demonstram que 1 sessão de TMI de alta intensidade é eficaz na melhoria dos parâmetros avaliados em pacientes com ICfEp. Entretanto, vale mencionar que o TMI de alta intensidade parece ser uma estratégia promissora no cenário da reabilitação.

Limitação

O presente estudo tem algumas limitações, entre as quais podemos mencionar a ausência de um grupo controle, que acrescentaria informações importantes sobre os efeitos do TMI. Outra limitação é o fato de que realizamos apenas 1 sessão de TMI, causando uma lacuna na literatura sobre os efeitos crônicos do TMI de alta intensidade. Por fim, enfatizamos a importância da pesquisa na área do TMI para pacientes com ICfEp. Aqui, sugerimos que estudos futuros avaliem os efeitos de diferentes intensidades de TMI com comparações em relação a um grupo controle.

Conclusão

Nossos resultados demonstraram que uma única sessão de TMI de alta intensidade melhorou os índices hemodinâmicos de enchimento do VE e a rigidez arterial em pacientes com ICfEp. Estudos futuros devem testar sessões consecutivas de TMI de alta intensidade como método de reabilitação de pacientes com ICfEp.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Menezes MG, Garcia EL, Grings V, Danzmann LC; Análise e interpretação dos dados: Menezes MG, Grings V, Danzmann LC; Análise estatística: Menezes MG, Franzoni LT, Danzmann LC; Obtenção de financiamento: Menezes MG, Danzmann LC; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Menezes MG, Garcia EL, Franzoni LT, Grings V, Danzmann LC.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Luterana do Brasil sob o número de protocolo 393386.14.1.0000.5349. Todos os procedimentos envolvidos

nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-9.
2. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J. Fail*. 2011;13(1):18-28.
3. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J.* 2011;32(6):670-9.
4. Hristovski Z, Projevska-Donagati D, Georgievska-Ismael L. Echocardiographic predictors of chronotropic incompetence to exercise in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Prilozi (Makedonska akademija na naukite i umetnostite Oddelenie za medicinski nauki)*. 2014;35(2):137-45.
5. Kitzman DW, Groban L. Exercise intolerance. *Cardiol Clin*. 2011;29(3):461-77.
6. Tartiere-Kesri L, Tartiere JM, Logeart D, Beauvais F, Cohen Solal A. Increased proximal arterial stiffness and cardiac response with moderate exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(5):455-61.
7. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J med*. 2004;350(19):1953-9.
8. Kitzman DW, Herrington DM, Brubaker PH, Moore JB, Eggebeen J, Haykowsky MJ. Carotid arterial stiffness and its relationship to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Hypertension*. 1979. 2013;61(1):112-9.
9. Laviates MH, Gerula CM, Fless KG, Cherniack NS, Arora RR. Inspiratory muscle weakness in diastolic dysfunction. *Chest*. 2004;126(3):838-44.
10. Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2009;6(2):95-101.
11. Ribeiro JP, Chiappa GR, Callegaro CC. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. *Rev Bras Fisioter*. 2012;16(4):261-7.
12. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, Kirschke A, Schellberg D, Kubler W, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation*. 2001;103(17):2153-8.
13. Palau P, Dominguez E, Nunez E, Schmid JP, Vergara P, Ramon JM, et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J Prev Cardiol*. 2014;21(12):1465-73.
14. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995;92(4):835-41.
15. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2539-50.
16. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314.
17. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, van der Giet M, Baulmann J, Ammer M, et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypert*. 2010;24(8):498-504.
18. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624.
19. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Brazilian journal of medical and biological research = Ver Bras Pesq Med Biol*. 1999;32(6):719-27.
20. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
21. Tsukiyama Y, Ito T, Nagaoka K, Eguchi E, Ogino K. Effects of exercise training on nitric oxide, blood pressure and antioxidant enzymes. *J Clin Biochem Nutr*. 2017;60(3):180-6.
22. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27.
23. Celentano A, Palmieri V, Di Palma Esposito N, Pietropaolo I, Arezzi E, Mureddu GF, et al. Relations of pulse pressure and other components of blood pressure to preclinical echocardiographic abnormalities. *J Hypertens*. 2002;20(3):531-7.
24. Fang J, Madhavan S, Alderman MH. Pulse pressure: a predictor of cardiovascular mortality among young normotensive subjects. *Blood Press*. 2000;9(5):260-6.
25. Arena R, Cahalin LP. Evaluation of cardiorespiratory fitness and respiratory muscle function in the obese population. *Progr Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):457-64.
26. Weiner P, Waizman J, Weiner M, Rabner M, Magadle R, Zamir D. Influence of excessive weight loss after gastropasty for morbid obesity on respiratory muscle performance. *Thorax*. 1998;53(1):39-42.
27. Villiot-Danger JC, Villiot-Danger E, Borel JC, Pepin JL, Wuyam B, Verges S. Respiratory muscle endurance training in obese patients. *Intern J Obes*. 2005-2011;35(5):692-9.
28. Filusch A, Ewert R, Altesellmeier M, Zugck C, Hetzer R, Borst MM, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure--the role of pulmonary hypertension. *Internat J Cardiol*. 2011;150(2):182-5.
29. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, Davies LC, Chua TP, Davos CH, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation*. 2001;103(7):967-72.
30. Derchak PA, Sheel AW, Morgan BJ, Dempsey JA. Effects of expiratory muscle work on muscle sympathetic nerve activity. *J Appl Physiol.* 2002;92(4):1539-52.
31. Harms CA, Wetter TJ, McClaran SR, Pegelow DF, Nিকেle GA, Nelson WB, et al. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. *J Appl Physiol* 1998;85(2):609-18.
32. Yoga and breathing technique training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: study protocol for a randomized clinical trial. Lopes CP, Danzmann LC, Moraes RS, Vieira PJ, Meurer FF, Soares DS, Chiappa G, Guimarães LSP, Leitão SAT, Ribeiro JP, Biolo A. *Trials*. 2018;19(1):405.
33. Training and Functional Electrical Stimulation for Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The TRAINING-HF Trial. *Rev Esp Cardiol* 2019;72(4):288-97.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Possíveis Mecanismos dos Inibidores de SGLT2 na Insuficiência Cardíaca

Possible Mechanisms of Action of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure

Camila Nicolela Geraldo Martins,¹ Adriana Aparecida Bau,¹ Luis Miguel da Silva,¹ Otavio Rizzi Coelho-Filho¹ 

Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas,¹ Campinas, SP – Brasil

Resumo

Os inibidores dos cotransportadores sódio-glicose 2 (SGLT2) foram introduzidos originalmente para o tratamento de diabetes melito (DM2) em 2013, entre eles canaglifozina, dapaglifozina e empaglifozina. Os estudos de segurança cardiovascular demonstraram não apenas que os inibidores de SGLT2 eram seguros, mas que estavam associados a redução significativa na mortalidade cardiovascular e nos desfechos relacionados com a insuficiência cardíaca (IC), incluindo hospitalizações. Tais resultados motivaram a realização de ensaios clínicos especificamente para investigar o efeito dessa nova classe de medicamentos na IC com fração de ejeção (FE) reduzida, entre eles DAPA-HF e EMPEROR-reduced. Foi comprovado o efeito benéfico dos inibidores SGLT2 na redução de eventos cardiovasculares de pacientes com IC sintomática e com FEVE reduzida (< 40%) adequadamente tratados, o que expandiu a indicação de inibidores de SGLT2 em pacientes com IC sintomáticos com FE reduzida. Os reais mecanismos que explicam esse efeito benéfico dos inibidores de SGLT2 não são completamente esclarecidos. Nesta revisão, analisaremos as várias hipóteses que têm sido consideradas para explicar o efeito cardioprotetor nos inibidores de SGLT2, entre elas: redução da pressão arterial, aumento da natriurese, melhora do metabolismo energético, prevenção de inflamação, perda de peso, melhora do controle glicêmico, inibição do sistema nervoso simpático, prevenção do remodelamento miocárdico, prevenção da lesão de isquemia/reperfusão, inibição dos canais de Na⁺/H⁺, aumento da autofagia e degradação lisossomal, inibição SGLT1, redução da hiperuricemia, redução da gordura epicárdica, aumento dos níveis de eritropoietina, aumento das células progenitoras precursoras, diminuição do estresse oxidativo e melhora da função vascular.

Introdução

Enquanto o número de pacientes portadores de diabetes melito tipo 2 (DM2) no mundo aproxima-se de 500 milhões,

o número de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) chega a 64 milhões,¹⁻³ sendo que frequentemente a IC e o DM2 podem coexistir determinando um pior prognóstico para ambas condições. Os registros indicam que o DM2 pode ser encontrado em até 40% dos pacientes com IC de fração de ejeção (FE) reduzida e em até 45% da IC com FE preservada. Além disso, pacientes com DM2 têm risco 2,5 a 5 vezes maior de desenvolver IC e um risco 30% maior de requerer internações por IC.⁴

Os mecanismos atribuídos na associação do DM2 com a IC são multifatoriais, incluindo a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE), alterações metabólicas com lipotoxicidade, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, estresse oxidativo, disfunção microcirculatória, disfunção endotelial, disautonomia e alterações do ciclo do cálcio miocárdico.^{4,5} Classicamente, o tratamento para o DM2 baseia-se no aumento da atividade das células beta, reposição de insulina e restauração da sensibilidade à insulina; enquanto o tratamento medicamentoso da IC com FE reduzida tem como pilar o uso de beta bloqueadores, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, inibidor de neprilina e antagonista de receptor mineralocorticoide.^{2-4,6} Em meados de 2013, os inibidores dos cotransportadores sódio-glicose 2 (SGLT2) foram introduzidos para o tratamento de DM2, entre eles canaglifozina, dapaglifozina e empaglifozina. Surpreendentemente, os estudos de segurança cardiovascular, originalmente propostos pelas agências regulatórias norte-americana e europeia para assegurar a segurança de novos antidiabéticos, demonstraram não apenas que os inibidores de SGLT2 eram seguros, como estavam associados com redução significativa na mortalidade cardiovascular e sobretudo em desfechos relacionados com IC.⁷⁻⁹ Os estudos sobre segurança cardiovascular dos inibidores de SGLT2 e sobretudo sobre seu impacto na redução de desfechos relacionados com IC, mais especificamente internação por IC, motivaram a realização de ensaios clínicos especificamente dedicados para investigar o efeito dessa nova classe de medicamentos na IC com FE reduzida.^{10,11} Mais recentemente ficou também comprovado o efeito favorável dos inibidores SGLT2 na redução de eventos cardiovasculares de pacientes com IC sintomática (classe funcional $\geq$ II da New York Heart Association [NYHA]), com FE reduzida (< 40%) adequadamente tratados; o que motivou, a partir de 2019, a aprovação da agência regulatória norte-americana Food and Drug Administration (FDA) e também da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para expandir a indicação dos inibidores de SGLT2 para o uso em pacientes com IC sintomática com FE reduzida.^{1,4,6} O receptor SGLT2 está presente nos túbulos contorcidos proximais do néfron com a finalidade de mediar a captação de glicose, sendo responsável por cerca de 90% da sua reabsorção. Com a inibição dos

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Diabetes Mellitus; Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose.

Correspondência: Otávio Rizzi Coelho-Filho •

Disciplina de Cardiologia, Departamento de Medicina Interna, Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP - Rua Vital Brasil, 251. CEP 13083-888, Cidade Universitária "Zeferino Vaz", Campinas, SP - Brasil
Email: orcfilho@unicamp.br
Artigo recebido em 28/04/2021, revisado em 26/05/2021, aceito em 08/06/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210007>

receptores SGLT2, ocorre diminuição na capacidade dos receptores em reabsorver a glicose, promovendo, assim, a sua excreção na urina, ocasionando a redução dos níveis plasmáticos. Esse efeito independe da secreção de insulina, o que significa que a hipoglicemia não é um efeito colateral comumente relacionado a essa classe de drogas.¹² Apesar de tanto a dapaglifozina¹⁰ como a empaglifozina¹¹ terem sido testadas em estudos clínicos rigorosos, comprovando o efeito adicional à terapia padrão para redução de eventos cardiovasculares em pacientes com IC sintomática com FE reduzida, os mecanismos pelos quais essa nova classe de medicamentos efetivamente atua no tratamento da IC não estão totalmente esclarecidos. Esta revisão se propõe a discutir os possíveis mecanismos principais de ação dos SGLT2 na IC.

Perspectiva histórica

A FDA exigiu que a segurança cardiovascular das três principais drogas da classe dos inibidores de SGLT2 fosse testada em estudos, especialmente após evidências apontarem que as tiazolidinedionas¹³⁻¹⁵ e a saxagliptina^{16,17} poderiam aumentar o risco de desfechos relacionados a IC, especificamente hospitalização por IC. O primeiro estudo clínico realizado para estabelecer a segurança cardiovascular dos inibidores do SGLT2 foi o EMPA-REG OUTCOME, publicado em 2015,⁹ que consistiu em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, em que todos os pacientes estudados apresentavam doença cardiovascular estabelecida além de serem portadores de DM2, designados aleatoriamente para receber empaglifozina ou placebo. Foram envolvidos nesse estudo 7.020 pacientes, sendo 4.687 no grupo tratamento e 2.333 no grupo placebo, seguidos por um tempo médio de observação de 3,1 anos. O desfecho primário do estudo foi composto de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio (IM) não fatal ou acidente vascular cerebral (AVC) não fatal. Os resultados observados no desfecho primário, que atingiu diferença estatisticamente significativa não apenas para segurança, mas também para superioridade, mostraram redução do risco relativo de 32% de morte por qualquer causa e redução relativa de 35% na hospitalização por IC, porém sem alterações nas taxas de eventos aterotrombóticos, como IM e AVC.⁹ Em 2017, foi publicado o estudo CANVAS⁸ com a mesma finalidade, incluindo 10.142 portadores de DM2 e alto risco cardiovascular, randomizados para receber canaglifozina ou placebo com segmento médio de cerca de 3,9 anos. A taxa do desfecho primário (morte por todas as causas cardiovasculares, IM ou AVC não fatal) foi significativamente menor com canaglifozina ocorrendo em 26,5 por 1.000 pacientes, sendo que, no grupo placebo, ocorreu em 31,5 por 1.000 pacientes. O estudo também levantou a hipótese sobre um possível benefício renal com redução da progressão da albuminúria, assim como melhora das taxas de filtração glomerular e redução da necessidade de terapia de substituição renal e mortes por causas renais.⁸

Em 2019, tivemos a publicação do maior estudo de desfecho cardiovascular dessa classe de medicamentos e com acompanhamento mais longo, que investigou o efeito da dapaglifozina em eventos cardiovasculares (DECLARE-TIMI 58).⁷ Esse foi também um ensaio clínico

randomizado com a participação de 17.160 pacientes com DM2 e doença aterosclerótica estabelecida ou múltiplos fatores de risco para seu desenvolvimento, os quais foram aleatoriamente distribuídos para receber dapaglifozina 10 mg ao dia ou placebo, acompanhados por uma média de 4,2 anos. Os dois desfechos de eficácia primários do ensaio foram MACE (um composto de morte cardiovascular, IM ou AVC isquêmico) e o composto de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca. O uso da dapaglifozina resultou em menores taxas de hospitalizações por IC.⁷ Com a publicação dos três estudos supracitados, ficou claro o benefício nos desfechos cardiovasculares do uso dos inibidores do SGLT2 em pacientes DM2. Com a finalidade de avaliar os possíveis benefícios em pacientes com IC estabelecida, uma vez que poucos pacientes nos estudos EMPA-REG OUTCOME, CANVAS e DECLARE-TIMI 58 apresentavam diagnóstico de IC no início do estudo, foram desenvolvidos estudos dedicados. Um ensaio duplo-cego, randomizado, em pacientes com IC de FE reduzida crônica portadores ou não de DM2, com intuito de avaliar os efeitos da dapaglifozina 10 mg uma vez ao dia, em comparação com placebo, quando adicionada ao tratamento padrão da IC, cujo desfecho primário foi composto de morte cardiovascular, hospitalização por IC ou visita urgente por IC. O estudo evidenciou uma redução significativa da ocorrência do desfecho primário, que ocorreu em 16,2% no grupo dapaglifozina e em 21,2% no grupo placebo.⁷ Dados semelhantes foram também obtidos com empaglifozina,¹¹ que do mesmo modo mostrou redução significativa de eventos cardiovasculares maiores em uma população de pacientes com IC sintomática com FE reduzida, corroborando, assim, o benefício clínico real dessa classe de medicamentos no tratamento da IC sintomática com FE reduzida.

Possíveis mecanismos dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca

Como já apontado, os inibidores de SGLT2 inicialmente desenvolvidos para o tratamento do DM2 têm apresentado evidentes benefícios nos desfechos cardiovasculares, sobretudo nos desfechos direcionados para IC com FE reduzida, além dos desfechos renais em pacientes diabéticos ou não diabéticos.¹⁸ Apesar dos mecanismos de ação pelos quais os inibidores de SGLT2 agem efetivamente na IC com FE reduzida não estarem completamente elucidados, diversos estudos experimentais sugerem uma série de possíveis mecanismos (Figura 1). Entre eles, destacam-se os seguintes: 1) redução da pressão arterial; 2) aumento da natriurese; 3) melhora do metabolismo energético; 4) prevenção de inflamação; 5) perda de peso; 6) melhora do controle glicêmico; 7) inibição do sistema nervoso simpático; 8) prevenção do remodelamento miocárdico; 9) prevenção da lesão de isquemia/reperfusão; 10) inibição dos canais de Na⁺/H⁺; 11) aumento da autofagia e degradação lisossomal, inibição SGLT1; 12) redução da hiperuricemia; 13) redução da gordura epicárdica; 14) aumento dos níveis de eritropoietina (EPO); 15) aumento das células progenitoras precursoras; 16) diminuição do estresse oxidativo; e 17) melhora da função vascular. Dessa forma, diversas hipóteses são consideradas para justificar seu efeito, e apresentaremos as principais a seguir.

Artigo de Revisão

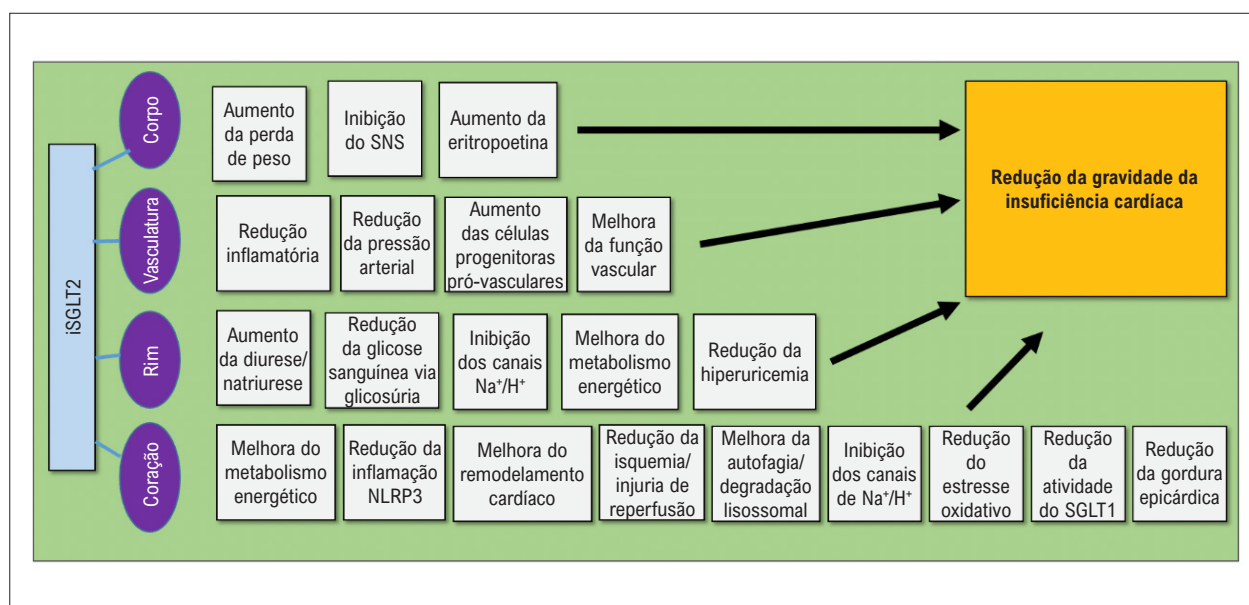


Figura 1 – Possíveis mecanismos pelos quais os inibidores de SGLT2 melhoram a insuficiência cardíaca. iSGLT2: inibidores de cotransportadores sódio-glicose 2; SNS: sistema nervoso simpático; NLRP3: do inglês nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat, and pyrin domain-containing; SGLT1: cotransportadores sódio-glicose 1.

Perda de peso

A excreção de glicose pelos rins secundária ao tratamento com inibidores de SGLT2 resulta em substancial perda de calorias. Em consequência, ocorre uma perda de peso corporal, à medida que os ácidos graxos são mobilizados do tecido adiposo.¹⁸⁻²⁰ Estudos clínicos têm demonstrado redução de peso corporal consistente em pacientes tratados com inibidores de SGLT2.²¹ Considerando que essa perda de peso deva contribuir para os efeitos benéficos dos inibidores de SGLT2, outros mecanismos também devem estar envolvidos, uma vez que as estratégias de perda de peso em pacientes com IC têm sido muito menos efetivas na redução da gravidade da IC do que a observada com os inibidores de SGLT2. Dessa forma, é improvável que esse seja um mecanismo principal dos benefícios observados na IC. Além disso, o efeito dos inibidores de SGLT2 na perda de peso é moderado e tende diminuir com o tempo devido a mecanismos de contrarregulação, como o aumento da ingestão de energia, acionados para tentar manter o peso.²²

Melhora no controle da glicose

Levando em consideração que os inibidores de SGLT2 são eficazes na redução da glicemia, os benefícios dessa classe de medicamentos na IC não estão relacionados diretamente com a redução glicêmica. A hiperglicemia, isoladamente, tem se mostrado um fator de risco fraco para doença cardiovascular.²³ Somando-se a isso, a rápida eficácia observada (em alguns dias de tratamento) torna difícil a relação dos benefícios clínicos com o efeito de redução da glicose. Além disso, as diferenças no controle glicêmico e nos desfechos cardiovasculares de estudos clínicos foram pequenas, e análises *post hoc* dos estudos sugeriram que a hemoglobina glicada basal ou mudanças na HbA1c não foram necessariamente associadas

a qualquer modificação de tratamento com inibidores de SGLT2.²³ Isso se confirmou no estudo DAPA-HF, em que a eficácia da dapaglifozina foi semelhante em indivíduos diabéticos e não diabéticos.¹⁰ Mesmo nos pacientes não diabéticos, a eficácia foi semelhante à observada naqueles com pré-diabetes ou tolerância diminuída à glicose em comparação aos normoglicêmicos. Dados semelhantes, mostrando eficácia independente da presença de DM2, foram observados em mais um estudo clínico investigando outro inibidor da SGLT2, a empaglifozina, em pacientes com IC e FE reduzida.¹¹ Quando estudada continuamente no DAPA-HF, usando análises polinomiais, a hemoglobina glicada basal não foi relacionada a eficácia da dapaglifozina em reduzir IC e a mortalidade.¹⁰ Além disso, em modelos experimentais de IC, o benefício da inibição de SGLT2 foi observado independente de diabetes ou hiperglicemia.^{24,25}

Redução da pressão arterial

A hipertensão é um fator de risco modificável importante para o desenvolvimento de IC. Tem sido sugerido que alguns dos efeitos benéficos dos inibidores de SGLT2 no cenário de IC se expliquem pela sua atuação na pressão arterial, uma vez que os inibidores de SGLT2 reduzem a pressão arterial.²⁶ Embora os mecanismos exatos pelos quais a inibição de SGLT2 resulte em efeitos anti-hipertensivos não sejam totalmente claros, eles são provavelmente mediados pelos efeitos osmóticos e diurético dos inibidores de SGLT2 como resultado de uma inibição da reabsorção de sódio nos túbulos proximais do rim. A inibição do SGLT2 pode resultar em um aumento de 30% a 60% na excreção urinária de sódio.^{26,27} O efeito anti-hipertensivo dos inibidores de SGLT2 é maior do que o dos diuréticos tiazídicos quando usados em associação a β -bloqueadores ou antagonistas do cálcio.^{28,29}

Ao diminuir a pressão arterial, os inibidores de SGLT2 podem diminuir a pós-carga cardíaca, com a consequente redução da sobrecarga cardíaca e melhora da sua eficiência. Esse seria o mecanismo que beneficia o coração com IC. No entanto, os efeitos da inibição do SGLT2 na redução da pressão arterial são modestos e provavelmente não explicam completamente os efeitos benéficos cardiovasculares e renais desses medicamentos. Além disso, espera-se que a redução da pressão arterial tenha um efeito mais importante nas taxas de AVC em comparação com outros desfechos cardiovasculares, o que não foi observado no estudo EMPA-REG OUTCOME.⁹ Finalmente, no ensaio DAPA-HF, as reduções na pressão arterial foram bastante modestas e provavelmente não estão relacionadas a grande redução nos eventos.¹⁰

Aumento da natriurese

Foi demonstrado que os inibidores de SGLT2 promovem natriurese e glicosúria, e tem sido sugerido que a diurese osmótica resultante pode melhorar os desfechos de IC. Na realidade, análises do EMPA-REG OUTCOME sugeriram que a hemoconcentração (presume-se que secundária à contração de volume) foi responsável por cerca de 50% do benefício cardiovascular observado.⁹ É difícil explicar os benefícios dos inibidores de SGLT2 somente com base na diurese, porque outras estratégias diuréticas em si não foram associadas com uma redução de eventos em estudos de IC. Foi sugerido que os inibidores de SGLT2 podem diferir um pouco dos diuréticos clássicos, devido ao seu mecanismo peculiar e sobretudo ao seu efeito na redução de líquido intersticial. Em um estudo comparando dapaglifozina e hidroclorotiazida, por exemplo, uma redução no volume do plasma e aumento na massa de eritrócitos foi observada com dapaglifozina, mas não com hidroclorotiazida.³⁰ Quando comparado com um diurético de alça (bumetanida), a dapaglifozina foi associada a maior redução no volume intersticial vs. volume intravascular.³¹ Tem-se especulado, portanto, que a inibição de SGLT2 pode proporcionar um efeito diferencial na regulação de fluido intersticial (vs. volume intravascular), o que pode limitar o estímulo neuro-humoral reflexa que ocorre em resposta à contração do volume intravascular com diuréticos tradicionais.

Redução do estímulo simpático

A ativação do SGLT2 atua estimulando o sistema nervoso simpático. A hiperestimulação simpática resulta, entre outros efeitos, no enrijecimento arterial e, em consequência, na elevação crônica da pressão arterial e em eventual dano vascular e renal. Ambos efeitos são diretamente relacionados a piores desfechos na IC.³² Os inibidores de SGLT2 estão associados com redução do tônus simpático, tendo demonstrado capacidade de induzir vasodilatação por meio da ativação de canais de potássio dependentes de voltagem e proteína-G, importantes na regulação do tônus vascular. Além disso, agem melhorando a função endotelial e prevenindo o enrijecimento arterial.¹² O sistema nervoso simpático,^{33,34} por sua vez, desempenha papel fundamental no controle pressórico e fisiopatologia da hipertensão arterial, sendo que a sua ativação pode estar relacionada com ocorrência de IC.^{35,36} Diversos estudos experimentais³⁷ e clínicos³⁸ têm sugerido

que os inibidores do SGLT2 reduzem de maneira eficaz a ativação do sistema nervoso simpático. Apesar de os exatos mecanismos para redução do risco de desenvolvimento de IC e os efeitos benéficos dos inibidores de SGLT2 na IC ainda não estarem totalmente esclarecidos, alguns mecanismos apresentam evidências mais robustas, incluindo o efeito no tônus simpático, conforme ilustramos na Figura 2.

Interessantemente, a redução do tônus simpático causado pelos inibidores de SGLT2 contribui para redução de interações relacionadas com IC.³² Em uma população de pacientes idosos com IC refratária ao tratamento clínico, a iverapiridina restaurou a atividade simpática fisiológica avaliada pela cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina (MIBG) marcado com iodo 123 (¹²³I), sugerindo que esse poderia ser um dos mecanismos cardioprotetores dos inibidores de SGLT2.³⁹ Além disso, a hiperativação do sistema nervoso simpático está associada a um pior prognóstico, a arritmias ventriculares e até mesmo a morte súbita. No estudo EMPA-REG OUTCOME, o uso de empaglifozina esteve associado a reduções na incidência de morte súbita.⁹ Apesar de os precisos mecanismos para essa última observação não estarem totalmente elucidados, uma possibilidade é que a atenuação da hiperativação simpática causada pelos inibidores de SGLT2 poderia reduzir o risco de arritmias complexas e reduzir o risco de morte súbita. O estudo EMBODY,⁴⁰ ainda não completo, está investigando se os efeitos de um inibidor de SGLT2 no tônus simpático, ao restabelecer o equilíbrio entre o tônus simpático e parassimpático, poderiam melhorar a sobrevida e reduzir os eventos cardiovasculares assim como a morte súbita. Nesse interessante estudo, pacientes diabéticos com IM serão randomizados para receberem empaglifozina ou placebo, com perspectiva de que seus achados possam fornecer dados inovadores a respeito do papel dessa classe de medicamentos na redução de eventos elétricos cardiovasculares. Enquanto a ativação exacerbada do tônus simpático se associa com remodelamento vascular desfavorável, diversos estudos têm reportado reduções significativas da rigidez arterial em pacientes com DM2 tratados com dapaglifozina,⁴¹ canaglifozina⁴² ou empaglifozina.⁴³ Esse efeito vem sendo demonstrado em conjunto com a melhora da função endotelial,⁴¹ promovendo reduções na pressão arterial e na pressão central com possíveis efeitos na prevenção de eventos cardiovasculares. Mais recentemente, estudando uma corte de 97 pacientes com DM2, Sposito et al. mostram que o tratamento com a dapaglifozina melhorou a função endotelial avaliada pela vasodilatação reativa com o Doppler comparada com a glibenclâmida.⁴⁴ Essas evidências indicam que o efeito dos inibidores de SGLT1 no tônus simpático, assim como no remodelamento vascular, podem contribuir para os seus benefícios nos pacientes com IC.

Redução da inflamação

A inflamação tem contribuição fundamental na gravidade da IC. Os marcadores inflamatórios estão aumentados em portadores de IC, sendo que eles se correlacionam com a gravidade da doença,^{45,46} tanto na IC de FE reduzida quanto na FE preservada.⁴⁷ Sabe-se que citocinas inflamatórias causam, além de disfunção endotelial, aumento da renovação ou “turnover” de matriz extracelular e aumento

Artigo de Revisão

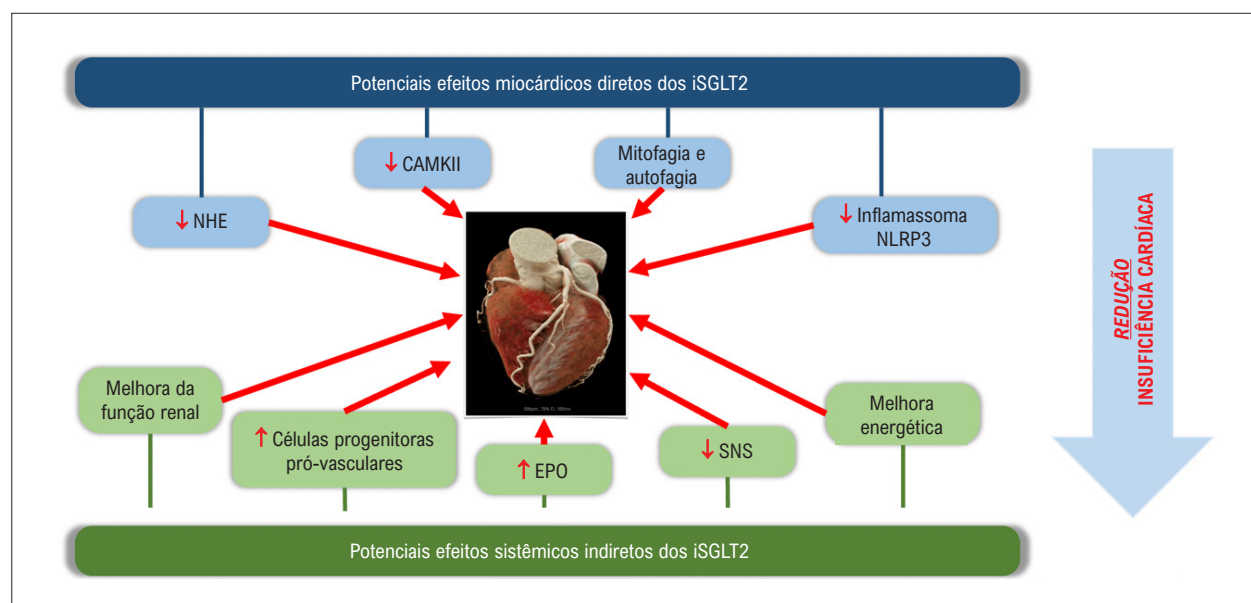


Figura 2 – Potenciais efeitos sistêmicos, diretos e indiretos dos iSGLT2. CAMKII: proteína dependente de calmodulina; EPO: eritropoetina; NHE: trocador sódio/hidrogênio; NLRP3: do inglês nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat, and pyrin domain-containing; iSGLT2: inibidores do cotransportador sódio-glicose 2; SNS: sistema nervoso simpático.

da fibrose. Os inibidores de SGLT2 têm demonstrado potencial para diminuir processos moleculares relacionados a inflamação, como o “turnover” da matriz extracelular e fibrose.⁴⁸ A exemplo disso, a dapagliflozina demonstrou suprimir a síntese de colágeno no miocárdio de ratos, o que comprova seu efeito antifibrótico via modulação da repostas infamatórias.⁴⁸ Apesar dessas evidências, ainda não está totalmente claro como os inibidores de SGLT2 modificam e modulam o processo inflamatório. Postula-se que, inicialmente, reduzem a resposta inflamatória dos macrófagos, já que diminuem os níveis de glicose, fonte preferencial de energia dessas células.⁴⁹ A inflamassoma NLRP3 (do inglês *nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat, and pyrin domain-containing*) desempenha um papel importante na mediação inflamatória. A inflamassoma é um complexo de proteínas de interação celular que desencadeia a maturação de citocinas pró-inflamatórias para iniciar a resposta inflamatória. Essa resposta é amplificada por meio da produção do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e ativação do óxido nítrico-sintase induzível. Dessa forma, o inflamassoma, mais especificamente o inflamassoma NLRP3, pode desempenhar um papel central na modulação da inflamação crônica, afetando a progressão da IC.⁵⁰ Dados recentes sugerem que os inibidores de SGLT2 têm a capacidade de inibir o inflamassoma NLRP3 no coração,^{51,52} e isso ocorre independentemente da redução de glicose. Não está claro se o efeito dos inibidores de SGLT2 em inibir o inflamassoma NLRP3 é direto ou indireto. Enquanto o beta-hidroxibutirato é um bloqueador eficaz do inflamassoma NLRP3,⁵³ os inibidores de SGLT2 aumentam os níveis circulantes de beta-hidroxibutirato, o que pode, em parte, justificar o seu efeito.

Prevenção do remodelamento cardíaco

O remodelamento cardíaco inclui diversas alterações estruturais do músculo cardíaco, entre elas a hipertrofia cardíaca, a inflamação de cardiomiócitos e a fibrose. Essas alterações implicam em maior gravidade da IC. Os inibidores de SGLT2 têm efeito benéfico no remodelamento cardíaco, e isso foi documentado em diversos estudos.^{24,30,54-58} Um estudo randomizado investigou o efeito da empagliflozina comparada ao placebo, ambos por 6 meses, no modelamento miocárdio em pacientes diabéticos com coronariopatia utilizando a ressonância magnética cardíaca. Esse estudo mostrou que os pacientes tratados com empagliflozina apresentaram redução significativa no índice de massa do VE comparado ao placebo, mesmo em período de tratamento reduzido de 6 meses.⁵⁹ Esse resultado sugere que os inibidores de SGLT2 podem promover o remodelamento reverso do músculo cardíaco. Embora não saibamos claramente como os inibidores de SGLT2 atuam prevenindo o remodelamento, parte desse mecanismo pode ser explicado pela ação anti-inflamatória que pode reduzir a fibrose^{60,61} e, consequentemente, o remodelamento cardíaco. A inibição dos receptores SGLT2 pode, portanto, reverter o remodelamento cardíaco observado na IC, reduzindo o estresse no VE e melhorando a função ventricular.

Supressão da fibrose miocárdica

Conforme previamente mencionado, uma importante atuação dos inibidores de SGLT2 seria na atenuação da fibrose miocárdica, dano irreversível ao miocárdio, que se associa a disfunção ventricular. A IC é marcada pelo remodelamento cardíaco que ocorre por meio da deposição de matriz extracelular, composta por fibrose e deposição de colágeno

por fibroblastos cardíacos. Nos pacientes DM2, sabe-se que um acréscimo mesmo relativamente pequeno com 3% no volume extracelular do miocárdio correlaciona-se com um aumento muito significativo de até 52% no risco de morte ou hospitalização por IC. É proposto que os inibidores de SGLT2 suprimem a síntese de colágeno, ativando macrófagos M2 e inibindo a diferenciação de miofibroblastos.^{12,18,19} Os macrófagos M2 secretam interleucina 10 (IL-10), citocina anti-inflamatória, desempenhando papel fundamental na cicatrização e homeostase dos tecidos. A redução da fibrose miocárdica pôde ser comprovada não invasivamente pela avaliação do volume extracelular por métodos de imagem avançados, como a ressonância magnética cardíaca, metodologia que vem sendo utilizada por estudos clínicos contemporâneos. No estudo de Mason et al., que randomizou pacientes diabéticos com coronariopatia para receberem empaglifozina ou placebo por 6 meses (Figura 3), o uso de um inibidor de SGLT2 reduziu significativamente o volume extracelular em 1,4% (Figura 4), o que apresentou associação com a redução na massa do VE.⁵⁸

Reduzindo a sobrecarga ventricular

Outro mecanismo proposto para explicar os benefícios na mortalidade dos inibidores de SGLT2 em pacientes com IC e FE reduzida seria a redução da pré e pós-carga, resultando em melhora no funcionamento ventricular.^{12,18,19} Isso ocorre porque a inibição de SGLT2 no túbulo proximal promove a natriurese e a glicosúria, resultando em diurese osmótica,^{18,60} e, em última instância, reduz as pressões de enchimento ventricular e o trabalho do miocárdio.¹⁹ A resposta natriurética, por um *feedback* túbulo glomerular, também

ocasiona vasoconstrição arteriolar aferente, reduzindo a pressão intraglomerular, processo que pode explicar a preservação renal observada com o uso dos inibidores de SGLT2.¹⁸ A variação do volume plasmático reflete em um aumento do hematócrito, que provavelmente foi responsável por mais de 50% do benefício de mortalidade cardiovascular de acordo com o que sugere o estudo EMPA-REG OUTCOME.¹⁹ Outro possível mecanismo complementar à alteração do volume plasmático e do hematócrito seria o aumento na eritropoiese, observado em alguns estudos após o início do tratamento com os inibidores de ISGLT2. Além disso, diferentemente de outras classes de diuréticos convencionais, o efeito uricosúrico, que possivelmente promove diferenças em resultados cardiovasculares uma vez que o ácido úrico sérico está associado a risco aumentado de morte cardiovascular, esteve presente com o uso dos inibidores de SGLT2.¹⁹

Reparando a função vascular

A disfunção do endotélio e da musculatura lisa vascular contribuem para a fisiopatologia da IC⁶² e, quando presentes, aumentam a morbidade e mortalidade desses pacientes. O uso dos inibidores de SGLT2 tem demonstrado melhorar a função vascular, uma vez que diminui a ativação da célula endotelial, o que induz relaxamento vascular direto. Além disso, a inibição da SGLT2 reduz a disfunção da célula endotelial e alterações moleculares associadas a aterogênese precoce, reduzindo a rigidez da parede arterial e a resistência vascular.^{63,64} Acrescentam-se aos mecanismos benéficos dos inibidores de SGLT2 já citados a indução de vasodilatação via ativação da proteína quinase G e dos canais de potássio

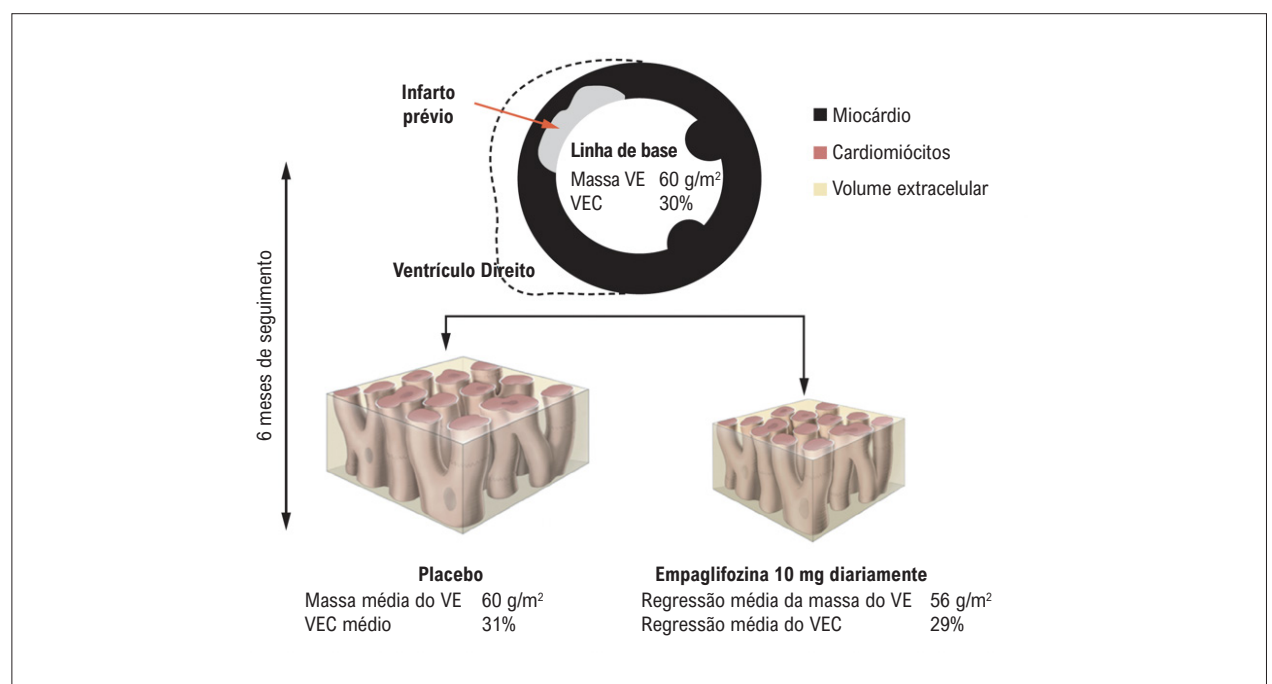


Figura 3 – Estudo que investigou o efeito da empaglifozina ou placebo de forma randomizada e cega por 6 meses em pacientes com diabetes melito 2 (DM2) e doença coronariana (reproduzida com autorização dos autores).⁵⁸ VE: ventrículo esquerdo; VEC: volume extracelular.

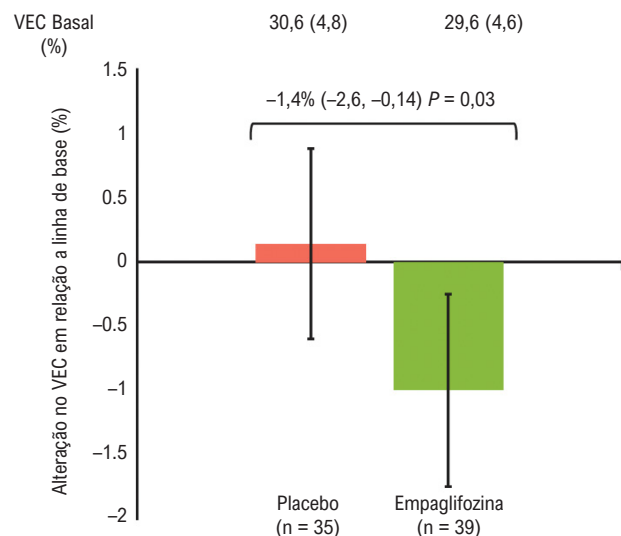


Figura 4 – Tratamento com empaglifozina por 6 meses reduziu significativamente o volume extracelular miocárdico de pacientes diabéticos com coronariopatia (reproduzida com autorização dos autores.)⁵⁸ VEC: volume extracelular.

dependentes de voltagem. Os efeitos diretos dos inibidores de SGLT2 no sistema vascular, somados a indução da natriurese e diurese osmótica, contribuem para a hemodinâmica adequada aos pacientes portadores de IC.

Aumentando os níveis de eritropoetina (EPO)

O aumento de hematócrito observado com uso de inibidores de SGLT2, mesmo em indivíduos não diabéticos, sugeriu que essa classe de medicamentos pode aumentar a secreção de EPO pelo rim e, por fim, promover a eritropoiese.⁶⁵ Esse aumento da EPO contribui para a melhora da função mitocondrial dos cardiomiócitos, a angiogênese, a proliferação celular e a inflamação, além do aumento da oferta de oxigênio ao tecido miocárdico.⁶⁵ O estudo clínico randomizado EMPA-Heart Cardio Link-6 demonstrou que pacientes diabéticos e portadores de doença coronária arterial após um mês de tratamento com empaglifozina tiveram seus níveis de EPO significativamente aumentados.⁶⁵ Além disso, nesse mesmo estudo, foram demonstrados aumento significativo do hematócrito, redução da ferritina e redução da concentração de hemoglobina.

Reduzindo a gordura epicárdica

O tecido adiposo epicárdico é a gordura visceral que circunda o coração e está em contato direto com a túnica da artéria coronária. A atenuação mais elevada do tecido adiposo epicárdico, visualizada pela tomografia computadorizada, pode indicar a presença de alterações inflamatórias e neovascularização coronariana, estando associada a aumento do risco de eventos cardiovasculares.²⁰ Os inibidores de

SGLT2 reduzem o acúmulo do tecido adiposo e a inflamação perivascular, minimizando, assim, a secreção de leptina e suas ações produtoras de fibrose no coração.⁶⁶ Em pacientes que possuem, além de diabetes, doença coronariana, a inibição SGLT2 reduz a massa de tecido adiposo epicárdico, bem como moléculas bioativas: TNF-alfa e inibidor do ativador de plasminogênio-1. Isso pode, portanto, atenuar a inflamação e até mesmo o remodelamento relacionados com a IC.⁶⁷

Aumento das células progenitoras pró-vasculares

Um dos mecanismos que poderiam explicar a cardioproteção dos inibidores de SGLT2 seria a restauração do reparo vascular através da mobilização de células pró-vasculares derivadas da medula óssea. A revascularização do tecido requer uma rede de células circulantes que trabalhem em conjunto para mediar avanços microvasculares. Evidências apontam que a inibição da SGLT2 altere o equilíbrio entre as células progenitoras pró-vasculares circulantes, monócitos e células inflamatórias em paciente diabéticos e com doença cardiovascular estabelecida.¹⁸ Em um desses estudos, Hess et al.⁶⁸ observaram que o tratamento com empaglifozina foi associado a uma redução dos macrófagos M1 pró-inflamatórios, aumentando os macrófagos polarizados M2, os quais estão relacionados com resposta anti-inflamatória (Th2). Outros grupos demonstraram anteriormente que a inibição de SGLT2 com florizina aumenta a produção de antioxidante, e a administração de empaglifozina reduziu a produção de NOX1, um importante componente do estresse oxidativo na vasculatura periférica de ratos diabéticos.⁶⁹ A redução sistêmica do estresse oxidativo é reconhecida por

promover a maturação adequada de células progenitoras na medula óssea.⁷⁰ Foi proposto que a administração do inibidor de SGLT2 está associada a um aumento de células progenitoras pró-angiogênicas e à sua liberação pela medula óssea.⁶⁸

Melhora do metabolismo e da bioenergética cardíaca

Os ácidos graxos são uma das fontes de energia mais importantes para o tecido cardíaco saudável; no entanto, no cenário de IC, a capacidade de oxidação dos ácidos graxos pelo coração fica comprometida. Dessa forma, passa a oxidar corpos cetônicos como fonte alternativa de energia, principalmente por meio da enzima beta-hidroxibutirato desidrogenase 1 (BHD1). Os inibidores de SGLT2 são capazes de aumentar a produção de corpos cetônicos, especificamente do beta-hidroxibutirato, oferecendo uma fonte excedente de energia ao músculo cardíaco.¹⁸ Dessa forma, a mudança de substrato metabólico contribui para maior eficiência e contratilidade do miocárdio. Além disso, acredita-se que o aumento na produção de cetonas reduza os níveis de acetil-CoA que, por sua vez, reduziria a hiperacetilação das enzimas mitocondriais, melhorando a produção de energia mitocondrial.¹²

Inibição dos trocadores de sódio e hidrogênio

Outra explicação para o efeito dos inibidores de SGLT2 na IC seria a sua interação com trocadores de sódio e hidrogênio tipos 1 (NHE1) e 3 (NHE3). O NHE1, encontrado no miocárdio e no tecido vascular, quando ativado, aumenta os níveis de sódio e cálcio intracelular, o primeiro relacionado a IC e lesão de cardiomiócitos. O NHE3, localizado nos rins, promove a reabsorção de sódio e consequente retenção hídrica.¹² Acredita-se que os inibidores de SGLT2 inibam diretamente o NHE1 e promovam natriurese pela redução da expressão do NHE3. Os NHE ajudam a explicar a íntima ligação entre o diabetes e a IC. Eles são estimulados pela glicose e insulina elevadas nos diabéticos e pelos mecanismos neuro-humorais exacerbados nos portadores de IC. Dessa forma, um paciente que apresenta descompensação de IC pode também apresentar uma exacerbação do diabetes.^{12,46} Portanto, a inibição do NHE1 e do NHE3 pode ser um importante mecanismo cardíaco e renal pelo qual os inibidores de SGLT2 tratam a IC.¹⁸

Redução dos níveis de leptina

A leptina, proteína relacionada a homeostase energética, é conhecida como um importante fator para o desenvolvimento de IC em diabéticos. Isso acontece porque essa proteína estimula a ação dos receptores de SGLT2 nos rins, causando retenção de sódio, além de atuar na inflamação e fibrose cardíaca. Os inibidores de SGLT2 podem inibir os efeitos da leptina de diversas maneiras. Ao reduzirem o tecido adiposo visceral, causam redução nos níveis de leptina. Além disso, reduzem a absorção de sódio ao inibirem os receptores SGLT2 nos rins.¹⁸ Os inibidores de SGLT2 atuam também aumentando níveis gerais de adiponectina e, como consequência, diminuem a ação inflamatória por

meio da inibição do TNF-alfa. A adiponectina relaciona-se a diminuição da gordura corporal, estimulando sua redução por meio dos inibidores de SGLT2.

Prevenção de lesões de isquemia/reperfusão

Lesão celular, necrose e morte celular programada (apoptose, necroptose, autofagia) são características fisiopatológicas importantes de uma série de processos desadaptativos no coração, incluindo isquemia miocárdica e IC.⁷¹ Evidências experimentais recentes sugerem que a inibição do SGLT2 tem um efeito cardioprotetor contra lesão de isquemia/reperfusão. Os autores desses estudos hipotetizaram que a melhora da sobrevida cardiovascular observada clinicamente com tratamento por inibidores de SGLT2 estaria associada com efeito citoprotetor direto incluindo proteção contra lesão de isquemia/reperfusão miocárdica. Corações de ratos diabéticos e não diabéticos, em perfusão de Langendorff, tratados por 4 semanas com canaglifozina apresentaram infarto de tamanhos menores, sendo a primeira demonstração do efeito cardioprotetor da canaglifozina contra lesão de isquemia/reperfusão em animais diabéticos e não diabéticos.⁶¹ Esses resultados sugerem ainda que os inibidores de SGLT2 possam ser considerados como novas intervenções cardioprotetoras em pacientes cardiovasculares de alto risco, independentemente do *status* diabético.⁶¹ Esse efeito benéfico do inibidor de SGLT2 na lesão de isquemia/reperfusão está associado com uma diminuição na atividade da calmodulina quinase II, resultando em um fluxo aumentado de cálcio no retículo sarcoplasmático e aumento da contratilidade. No entanto, ainda não está claro se esse efeito ocorre em humanos.

Reduzindo a hiperuricemia

O ácido úrico plasmático afeta negativamente o prognóstico da insuficiência cardíaca.⁷² O nível sérico de ácido úrico está intimamente relacionado a marcadores de resistência à insulina. O nível sérico de ácido úrico em pacientes com DM2 é conhecido por ser menor do que o da população normal, e, até agora, isso é explicado pela diurese osmótica causada pela elevação da glicose sérica. Pequenas reduções no ácido úrico plasmático têm sido evidenciadas com o tratamento com inibidores de SGLT2.⁷³ Isso pode ser atribuído ao aumento da glicosúria nos túbulos proximais, uma vez que os inibidores de SGLT2 estimulam a secreção de ácido úrico.⁷⁴ No entanto, o debate sobre se uma redução na hiperuricemia por inibição de SGLT2 é um marcador ou desempenha um papel causal permanece em aberto.

Conclusões

Vários estudos têm demonstrado os benefícios nos desfechos cardiovasculares com uso dos inibidores de SGLT2. Os mecanismos exatos pelos quais os inibidores de SGLT2 exercem efeito protetor cardiovascular não estão completamente estabelecidos. Vários deles têm sido propostos, como demonstramos acima: redução da atividade simpática, melhora da hemodinâmica cardiovascular e da disponibilidade bioenergética, entre outros. Todos esses

Artigo de Revisão

fatores são complexos, interdependentes e potencializam uns aos outros. Por esse motivo, necessitamos de mais estudos que ajudem a entender a ação dos inibidores de SGLT2 no contexto da IC. Vale lembrar que os inibidores de SGLT2 são medicamentos promissores, que têm se mostrado muito úteis no tratamento de diversas doenças crônicas; inicialmente nos pacientes DM2, em 2019, acrescentados aos pilares do tratamento para IC de FE reduzida; e, mais recentemente, após o estudo DAPA-CKD, mostrou também benefícios renais consistentes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Martins CNG, Bau AA, Silva LM, Coelho-Filho OR.

Referências

1. Khan MS, Vaduganathan M. What makes sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors stand out in heart failure? *Curr Diab Rep*. 2020;20(11):63. doi: 10.1007/s11892-020-01347-3.
2. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca, Rohde LEP, Montero MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
4. Martens P, Mathieu C, Verbrugge FH. Promise of SGLT2 inhibitors in heart failure: diabetes and beyond. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(3):23. doi: 10.1007/s11936-017-0522-x.
5. Giorda CB. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: what's new? The diabetologist's point of view. *G Ital Cardiol*. 2020;21(4):252-55. doi: 10.1714/3328.32983.
6. Khan MS, Fonarow GC, Greene SJ. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for heart failure: clinical trial efficacy and clinical practice effectiveness. *Eur J Heart Fail*. 2021. doi: 10.1002/ehf.2170.
7. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
8. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2099. doi: 10.1056/NEJMc1712572.
9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
10. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
11. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

12. Nightingale B. A Review of the proposed mechanistic actions of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in the treatment of heart failure. *Cardiol Res*. 2021;12(2):60-6. doi: 10.14740/cr1221.
13. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457-71. doi: 10.1056/NEJMoa072761.
14. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2007;298(10):1180-8. doi: 10.1001/jama.298.10.1180.
15. Lipscombe LL, Gomes T, Lévesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA*. 2007;298(22):2634-43. doi: 10.1001/jama.298.22.2634.
16. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579-88. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389.
17. Udell JA, Bhatt DL, Braunwald E, Cavender MA, Mosenzon O, Steg PG, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care*. 2015;38(4):696-705. doi: 10.2337/dc14-1850.
18. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61(10):2108-17. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.
19. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al. how does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? insights from a mediation analysis of the EMPA-REG outcome trial. *Diabetes Care*. 2018;41(2):356-63. doi: 10.2337/dc17-1096.
20. Raggi P, Gadiyaram V, Zhang C, Chen Z, Lopaschuk G, Stillman AE. Statins reduce epicardial adipose tissue attenuation independent of lipid lowering: a potential pleiotropic effect. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(12):e013104. doi: 10.1161/JAHA.119.013104.
21. Cai X, Yang W, Gao X, Chen Y, Zhou L, Zhang S, et al. The association between the dosage of SGLT2 inhibitor and weight reduction in type 2 diabetes patients: a meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(1):70-80. doi: 10.1002/oby.22066.
22. Lee PC, Ganguly S, Goh SY. Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: a review of evidence and underlying mechanisms. *Obes Rev*. 2018;19(12):1630-41. doi: 10.1111/obr.12755.

23. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2013;56(4):686-95. doi: 10.1007/s00125-012-2817-5.
24. Connelly KA, Zhang Y, Visram A, Advani A, Batchu SN, Desjardins JF, et al. Empagliflozin improves diastolic function in a nondiabetic rodent model of heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(1):27-37. doi: 10.1016/j.jacbs.2018.11.010.
25. Cannon CP, Perkovic V, Agarwal R, Baldassarre J, Bakris G, Charytan DM, et al. Evaluating the effects of canagliflozin on cardiovascular and renal events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease according to baseline HbA1c, including those with HbA1c <7%: results from the CREDENCE trial. *Circulation*. 2020;141(5):407-10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044359.
26. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):e004007. doi: 10.1161/JAHA.116.004007.
27. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Barsotti E, Clerico A, et al. Renal handling of ketones in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(6):771-6. doi: 10.2337/dc16-2724.
28. Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(3):211-20. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00417-9.
29. Kario K, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Patel M, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure reduction patterns after renal denervation in the SPYRAL HTN-OFF MED trial. *Circulation*. 2018;138(15):1602-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035588.
30. Heerspink HJL, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(9):853-62. doi: 10.1111/dom.12127.
31. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):479-87. doi: 10.1111/dom.13126.
32. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol*. 2018;71(5):471-6. doi: 10.1016/j.jcc.2017.12.004.
33. Vecchione C, Argenziano L, Fratta L, Pompeo F, Trimarco B. Sympathetic nervous system and hypertension in diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab*. 2000;13(6):327-31.
34. Lim K, Jackson KL, Sata Y, Head GA. Factors responsible for obesity-related hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(7):53. doi: 10.1007/s11906-017-0750-1.
35. Toschi-Dias E, Rondon MUPB, Cogliati C, Paolocci N, Tobaldini E, Montano N. contribution of autonomic reflexes to the hyperadrenergic state in heart failure. *Front Neurosci*. 2017;11:162. doi: 10.3389/fnins.2017.00162.
36. van Bilsen M, Patel HC, Bauersachs J, Böhm M, Borggrefe M, Brutsaert D, et al. The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: a scientific position statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1361-78. doi: 10.1002/ehf.921.
37. Wan N, Rahman A, Hitomi H, Nishiyama A. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on sympathetic nervous activity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:421. doi: 10.3389/fendo.2018.00421.
38. Jordan J, Tank J, Heusser K, Heise T, Wanner C, Heer M, et al. The effect of empagliflozin on muscle sympathetic nerve activity in patients with type II diabetes mellitus. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(9):604-12. doi: 10.1016/j.jash.2017.07.005.
39. Kiuchi S, Hisatake S, Kabuki T, Fujii T, Oka T, Dobashi S, et al. Long-term use of ipragliflozin improved cardiac sympathetic nerve activity in a patient with heart failure: a case report. *Drug Discov Ther*. 2018;12(1):51-4. doi: 10.5582/ddt.2017.01069.
40. Kubota Y, Yamamoto T, Tara S, Tokita Y, Yodogawa K, Iwasaki Y, et al. Effect of Empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: rationale. *Diabetes Ther*. 2018;9(5):2107-16. doi: 10.1007/s13300-018-0480-7.
41. Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):138. doi: 10.1186/s12933-017-0621-8.
42. Ramirez AJ, Sanchez MJ, Sanchez RA. Diabetic patients with essential hypertension treated with amlodipine: blood pressure and arterial stiffness effects of canagliflozin or perindopril. *J Hypertens*. 2019;37(3):636-42. doi: 10.1097/HJH.0000000000001907.
43. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(12):1180-93. doi: 10.1111/dom.12572.
44. Sposito AC, Breder I, Soares AAS, Kimura-Medorima ST, Munhoz DB, Cintra RMR, et al. Dapagliflozin effect on endothelial dysfunction in diabetic patients with atherosclerotic disease: a randomized active-controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):74. doi: 10.1186/s12933-021-01264-z.
45. Dick SA, Epelman S. Chronic heart failure and inflammation: what do we really know? *Circ Res*. 2016;119(1):159-76. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308030.
46. Mehta JL, Pothineni NV. Inflammation in heart failure: the holy grail? *Hypertension*. 2016;68(1):27-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07307.
47. Briassoulis A, Androulakis E, Christophides T, Tousoulis D. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016;21(2):169-76. doi: 10.1007/s10741-016-9533-z.
48. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med*. 2017;104:298-310. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035.
49. Rotkvić PG, Berković MC, Bulj N, Rotkvić L. Minireview: are SGLT2 inhibitors heart savers in diabetes? *Heart Fail Rev*. 2020;25(6):899-905. doi: 10.1007/s10741-019-09849-3.
50. Butts B, Gary RA, Dunbar SB, Butler J. The importance of Nlrp3 inflammasome in heart failure. *J Card Fail*. 2015;21(7):586-93. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.04.014.
51. Ye Y, Xia X, Bajaj M, Birnbaum Y. Dapagliflozin attenuates Na⁺/H⁺ Exchanger-1 in cardiofibroblasts via AMPK activation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32(6):553-8. doi: 10.1007/s10557-018-6837-3.
52. Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH, Ferdaoussi M, Takahara S, Darwesh AM, et al. Empagliflozin blunts worsening cardiac dysfunction associated with reduced NLRP3 (Nucleotide-Binding Domain-Like Receptor Protein 3) inflammasome activation in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2020;13(1):e006277. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006277.
53. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, et al. The ketone metabolite β-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med*. 2015;21(3):263-9. doi: 10.1038/nm.3804.
54. Byrne NJ, Parajuli N, Levasseur JL, Boisvenue J, Beker DL, Masson G, et al. Empagliflozin prevents worsening of cardiac function in an experimental model of pressure overload-induced heart failure. *JACC Basic Transl Sci*. 2017;2(4):347-54. doi: 10.1016/j.jacbs.2017.07.003.
55. Shi L, Zhu D, Wang S, Jiang A, Li F. Dapagliflozin attenuates cardiac remodeling in mice model of cardiac pressure overload. *Am J Hypertens*. 2019;32(5):452-9. doi: 10.1093/ajh/hpz016.

Artigo de Revisão

56. Verma S, Garg A, Yan AT, Gupta AK, Al-Omran M, Sabongui A, et al. Effect of Empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: an important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial? *Diabetes Care*. 2016;39(12):e212-e213. doi: 10.2337/dc16-1312.
57. Esterline RL, Vaag A, Oscarsson J, Vora J. Mechanisms in endocrinology: SGLT2 inhibitors: clinical benefits by restoration of normal diurnal metabolism? *Eur J Endocrinol*. 2018;178(4):R113-R125. doi: 10.1530/EJE-17-0832.
58. Mason T, Coelho-Filho OR, Verma S, Chowdhury B, Zuo F, Quan A, et al. Empagliflozin reduces myocardial extracellular volume in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;S1936-878X(20)30939-6. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.10.017.
59. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, et al. Effect of Empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. *Circulation*. 2019;140(21):1693-702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
60. Kang S, Verma S, Hassanabad AF, Teng G, Belke DD, Dundas JA, et al. Direct effects of Empagliflozin on extracellular matrix remodelling in human cardiac myofibroblasts: novel translational clues to explain EMPA-REG OUTCOME results. *Can J Cardiol*. 2020;36(4):543-53. doi: 10.1016/j.cjca.2019.08.033.
61. Lim VG, Bell RM, Arjun S, Kolatsi-Joannou M, Long DA, Yellon DM. SGLT2 inhibitor, canagliflozin, attenuates myocardial infarction in the diabetic and nondiabetic heart. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(1):15-26. doi: 10.1016/j.jacbs.2018.10.002.
62. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1983-92. doi: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA.
63. Juni RP, Kuster DWD, Goebel M, Helmes M, Musters RJP, van der Velden J, et al. Cardiac microvascular endothelial enhancement of cardiomyocyte function is impaired by inflammation and restored by Empagliflozin. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(5):575-91. doi: 10.1016/j.jacbs.2019.04.003.
64. Patel AR, Kuvlin JT, Pandian NG, Smith JJ, Udelson JE, Mendelsohn ME, et al. Heart failure etiology affects peripheral vascular endothelial function after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):195-200. doi: 10.1016/s0735-1097(00)01057-3.
65. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A, et al. Effect of Empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores, and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Circulation*. 2020;141(8):704-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044235.
66. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys. *J Clin Med Res*. 2016;8(12):844-7. doi: 10.14740/jocmr2760w.
67. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, Kishi S, Fuse K, Fujita S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):6. doi: 10.1186/s12933-017-0658-8.
68. Hess DA, Terenzi DC, Trac JZ, Quan A, Mason T, Al-Omran M, et al. SGLT2 Inhibition with Empagliflozin increases circulating provascular progenitor cells in people with type 2 diabetes mellitus. *Cell Metab*. 2019;30(4):609-13. doi: 10.1016/j.cmet.2019.08.015.
69. Oelze M, Kröller-Schön S, Welschof P, Jansen T, Hausding M, Mikhed Y, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity. *PLoS One*. 2014;9(11):e112394. doi: 10.1371/journal.pone.0112394.
70. Terenzi DC, Trac JZ, Teoh H, Gerstein HC, Bhatt DL, Al-Omran M, et al. Vascular regenerative cell exhaustion in diabetes: translational opportunities to mitigate cardiometabolic risk. *Trends Mol Med*. 2019;25(7):640-55. doi: 10.1016/j.molmed.2019.03.006.
71. Moe GW, Marín-García J. Role of cell death in the progression of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016;21(2):157-67. doi: 10.1007/s10741-016-9532-0.
72. Hare JM, Johnson RJ. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure: insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. *Circulation*. 2003;107(15):1951-3. doi: 10.1161/01.CIR.0000066420.36123.35.
73. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2508-15. doi: 10.2337/dc12-2491.
74. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos*. 2014;35(7):391-404. doi: 10.1002/bdd.1909.



Miocardites Agudas na Infância e Adolescência na Era da COVID-19

Acute Myocarditis in Childhood and Adolescence in the Covid-19 Era

Ana Flávia Malheiros Torbey,¹ Aurea Lúcia Alves de Azevedo Grippa de Souza,¹ Ana Catarina Durán Bustamante,¹ Carmen Z. Brandão,¹ Luan Rodrigues Abdallah,¹ Yves P. D. March e Souza,¹ Evandro Tinoco Mesquita¹

Universidade Federal Fluminense,¹ Niterói, RJ - Brasil

Resumo

A miocardite em crianças e adolescentes é uma doença inflamatória do miocárdio com apresentação heterogênea, podendo se mostrar oligossintomática, sem comprometimento da fração de ejeção, ou com apresentação clínica catastrófica, com choque cardiogênico (miocardite fulminante) ou morte súbita. Dessa forma, a miocardite permanece um grande desafio dos pontos de vista diagnóstico e terapêutico. Apesar das diversas etiologias listadas, a forma mais frequente parece estar relacionada às doenças virais; atualmente, novas formas de miocardite, como as alérgicas (eosinofílica e uso de fármacos, em particular a imunoterapia do câncer), têm sido descritas. Aumentar o índice de suspeita é crucial. A dosagem dos níveis séricos de troponina e N-terminal do peptídeo natriurético tipo B, bem como a utilização de métodos avançados de cardioimagem, como ecocardiograma com *strain*, tomografia por emissão de pósitrons e ressonância magnética cardíaca, são parte integral da avaliação multimodal nos pacientes suspeitos. Apesar de a biópsia endomiocárdica permanecer o padrão ouro para diagnóstico da doença, a tendência, atualmente, é realizá-la em situações específicas, como em apresentação clínica fulminante e miocardite crônica ou redicivante. O manuseio inclui cuidados gerais de suporte, abordagem da insuficiência cardíaca, controle das arritmias quando presentes, avaliação de suporte mecânico e transplante cardíaco. Tratamentos voltados à imunossupressão e imunoterapia permanecem controversos. Neste artigo, propomos uma revisão ampla dos métodos de diagnóstico e de tratamento, bem como as diferentes etiologias na faixa etária pediátrica.

Introdução

A miocardite representa um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias do miocárdio dos pontos de vista etiológico, da resposta inflamatória, do curso clínico e da resposta ao tratamento, apresentando elevada morbidade e mortalidade na população pediátrica.¹ É considerada a causa mais comum

de insuficiência cardíaca (IC) em crianças previamente hígdas.^{1,2} Sua apresentação clínica possui espectro de sinais e sintomas, variando desde casos oligossintomáticos até choque cardiogênico e morte súbita, o que constitui um desafio diagnóstico na pediatria.³ A cardiomiopatia dilatada (CMD) é uma grave complicação da miocardite, sendo uma causa comum de transplante cardíaco na infância.^{1,2,4}

Este artigo tem como objetivo apresentar os avanços na área de diagnóstico e tratamento, propondo um algoritmo para auxiliar pediatras, médicos de família e cardiologistas pediatras na abordagem de pacientes com miocardite.

Definição

A miocardite se caracteriza pela inflamação do miocárdio associada a um processo de degeneração e necrose do miócito, podendo ser focal ou difusa e podendo ocasionar disfunção cardíaca e/ou arritmias.¹ Em 1995, foi classificada como cardiomiopatia inflamatória pela Organização Mundial da Saúde, sendo seu diagnóstico estabelecido através de critérios histopatológicos, imunológicos e imuno-histoquímicos. Além disso, podem estar envolvidas causas infecciosas, agentes tóxicos, condições autoimunes e autoinflamatórias e reações alérgicas ou idiopáticas,⁵ caracterizando a natureza heterogênea da doença.

Epidemiologia

A incidência e a prevalência da miocardite são de difícil determinação devido à apresentação clínica variada da doença.^{1,6,7} Em um estudo populacional do tipo registro, realizado por Arola et al.⁸ na Finlândia, observou-se uma incidência de miocardite de 1,95:100.000 pessoas/ano (considerando crianças e adolescentes de 0 a 15 anos de idade).

Apesar de rara, é significativa,³ sendo que grande parte dos pacientes necessita de internação em unidade de terapia intensiva e suportes ventilatório e circulatório.⁶ A miocardite é responsável por 0,5 casos a cada 10.000 atendimentos em emergência pediátrica;¹ no entanto, a frequência verdadeira provavelmente é maior do que a relatada devido a casos não diagnosticados ou assintomáticos.⁸

Em estudos internacionais, não envolvendo países da América Latina, a distribuição etária de diagnóstico da doença é bimodal, com um pico no primeiro ano de vida e outro aos 16 anos de idade. Em adolescentes, a doença é mais frequente no sexo masculino (81%) do que no sexo feminino.^{8,9} Ainda segundo o trabalho de Arola et al.,⁸ a incidência entre adolescentes do sexo masculino pode atingir até 18,1:100.000 pessoas/ano. Esse aumento da

Palavras-chave

Miocardite; Cardiomiopatia; Insuficiência Cardíaca; Crianças; Adolescentes.

Correspondência: Ana Flávia Malheiros Torbey •

Hospital Universitário Antônio Pedro, Faculdade de Medicina, Departamento Materno Infantil - Rua Marquês de Paraná, 303.

CEP 24033-900, Centro, Niterói, RJ - Brasil

E-mail: anatorbey@id.uff.br

Artigo recebido em 28/04/2021, revisado em 26/05/2021, aceito em 20/06/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210008>

Artigo de Revisão

incidência entre adolescentes do sexo masculino pode ser justificado pela presença da testosterona.

Embora o desfecho seja favorável em cerca de 50% dos pacientes, a morbimortalidade permanece significativa. Sequelas e evolução crônica ocorrem em aproximadamente 30% dos casos, com 80% dos casos de cardiomiopatia crônica levando a transplante cardíaco ou morte.⁵ Em estudos de autópsia em pacientes pediátricos, observa-se a miocardite como causa de óbito em até 2% dos casos.¹⁰ Em um estudo recente de autópsia pediátrica, 1,8% dos pacientes apresentou evidências histológicas compatíveis com miocardite, sendo que, desses, 57% apresentaram morte súbita e 54% eram crianças com menos de 1 ano de idade.¹¹

A miocardite é responsável por 30 a 35% das crianças com fenótipo de CMD nos registros da Austrália e da América do Norte e por 22% da disfunção ventricular esquerda de início recente no Reino Unido.¹²⁻¹⁴

A miocardite em crianças está associada a altas taxas de IC, hospitalização, permanência em unidade de terapia intensiva e uso de suporte inotrópico no momento do diagnóstico em comparação com crianças com CMD idiopática. Um estudo recente de pacientes hospitalizados nos Estados Unidos demonstrou que quase metade dos pacientes necessitava de suporte inotrópico, 37,5% necessitavam de ventilação mecânica e 7,4% necessitavam de suporte de oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO).^{15,16}

A mortalidade na fase aguda varia de 7 a 15 % dos casos, sendo a miocardite uma importante causa de CMD e transplante cardíaco em crianças sem cardiopatia congênita, que correspondem a 80% dos casos.⁶

Fisiopatologia

Embora a patogênese da miocardite dependa da sua etiologia, muito do que se compreende sobre a doença se deve a modelos experimentais de cobaias infectadas com o coxsackievirus.¹⁷ Na miocardite viral, é proposta a existência de três fases. Inicialmente, ocorre um período de replicação viral, causando lesão aguda do miócito e consequente evolução para CMD, que está associada a alterações na matrix extracelular do tecido miocárdico.¹

Etiologia

Um amplo espectro de causas infecciosas, imunomediadas e de hipersensibilidade a medicamentos, drogas e toxinas estão envolvidas na etiologia da miocardite.^{1,18-20} A maioria dos casos na população pediátrica é causada por infecções virais, principalmente por adenovírus, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e enterovírus, sendo o vírus coxsackie tipo B o principal. Entretanto, com o advento de novas modalidades diagnósticas, incluindo a reação em cadeia da polimerase (PCR) e a biópsia endomiocárdica (BEM), detectaram-se outros vírus, incluindo o parvovírus B19 e o herpesvírus humano tipo 6, em vários pacientes com miocardite comprovada por biópsia em estudos europeus.¹⁸ Podem estar envolvidos, também, os arbovírus Chikungunya, dengue e Zika vírus.²¹ Recentemente, foram documentados casos de miocardite devido a infecção pelo H1N1.¹

Assim, exposições infecciosas, especialmente vírus, são responsáveis pela grande maioria das miocardites pediátricas no Canadá e nos Estados Unidos,¹⁹ enquanto a causa mais comum globalmente é o *Trypanosoma cruzi*. Na América Latina, devemos ressaltar que a miocardite chagásica pode acometer crianças e adolescentes em áreas endêmicas e, do ponto de vista migratório, pacientes provenientes dessas áreas podem ser diagnosticados na América do Norte, Europa e Ásia.^{5,19}

Atualmente, diante da pandemia causada pela doença do coronavírus 2019 (COVID-19), casos de miocardite relacionados ao coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) têm sido descritos.^{22,23} Na pediatria, a miocardite tem se mostrado relacionada a quadros de síndrome inflamatória multissistêmica e associada a sinais clínicos da doença de Kawasaki.²² Nesses casos, a elevação da troponina é um dos principais marcadores do envolvimento miocárdico.^{23,24} Dolhnikof et al.²⁵ demonstraram a presença de partículas de SARS-CoV-2 no tecido miocárdico através de estudo com microscopia eletrônica e detecção de RNA viral com transcrição reversa seguida de PCR (RT-PCR). A síndrome inflamatória multissistêmica em crianças ocorre algumas semanas após a infecção pelo SARS-CoV-2, podendo, portanto, o paciente apresentar sinais de IC aguda e RT-PCR negativo para o SARS-CoV-2, associados a elevação significativa da troponina e de marcadores inflamatórios.²⁶

A miocardite autoimune pode ser uma condição isolada, como na miocardite de células gigantes e eosinofílica, ou fazer parte de uma doença sistêmica, como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, vasculite e polimiosite.²⁷ Nos quadros de miocardite autoimune, há infiltrado linfocitário, sugerindo importante participação das células T.²⁷ Simpson et al.²⁸ demonstraram evidências do mecanismo autoimune em crianças com quadro clínico de miocardite através da presença de elevação significativa de anticorpos antimiosina cardíaca humana.²⁸

Além da quimioterapia e radioterapia utilizadas no tratamento para o câncer infantil, as novas terapias com imunoterapia – inibidores do *checkpoint* – caracterizam riscos potenciais para toxicidade cardíaca e estão relacionadas a casos de miocardite.²⁹⁻³¹ Esses pacientes devem receber atenção especial, pois podem cursar inicialmente com ecocardiograma normal, podendo ser necessários métodos diagnósticos mais complexos para confirmação da inflamação miocárdica.³¹ A Tabela 1 mostra as diversas causas de miocardite.

Apresentação clínica

O diagnóstico de miocardite pediátrica permanece um desafio devido ao quadro clínico variável da doença, desde pacientes assintomáticos com apenas achados sutis no eletrocardiograma (ECG) até IC fulminante e morte súbita.¹ Assim, é necessária suspeita clínica inicial para que o diagnóstico seja confirmado, principalmente nos casos oligossintomáticos.

Estudos como os de Rodriguez-Gonzales et al.⁶ e Durani et al.⁴ mostram que, na maioria dos pacientes, o diagnóstico de miocardite não é feito na avaliação inicial (59 a 83%),

Tabela 1 – Etiologia da miocardite na infância e na adolescência

Etiologia	Exemplos
Infecciosa	Vírus Adenovírus, echovírus, enterovírus (coxsackie), herpes (citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, herpesvírus humano tipo 6), hepatite C, HIV, H1N1, parvovírus B19, arbovírus (dengue, Chikungunya e Zika vírus), SARS-CoV-2
	Bactérias Clamídia, <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Legionella</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus A</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Trypanosoma pallidum</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
	Fungos <i>Actinomyces</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>
	Protozoários <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i>
Autoimune	Doença celíaca, síndrome de Churg-Strauss, dermatomiosite, miocardite de células gigantes, síndrome hipereosinofílica, doença de Kawasaki, lúpus eritematoso sistêmico, miocardite linfocítica, artrite reumatoide, sarcoidose, colite ulcerativa, escleroderma
Reações de hipersensibilidade	Penicilina, ampicilina, cefalosporina, tetraciclina, sulfonamidas, benzodiazepínicos, clozapina, diuréticos tiazídicos e de alça, metildopa, toxina tetânica, vacina varicela, antidepressivos Anfetaminas, antraciclina, catecolaminas, cocaína, ciclofosfamida, fenitoína, transtuzumabe, amitriptilina, anfotericina B, <i>cannabis</i> , monóxido de carbono, choque elétrico, etanol, Hymenoptera, isoniazida, lidocaína, metildopa, veneno de cobra e escorpião

HIV: vírus da imunodeficiência humana; SARS-CoV-2: coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

sendo necessária mais de uma avaliação médica até que o diagnóstico de miocardite ou CMD seja realizado.¹⁸ Nos estudos, as crianças frequentemente recebiam um diagnóstico inicial de doença respiratória (bronquite, asma ou pneumonia) ou infecção gastrointestinal.¹

A apresentação clínica também varia com a idade do paciente. Os neonatos e lactentes podem apresentar sintomas inespecíficos sugestivos de infecção, incluindo febre, hipoatividade e dificuldade de sucção, ou podem apresentar sinais mais graves, como apneia, cianose e choque cardiogênico.^{2,7}

Em crianças mais velhas e em adolescentes, as manifestações clínicas também podem ser diferentes. A maioria das crianças apresenta queixas respiratórias ou gastrointestinais inespecíficas; apenas uma minoria relata dor no peito. Os sinais de miocardite mais frequentemente relatados são sintomas inespecíficos, como falta de ar (69%), vômitos (48%) ou dificuldade alimentar (40%). A morte súbita pode ocorrer em alguns casos de miocardite.² Todo paciente com início recente de IC ou arritmia deve ter a miocardite considerada como possível diagnóstico.

A apresentação clínica da miocardite pode ser categorizada em síndromes clínicas como dor torácica, IC com fenótipo de CMD ou miocardite fulminante, arritmias e morte súbita.

Dor torácica: dor torácica intensa, semelhante ao infarto agudo do miocárdio, associada a alterações eletrocardiográficas típicas e elevação de biomarcadores como troponina e peptídeo natriurético cerebral (BNP).¹ Geralmente, há comprometimento pericárdico associado, porém com função cardíaca normal.³² Nesses pacientes, é preciso assegurar que as coronárias não apresentem alterações anatômicas adquiridas ou congênitas através de exames de imagem como ecocardiograma e angiotomografia de coronárias.

Morte súbita: a morte súbita na população pediátrica, apesar de ser um evento raro, é comumente associada à miocardite,¹⁶ podendo ser a apresentação inicial da doença.

Nesses casos, o diagnóstico é feito histologicamente, em que um processo inflamatório infiltrativo se torna foco arritmogênico, gerando uma arritmia fatal, ou através de cardioimagem após um evento de morte súbita abortado. A miocardite é responsável por aproximadamente 9% das mortes súbitas em jovens atletas nos Estados Unidos nos quais um evento cardiovascular confirmado foi documentado.²⁸

1. Arritmias

Sintomas como palpitações e síncope ocorrem em pacientes pediátricos com miocardite, mesmo na ausência de IC ou de redução demonstrável da função ventricular esquerda.

A taquicardia sinusal em repouso também é uma característica sutil importante e, embora nem sempre seja um achado consistente, pode ser o único achado das formas leves.

A presença de arritmias ventriculares em corações estruturalmente normais e taquiarritmias ventriculares em atletas tem sido associada à miocardite.^{30,31} A miocardite deve sempre ser considerada em uma criança com bloqueio cardíaco completo adquirido. A cardite de Lyme e a doença de Chagas têm sido associadas a bloqueio cardíaco completo. A maioria recupera, porém em alguns casos o implante do marcapasso pode ser necessário.³²⁻³⁴

2. IC com fenótipo de CMD

A apresentação mais clássica do quadro de miocardite é o aparecimento de sintomas de IC em um fenótipo de CMD algumas semanas após uma história compatível com uma doença viral. Sintomas respiratórios e gastrointestinais e mialgia são característicos dessa fase, podendo a febre estar ou não presente.^{19,35}

Sinais de IC congestiva são observados na grande maioria dos pacientes,¹⁸ variando na gravidade dos sintomas de acordo com o grau de inflamação do miocárdio.¹ Geralmente, são observadas taquidispnéia, taquicardia, alterações na ausculta

Artigo de Revisão

cardíaca e respiratória e hepatomegalia, acompanhadas de sinais de baixo débito cardíaco.

3. A miocardite aguda fulminante

É um subconjunto distinto de miocardite aguda caracterizada por IC com comprometimento hemodinâmico grave que requer suporte circulatório mecânico ou inotrópico em pelo menos dois dos seguintes critérios: febre, início distinto dos sintomas de IC dentro de um período de 1 a 2 dias e história consistente com doença viral nas 2 semanas antes da hospitalização. A miocardite fulminante está associada a sintomas de disfunção ventricular esquerda significativa e IC inesperada dentro de 2 a 3 semanas após o início da infecção viral.^{14,36} A miocardite fulminante representa de 10 a 38% de todos os casos de miocardite,³⁷ tendo sido descrita em crianças com mortalidade variando de 48,4, no Japão, a 9%, na França. Apesar da apresentação severa, os resultados são substancialmente melhores do que em adultos com miocardite aguda. Em crianças que se apresentam com choque cardiogênico, arritmia ventricular ou bloqueio atrioventricular será necessária a estabilização com suporte circulatório mecânico (MCS), como a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Nos pacientes que não respondem após o período de 1 a 2 semanas, deve-se considerar a realização da biópsia endomiocárdica (BEM) a fim de se afastar miocardite por células gigantes que apresenta resposta ao tratamento com imunossupressão, apesar de ter prognóstico reservado.³⁸

Diagnóstico

O diagnóstico de miocardite é especialmente desafiador devido à variabilidade de apresentação clínica da doença, observando-se desde pacientes assintomáticos com apenas achados sutis no ECG até IC fulminante e morte súbita. O diagnóstico permanece, em grande parte, baseado no alto grau de suspeita clínica, apoiado em biomarcadores como a troponina cardíaca e o BNP e técnicas avançadas de cardiologia, como o eco-Doppler tecidual e a ressonância magnética cardíaca, sendo a BEM considerada o padrão ouro para o diagnóstico.

As características clínicas são, geralmente, as de IC, sendo a causa mais comum de IC de início recente em crianças hígdas. Pacientes com sintomas leves correm risco de deterioração e, portanto, o diagnóstico precoce é importante no estabelecimento de monitoramento e cuidados de suporte adequados.^{5,39}

Após a suspeita clínica, baseada em anamnese e exame físico, inicia-se a investigação com os exames complementares. A Tabela 2 e a Figura 1 resumem as principais ferramentas diagnósticas e os possíveis achados.

ECG

Em crianças com miocardite, o ECG está alterado em pelo menos 93% dos pacientes,²⁰ embora o ECG normal não exclua o diagnóstico da doença. As alterações são inespecíficas e variam desde taquicardia sinusal até arritmias ventriculares, podendo haver baixa voltagem do complexo QRS, bloqueio do átrio ventricular e alterações do segmento ST e do intervalo QT.^{15,19,20}

Biomarcadores

Os níveis de marcadores de atividade inflamatória, como velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa, frequentemente estão elevados, podendo também haver leucocitose, embora níveis normais não descartem o diagnóstico de miocardite.^{11,19}

Níveis anormais de troponina podem apoiar o diagnóstico de miocardite. A troponina T pode fornecer melhor sensibilidade para detecção de micronecrose na miocardite devido a uma elevação proporcionalmente mais alta e mais duradoura dos seus níveis séricos quando comparada com a creatina quinase.^{11,35} Acredita-se que a BEM deva ser realizada no momento em que a troponina se apresente elevada, pois há melhores chances em demonstrar o infiltrado inflamatório miocárdico.¹⁵

Soongswang et al.⁴⁰ demonstraram que a troponina T apresenta boa sensibilidade (71%) e especificidade (86%) para

Tabela 2 – Principais ferramentas diagnósticas nas miocardites agudas em crianças e adolescentes

Ferramentas de investigação	Possíveis achados
Anamnese	Sintomas típicos de resfriado/gripe, gastroenterite, picada de insetos, história familiar de cardiomiopatia e dor precordial. Início recente de sinais de insuficiência cardíaca ou arritmia em criança previamente hígdia.
Exame físico	Taquicardia em repouso e sinais clínicos de insuficiência cardíaca.
Biomarcadores	Elevação de troponina e do BNP.
Radiografia de tórax	Imagem sugestiva de aumento da área cardíaca, congestão pulmonar, derrame pleural e infiltrado pulmonar.
Eletrocardiograma	Taquicardia sinusal, hipertrofia ventricular, anormalidades do segmento ST e da onda T, arritmias, BAV, prolongamento do segmento QT e baixa voltagem do complexo QRS.
Ecocardiograma	Aumento da dimensão telessistólica ou diastólica do ventrículo, anormalidade da motilidade da parede, espessamento septal ou ventricular, redução da fração de ejeção, regurgitação valvar e presença de trombos.
Cintilografia com gálio	Captação do gálio.
Ressonância nuclear magnética	Edema, inflamação e necrose/fibrose do tecido cardíaco.
Biópsia do miocárdio	Presença de infiltrado linfocitário, edema e necrose das células musculares cardíacas, pesquisa de PCR viral.

BAV: bloqueio atrioventricular; BNP: peptídeo natriurético cerebral.

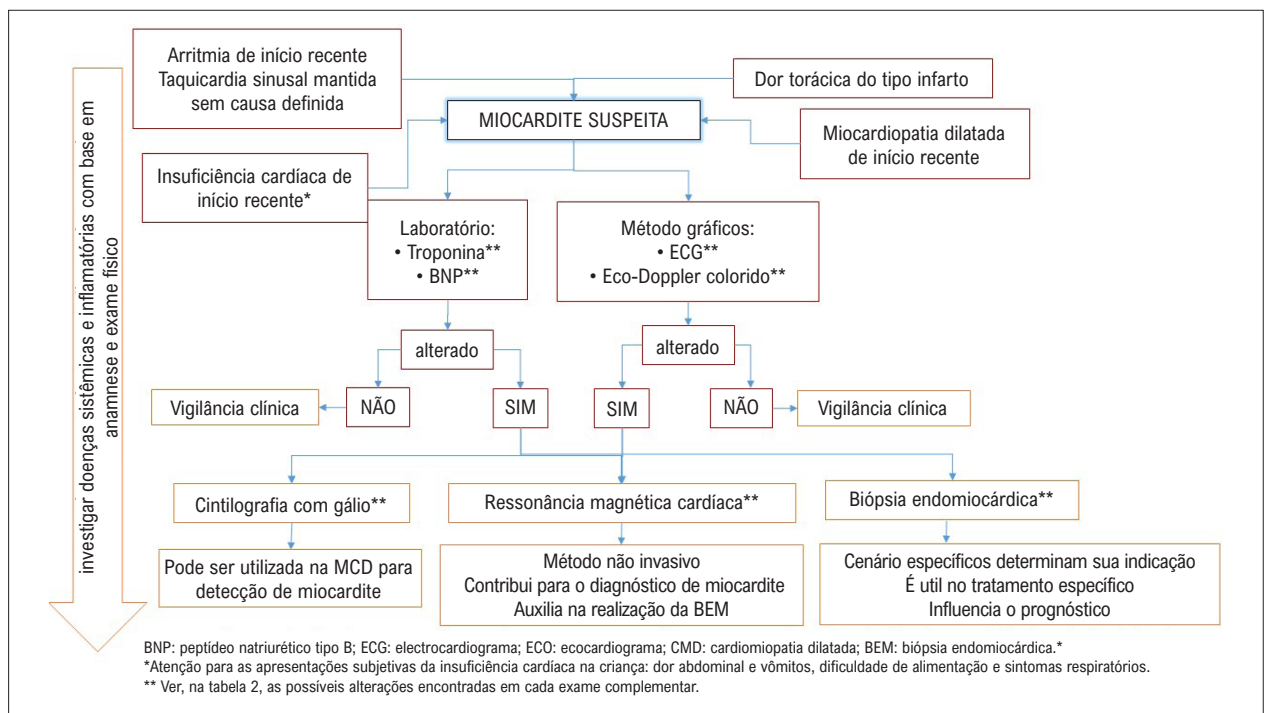


Figura 1 – Fluxograma diagnóstico para paciente pediátrico com suspeita de miocardite.

o diagnóstico de miocardite aguda em crianças. Além disso, a troponina T se mostrou mais elevada em pacientes com miocardite quando comparada em pacientes portadores de CMD.⁴⁰ No entanto, é importante ressaltar que, na prática clínica, os valores de troponina T e I utilizam diferentes métodos, sendo fundamental que sejam conhecidos os valores de corte para os respectivos kits de testagem na instituição na qual o paciente é atendido.

Níveis elevados de peptídeo natriurético [BNP e N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP)] podem estar presentes na miocardite e são úteis para a determinação da etiologia cardíaca em crianças com sintomas respiratórios.¹⁹ Rodriguez-Gonzalez et al.⁶ demonstraram que níveis NT-proBNP > 5.000 pg/mL estão associados a um pior prognóstico em crianças com miocardite.

Radiografia de tórax

Os achados das radiografias de tórax geralmente incluem aumento da área cardíaca à custa do aumento dos diâmetros do ventrículo esquerdo (VE) e/ou derrame pericárdico^{7,20} e podem demonstrar congestão e edema pulmonar, infiltrados ou derrames pleurais.⁷

Ecocardiograma

Os achados ecocardiográficos típicos da miocardite são o aumento dos diâmetros sistólico e diastólico do VE e a redução das frações de encurtamento ou ejeção do VE, caracterizando o fenótipo de CMD.^{19,41} A regurgitação valvar atrioventricular e as anormalidades segmentares da motilidade

das paredes ventriculares, bem como o derrame pericárdico, também podem ser observados.^{7,19,41} Alterações na função do ventrículo direito (VD) podem estar associadas a uma maior probabilidade de resultados adversos, incluindo transplante cardíaco ou morte.⁷

A miocardite fulminante pode ser caracterizada por aumento da espessura do septo interventricular devido a edema intersticial e dimensões do VE próximas do normal.^{19,41} Esses pacientes possuem um melhor prognóstico na recuperação da função do VE.¹⁹ Fenótipos de cardiomiopatia hipertrófica e restritiva já foram descritos em pacientes com diagnóstico confirmado de miocardite por estudo histopatológico.^{7,19}

O uso de Doppler tecidual e *strain* ventricular também contribuem para o diagnóstico da miocardite.^{32,41} Entretanto, o valor diagnóstico do ecocardiograma é limitado, já que muitos pacientes com quadro leve de miocardite podem apresentar exame normal.⁴² O ECO também é importante para descartar outras causas de IC, principalmente anormalidades coronárias.⁷

Medicina nuclear

A presença de inflamação cardíaca pode ser demonstrada através de estudo por cintilografia.^{16,38} Em crianças com CMD, a cintilografia cardíaca com gálio 67 pode ser utilizada para a detecção de miocardite, apresentando alta sensibilidade (87%) e especificidade (81%) quando comparada à BEM.⁴³ No entanto, essa técnica não é realizada com frequência em crianças com suspeita de miocardite.^{1,38}

Ressonância magnética cardíaca

A ressonância magnética cardiovascular é uma ferramenta amplamente aceita na investigação do paciente com suspeita de miocardite, tendo se tornado o método diagnóstico não invasivo de escolha para o diagnóstico da miocardite.^{2,44-46} Na pediatria, além de contribuir para o diagnóstico, é capaz de contribuir no prognóstico, principalmente nos casos de miocardite fulminante.⁴⁷ Martinez-Villar et al.⁴⁵ demonstraram a contribuição da ressonância no diagnóstico de miocardite em adolescentes com apresentação do tipo infarto.

Essa técnica permite uma avaliação detalhada das dimensões e da espessura das paredes ventriculares e da função cardíaca, além de fornecer dados sobre o tecido miocárdico que demonstrem a presença de edema, inflamação e fibrose.¹³ O edema é visto através do aprimoramento da imagem ponderada em T2, enquanto o realce precoce na imagem ponderada em T1 está relacionado à hiperemia. Por outro lado, o realce tardio com o gadolínio traduz a presença de fibrose, a qual se caracteriza por não ser restrita a um território vascular, sendo geralmente mesomural e subepicárdica.^{2,13,32} As Figuras 2 e 3 ilustram essas alterações. A ressonância cardíaca também é capaz de identificar alterações segmentares nas paredes ventriculares, mais comumente nas paredes inferolateral e basal.³⁴

Friedrich et al. publicaram, em 2009, o Consenso para ressonância magnética cardiovascular para as cardiomiopatias inflamatórias – os critérios de Lake Louise –, no qual a presença de edema, hiperemia e necrose/fibrose é avaliada através de imagens ponderadas em T2 e realces precoce e tardio com gadolínio. A presença de dois ou mais critérios sugere fortemente a presença de miocardite,⁴² com sensibilidade de 67% e especificidade de 91%.¹³ A precisão diagnóstica pode ser melhorada com a avaliação miocárdica em T1.⁴⁷ Dessa forma, o uso do mapeamento em T1 junto a imagens ponderadas em T2 ou realce tardio com gadolínio elevam a acurácia diagnóstica para 96%.^{45,46}

Outros achados inespecíficos de miocardite incluem alterações regionais na motilidade das paredes ventriculares, redução da função miocárdica e derrame pericárdico.⁴⁵

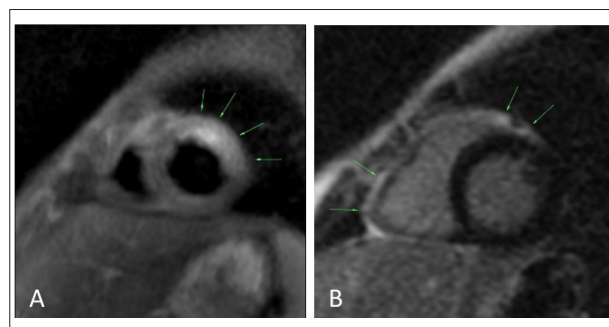


Figura 2 – Ressonância magnética cardíaca mostra edema de miocárdio em paredes ântero-lateral basal e medial. (A) Derrame, espessamento e realce pericárdico mais evidentes junto aos segmentos basais dos ventrículos direito e esquerdo. (B) O aspecto é sugestivo de miopericardite recente ou em atividade.

Além do diagnóstico da miocardite, a ressonância magnética pode fornecer informações sobre a progressão e resolução da doença.⁴⁵

Biópsia endomiocárdica (BEM)

A demonstração histopatológica definida pelos critérios de Dallas, propostos em 1986,¹⁴ continua sendo necessária para o diagnóstico definitivo de miocardite, assim como a BEM permanece o exame padrão ouro.^{2,16,19} A BEM demonstra a etiologia da miocardite, pois as alterações infecciosas, inflamatórias, tóxicas, infiltrativas e autoimunes ocorrem a nível celular, e os métodos não invasivos não são capazes de demonstrá-las.⁴⁹ Apesar de apresentar alguns fatores que limitam sua realização de forma rotineira,^{1,6,38} a indicação da BEM se justifica pelo fato de doenças inflamatórias específicas do miocárdio terem tratamento único, impactando no prognóstico.^{16,48,49-51} Esse é o caso do tratamento das miocardites mediadas por processo imune, que diferem das miocardites virais e dificilmente são diagnosticadas por métodos não invasivos.^{1,49}

O procedimento da BEM, embora raramente, pode estar relacionado a algumas complicações, como tamponamento cardíaco e bloqueio atrioventricular com necessidade de marca-passo temporário.^{7,13,16} Em pacientes pediátricos, o risco geral de complicações é relativamente baixo, podendo variar de 1 a 6%,¹ e está diretamente relacionado à condição clínica do paciente, à experiência da equipe médica na realização do procedimento e à disponibilidade de cirurgia cardíaca caso necessário.³⁸ A mortalidade varia de 0 a 0,4%.¹ Assim, o risco/benefício da biópsia deve ser avaliado individualmente.

Os critérios de Dallas possuem sensibilidade para o diagnóstico de miocardite de cerca de 55%. No entanto, a utilização da imuno-histoquímica e do PCR para pesquisa viral eleva a sensibilidade do diagnóstico através da BEM,^{13,38} já que alguns trabalhos demonstraram presença de vírus na ausência dos critérios de Dallas.^{14,36,48}

A realização de BEM em ambos os ventrículos aumenta a sensibilidade para o diagnóstico de miocardite.⁴³

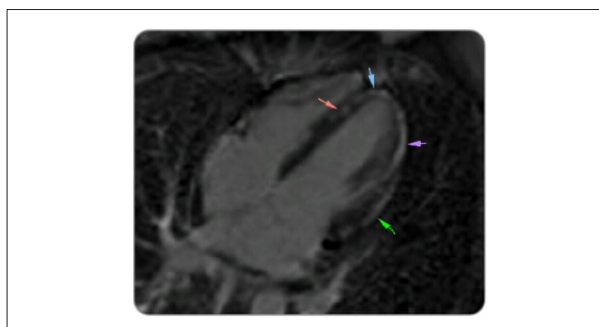


Figura 3 – Presença de realce tardio atípico para doença coronária, de padrão heterogêneo, poupando o endocárdio localizado nos segmentos anteriores ântero-septais e inferiores. Compatível com necrose/fibrose de origem não isquêmica (miocardite).

O diagnóstico pode ser potencializado com o uso conjunto de BEM e ressonância magnética, pois a ressonância pode direcionar o melhor local para a realização de BEM quando houver presença de lesões focais no VD ou no VE1.^{3,16,50}

Em 2007, a *American Heart Association* (AHA), a *American College Of Cardiology Foundation* (ACCF) e a *European Society of Cardiology* (ESC), em publicação conjunta, definiram como classe I de recomendação para realização de BEM dois de 14 cenários: IC inexplicada associada a comprometimento hemodinâmico de início recente com duração de menos de 2 semanas; ou IC inexplicada de início recente, com duração de 2 semanas a 3 meses, associada a dilatação, arritmias ventriculares ou distúrbio da condução.⁴⁹ No entanto, a ESC recentemente incluiu a presença de pseudoinfarto como recomendação para realização de BEM após a exclusão de doença coronariana.⁴⁸ Na população pediátrica, a presença de cardiomiopatia inexplicada recebe recomendação IIa para a realização da BEM.⁴⁹

De acordo com os critérios de Dallas, a miocardite aguda é definida pela presença de infiltrados linfocitários em associação com a necrose de miócitos, enquanto a miocardite limítrofe é caracterizada por infiltrado inflamatório na ausência de necrose.⁵¹

Tratamento

A abordagem terapêutica da miocardite na infância e na adolescência ainda permanece controversa e baseia-se, principalmente, no tratamento de suporte.^{1,12,20} No entanto, um tratamento específico pode ser necessário de acordo com o resultado obtido através da BEM e com a apresentação clínica e o prognóstico da doença.⁴⁸

Medidas gerais

Consistem no tratamento da IC e das arritmias e na prevenção da morte súbita a redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio, o tratamento da anemia e a restrição hídrica e do consumo de sal, com controle rigoroso do balanço hídrico.^{2,12}

1. Limitação de atividade física/repouso: atividades competitivas devem ser suspensas em até 6 meses, desde que a função ventricular seja normal e não haja evidências de arritmias com relevância clínica.^{12,19}
2. Tratamento da IC: a estabilização da criança com comprometimento hemodinâmico é fundamental; a internação em unidade de terapia intensiva pediátrica para suportes hemodinâmico e ventilatório é necessária em casos de apresentações com IC.^{1,11,12} A infusão de inotrópicos, a utilização de redutores da pós-carga e o uso de diuréticos auxiliam na melhora da função cardíaca.

A administração de diuréticos deve ser feita com cautela, pois a redução rápida da volemia pode agravar a hipotensão e comprometer a perfusão tecidual em um paciente com o débito cardíaco já reduzido.^{2,11} O uso de inotrópicos como dobutamina, dopamina, noradrenalina e adrenalina é necessário em pacientes com hipotensão, baixo débito cardíaco e redução da função cardíaca; sua infusão pode aumentar o risco para arritmias. O uso da

milrinona (inibidor da fosfodiesterase) auxilia na redução da pós-carga, melhora a função cardíaca e tem menor risco de predispor o paciente a arritmias.^{2,11,19}

O uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e betabloqueadores em pacientes adultos está associado a bom prognóstico.¹⁹ A administração de betabloqueadores em crianças, no entanto, não deve ser realizada na fase aguda da miocardite, em que há baixo débito cardíaco. Após a fase de estabilização e a transição para o uso de diurético oral, o uso de betabloqueadores como o carvedilol passar a ser recomendado, assim como o uso de IECA, que está associado à redução do remodelamento reverso e melhora na classe funcional.² O uso da digoxina deve ser feito com extrema cautela em pacientes na fase aguda da doença, já que sua administração pode precipitar arritmias e aumentar a produção de citocinas inflamatórias.¹¹

3. Arritmias: em pacientes com miocardite, as arritmias geralmente são transitórias e ocorrem durante a fase aguda da doença. Entretanto, as alterações de ritmo podem estar associadas a maior mortalidade, devendo ser abordadas de modo convencional. No entanto, alguns pacientes necessitarão de implante de marca-passo para bloqueio atrioventricular total (BAVT), enquanto aqueles com arritmias ventriculares sustentadas necessitarão de amiodarona e, em casos selecionados, de cardiodesfibrilador implantável.^{11,49}
4. Suporte avançado de vida: a assistência circulatória mecânica (ACM) é necessária em pacientes com choque cardiogênico refratário. Os dispositivos de ACM são capazes de substituir a função de bomba do coração até que a função miocárdica se recupere (terapia de resgate) ou até que o transplante cardíaco seja possível (terapia de ponte para o transplante).^{2,11,43}

Pacientes pediátricos com quadro de miocardite fulminante se beneficiam do suporte de ECMO, já que a recuperação da função ventricular pode ocorrer em algumas semanas.^{1,7,52}

Medidas específicas

1. Imunoglobulina intravenosa (IGIV): o uso da imunoglobulina em pacientes pediátricos com miocardite ou CMD de início recente permanece controverso, já que não estão disponíveis estudos controlados que demonstrem o seu benefício.^{1,2,53-55} O uso da imunoglobulina se baseia no seu potencial antiviral e imunomodulador, que reduz a produção de citocinas e inflamação.^{1,7} Robinson et al.⁵⁶ conduziram um trabalho de revisão Cochrane com diversos bancos de dados e concluíram que a IGIV pode ser útil em crianças com miocardite associada a encefalite, sendo necessários mais ensaios clínicos controlados para demonstrar o benefício da IGIV na miocardite pediátrica. Entretanto, trabalhos com séries de casos pediátricos mostram que o uso da imunoglobulina melhora a função ventricular e a sobrevida dessa população, sugerindo o papel benéfico da imunoglobulina na miocardite pediátrica.^{1,7,49,54} Huang et al.,⁵³ em estudo de metanálise, demonstraram que pacientes com miocardite fulminante

Artigo de Revisão

apresentaram melhor sobrevida no acompanhamento e que o uso da IGIV se mostrou superior na redução da mortalidade intra-hospitalar quando comparado ao tratamento convencional.⁵³ Entretanto, em revisão sistemática e metanálise conduzida por Yen et al.,⁵⁵ a imunoglobulina não modificou a taxa de sobrevida, não devendo ser, portanto, administrada rotineiramente para miocardite aguda pediátrica.

Na I Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca (IC) e transplante cardíaco no feto, na criança e em adultos com cardiopatia congênita da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), o uso da IGIV é considerado recomendação IIb, com nível de evidência B, diante quadro de CMD idiopática (tratamento clínico otimizado, acima de um ano de sintomas de IC) com presença de altos títulos de genoma viral de parvovírus B19 no tecido miocárdico comprovada por BEM e biologia molecular e para miocardite comprovada por BEM através de imuno-histoquímica e presença de genoma viral no tecido miocárdico por biologia molecular.⁴³

2. Imunossupressão: o papel da imunossupressão ainda é discutido no tratamento da miocardite. Seu objetivo é suprimir a resposta inflamatória e a atividade autoimune, visando à melhora clínica e da função ventricular, além de reduzir a mortalidade.^{12,16,44,57} Pode ser considerada terapia adjuvante quando a BEM é realizada e a presença de atividade viral é afastada através da pesquisa de PCR e a atividade inflamatória é documentada.¹¹ O estudo TIMIC confirma a eficácia da terapia imunossupressora nessa situação.⁵⁷

Na miocardite de células gigantes confirmada pela BEM, a imunossupressão tem classe de recomendação I e nível de evidência B. Já na cardiomiopatia inflamatória comprovada por BEM através de imuno-histoquímica com tratamento clínico otimizado e mais de 6 meses de sintomas de IC, na ausência de genoma viral por biologia molecular, a imunossupressão tem classe de recomendação IIb e nível de evidência B.⁴³ O uso de imunossupressão também está indicado para miocardite eosinofílica.¹⁹

Camargo et al.⁵⁸ demonstraram que a terapia imunossupressora é benéfica em pacientes pediátricos com inflamação demonstrada através da BEM, independentemente da presença de genoma viral ou não. No entanto, o estudo não utilizou grupo controle de pacientes com miocardite em atividade tratados convencionalmente.⁵⁸

A terapia pode ser baseada na associação de prednisona e azatioprina ou corticoide associado ou não a ciclosporina.^{16,19,43}

3. Terapia antiviral: a presença de genoma viral no material da BEM tem guiado a terapia antiviral. O interferon- β (IFN- β) e a IGIV são as principais opções terapêuticas, cujo objetivo é interromper a replicação viral, promovendo sua eliminação. É necessária confirmação de atividade inflamatória associada à replicação viral documentada pela BEM.^{16,49} Pacientes com CMD e persistência da presença de genoma viral apresentaram melhora da função cardíaca após o uso de IFN- β subcutâneo.^{7,49} O uso da terapia antiviral apresenta sua melhor eficácia nos estágios mais precoces da miocardite.¹⁹

Infecções por citomegalovírus, herpes simples e vírus da imunodeficiência humana (HIV) devem receber terapia pré-estabelecida.¹²

Prognóstico

O prognóstico da miocardite é tão variável quanto sua apresentação clínica. Os pacientes podem se recuperar ou posteriormente evoluir para CMD ou óbito.^{44,59,60} Pacientes que apresentam função cardíaca normal geralmente têm bom prognóstico, diferentemente daqueles que apresentam CMD.^{1,44} De modo geral, cerca de 50% dos pacientes irão evoluir com melhora após 2 a 4 semanas do início do quadro e cerca de 30% irão desenvolver CMD, enquanto os 20% restantes poderão evoluir com piora clínica, necessidade de transplante cardíaco ou morte.¹⁷

Fração de ejeção inferior a 30%, fração de encurtamento inferior a 15%, dilatação do VE e regurgitação mitral moderada a grave são consideradas preditores de mau prognóstico.¹ Em um estudo realizado por Kim et al.,⁶⁰ a dilatação do VE foi o principal fator associado à mortalidade em crianças com miocardite aguda. A sobrevida livre de transplante em crianças com miocardite viral aguda varia de 70 a 75%.⁵⁴ Entretanto, neonatos e lactentes apresentam mortalidade significativa em até 45% dos casos.¹

Pacientes com miocardite fulminante apresentam maior chance de recuperar a função ventricular quando sobrevivem à fase aguda com choque cardiogênico.^{1,44}

Novos horizontes

Os novos modelos de identificação de patógenos pelo sequenciamento metagenômico de nova geração (*metagenomic next-generation sequencing*, mNGS) têm contribuído para a abordagem em grandes centros. Na maioria dos estudos com mNGS, observa-se que os vírus identificados não estavam incluídos nos painéis virais de rotina.^{61,62} Tais estudos reforçam, também, a necessidade de frentes de pesquisa populacional específicas para a epidemiologia e etiologia das miocardites. A perseguição do diagnóstico etiopatogênico contribuirá para a caracterização de desfechos e prognóstico em populações específicas, possibilitando a inclusão de pesquisas em vacinas e terapêuticas antivirais apropriadas.

Conclusões

A miocardite se apresenta como uma doença multifacetada, capaz de promover distintos quadros clínicos e desfechos. Inúmeros avanços tecnológicos, diagnósticos e terapêuticas vêm modificando sua história natural; no entanto, estudos epidemiológicos de registro clínico são essenciais para a caracterização da população em cada país.

O *Children and Adolescents Myocarditis and Cardiomyopathy Registry* (ChARisMa), realizado pela Universidade Federal Fluminense (UFF), em Niterói, Rio de Janeiro, com instituições parceiras e com apoio do Departamento de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DEIC-SBC), tem por objetivo mapear e caracterizar a população pediátrica e adolescente

com suspeita ou diagnóstico de miocardite e cardiomiopatia. Os dados populacionais obtidos contribuirão para a orientação e produção de protocolos de medidas de educação, diagnóstico, terapêutica e acompanhamento.

Promover as orientações de pesquisa na suspeita diagnóstica na infância poderá contribuir para melhor desfecho, não somente nessa faixa etária, como também na população adulta com CMD de etiologia desconhecida.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Torbey AFM, Souza ALAAG, Mesquita ET; Obtenção de dados: Torbey AFM, Souza ALAAG, Bustamante ACD, Brandão CZ, Abdallah LR, Souza YPDM; Redação do manuscrito: Torbey AFM, Souza ALAAG, Bustamante ACD, Brandão CZ, Abdallah LR, Souza YPDM, Mesquita ET.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Ana Flávia Malheiros Torbey e Aurea Lúcia Alves de Azevedo Grippa de Souza pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

- May LJ, Patton DJ, Fruitman DS. The evolving approach to paediatric myocarditis: a review of the current literature. *Cardiol Young*. 2011;21(3):241-51. doi: 10.1017/S1047951110001964.
- Singh RK, Yeh JC, Price JF. Diagnosis and treatment strategies for children with myocarditis. *Prog Pediatr Cardiol*. 2016;43:23-30. doi: 10.1016/j.ppedcard.2016.08.022.
- Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006;296(15):1867-76. doi: 10.1001/jama.296.15.1867.
- Durani Y, Egan M, Baffa J, Selbst SM, Nager AL. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am J Emerg Med*. 2009;27(8):942-7. doi: 10.1016/j.ajem.2008.07.032.
- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2. doi: 10.1161/01.cir.93.5.841.
- Rodriguez-Gonzalez M, Sanchez-Codez MI, Lubian-Gutierrez M, Castellano-Martinez A. Clinical presentation and early predictors for poor outcomes in pediatric myocarditis: a retrospective study. *World J Clin Cases*. 2019;7(5):548-61. doi: 10.12998/wjcc.v7.i5.548.
- Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(4):274-88. doi: 10.1016/j.pcad.2009.11.006.
- Arola A, Pikkarainen E, Sipilä JO, Pykälä J, Rautava P, Kytö V. Occurrence and features of childhood myocarditis: a nationwide study in Finland. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e005306. doi: 10.1161/JAHA.116.005306.
- Simpson KE, Canter CE. Acute myocarditis in children. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(6):771-83. doi: 10.1586/erc.11.70.
- Wu MH, Wu ET, Wang CC et al. Contemporary Postnatal Incidence of Acquiring Acute Myocarditis by Age 15 Years and the Outcomes From a Nationwide Birth Cohort. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; (12):1153-1158
- Merchant Q, Haque A, Hasan BS. Management of acute myocarditis in children. *J Pak Med Assoc*. 2013;63(6):803-11.
- Howard A, Hasan A, Brownlee J, Mehmood N, Ali M, Mehta S, et al. Pediatric myocarditis protocol: an algorithm for early identification and management with retrospective analysis for validation. *Pediatr Cardiol*. 2020;41(2):316-26. doi: 10.1007/s00246-019-02258-1.
- Gannon MP, Schaub E, Grines CL, Saba SG. State of the art: evaluation and prognostication of myocarditis using cardiac mri. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(7):e122-e131. doi: 10.1002/jmri.26611.
- Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation*. 2006;113(4):593-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.589663.
- Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation*. 2006;113(4):593-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.589663.
- ontera MW, Mesquita ET, Colafranceschi AS, Oliveira AC Jr, Rabischoffsky A, Ianni BM, et al. I Brazilian guidelines on myocarditis and pericarditis. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(4 Suppl 1):1-36. doi: 10.5935/abc.2013S004.
- Buggey J, ElAmm CA. Myocarditis and cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(3):341-46. doi: 10.1097/HCO.0000000000000514.
- Kühl U, Schultheiss HP. Myocarditis in children. *Heart Fail Clin*. 2010;6(4):483-96. doi: 10.1016/j.hfc.2010.05.009.
- Canter CE, Simpson KE. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era. *Circulation*. 2014;129(1):115-28. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001372.
- Levine MC, Klugman D, Teach SJ. Update on myocarditis in children. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22(3):278-83. doi: 10.1097/MOR.0b013e32833924d2.
- Alvarez MF, Bolívar-Mejía A, Rodriguez-Morales AJ, Ramirez-Vallejo E. Cardiovascular involvement and manifestations of systemic Chikungunya virus infection: a systematic review. *F1000Res*. 2017;6:390. doi: 10.12688/f1000research.11078.2.
- Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):69. doi: 10.1186/s13613-020-00690-8.
- Pirzada A, Mokhtar AT, Moeller AD. COVID-19 and myocarditis: what do we know so far? *CJC Open*. 2020;2(4):278-85. doi: 10.1016/j.cjco.2020.05.005.
- Sanna G, Serrano G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020 Jul;179(7):1079-1087
- Dolnikoff M, Ferranti JF, Monteiro RAA, Duarte-Neto AN, Gomes-Gouvêa MS, Degaspere NV, et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(10):790-94. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1.

Artigo de Revisão

26. Bajaj R, Sinclair HC, Patel K, Low B, Pericao A, Manisty C, et al. Delayed-onset myocarditis following COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021;9(4):e32-e34. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00085-0.
27. Bracamonte-Baran W, Čiháková D. Cardiac Autoimmunity: Myocarditis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1003:187-221. doi: 10.1007/978-3-319-57613-8_10.
28. Simpson KE, Cunningham MW, Lee CK, Ward K, Tong A, Danon S, et al. Autoimmunity against the heart and cardiac myosin in children with myocarditis. *J Card Fail*. 2016;22(7):520-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.02.009.
29. Bonaca MP, Olenchok BA, Salem JE, Wiviott SD, Ederhy S, Cohen A, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology. *Circulation*. 2019;140(2):80-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497.
30. Ryan TD, Nagarajan R, Godown J. Cardiovascular toxicities in pediatric cancer survivors. *Cardiol Clin*. 2019;37(4):533-44. doi: 10.1016/j.ccl.2019.07.002.
31. Neilan TG, Rothenberg ML, Amiri-Kordestani L, Sullivan RJ, Steingart RM, Gregory W, et al. Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitors: an expert consensus on data gaps and a call to action. *oncologist*. 2018;23(8):874-78. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0157.
32. Wisotzkey BL, Soriano BD, Albers EL, Ferguson M, Buddhe S. Diagnostic role of strain imaging in atypical myocarditis by echocardiography and cardiac MRI. *Pediatr Radiol*. 2018;48(6):835-42. doi: 10.1007/s00247-017-4061-0.
33. Zhao L, Fu Z. Roles of host immunity in viral myocarditis and dilated cardiomyopathy. *J Immunol Res*. 2018;2018:5301548. doi: 10.1155/2018/5301548.
34. Etesami M, Gilkeson RC, Rajiah P. Utility of late gadolinium enhancement in pediatric cardiac MRI. *Pediatr Radiol*. 2016;46(8):1096-113. doi: 10.1007/s00247-015-3526-2.
35. Bejiqi R, Retkoceri R, Maloku A, Mustafa A, Bejiqi H, Bejiqi R. The diagnostic and clinical approach to pediatric myocarditis: a review of the current literature. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(1):162-73. doi: 10.3889/oamjms.2019.010.
36. Martin AB, Webber S, Fricker FJ, Jaffe R, Demmler G, Kearney D, et al. Acute myocarditis. Rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation*. 1994;90(1):330-9. doi: 10.1161/01.cir.90.1.330.
37. Sankar J, Khalil S, Sankar MJ, Kumar D, Dubey N. Short-term outcomes of acute fulminant myocarditis in children. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(7):885-90. doi: 10.1007/s00246-011-0007-8.
38. Das BB. Role of endomyocardial biopsy for children presenting with acute systolic heart failure. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(2):191-6. doi: 10.1007/s00246-013-0807-0.
39. Testolina M, Schiavo A, Marcolongo R, Iliceto S. Endomyocardial biopsy should be performed in every patient with suspected myocarditis. *G Ital Cardiol*. 2015;16(10):533-8. doi: 10.1714/2028.22032.
40. Soongswang J, Durongpisitkul K, Nana A, Laohaprasitporn D, Kangkagate C, Punlee K, et al. Cardiac troponin T: a marker in the diagnosis of acute myocarditis in children. *Pediatr Cardiol*. 2005;26(1):45-9. doi: 10.1007/s00246-004-0677-6.
41. Jeserich M, Konstantinides S, Pavlik G, Bode C, Geibel A. Non-invasive imaging in the diagnosis of acute viral myocarditis. *Clin Res Cardiol*. 2009;98(12):753-63. doi: 10.1007/s00392-009-0069-2.
42. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1475-87. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
43. Azeka E, Jatene MB, Jatene IB, Horowitz ESK, Branco KC, Souza Neto JD et al. I Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco, no Feto, na Criança e em Adultos com Cardiopatia Congênita, da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2014; 103(6Supl.2): 1-126
44. Tunuguntla H, Jeewa A, Denfield SW. Acute myocarditis and pericarditis in children. *Pediatr Rev*. 2019;40(1):14-25. doi: 10.1542/pir.2018-0044.
45. Martinez-Villar M, Gran F, Sabaté-Rotés A, Tello-Montoliu A, Castellote A, Figueras-Coll M, et al. Acute myocarditis with infarct-like presentation in a pediatric population: Role of cardiovascular magnetic resonance. *Pediatr Cardiol*. 2018;39(1):51-6. doi: 10.1007/s00246-017-1726-2.
46. Kotanidis CP, Bazmpani MA, Haidich AB, Karvounis C, Antoniadis C, Karamitsos TD. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance in acute myocarditis: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(11):1583-90. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.12.008.
47. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: Expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3158-76. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.072.
48. Dominguez F, Kühl U, Pieske B, Garcia-Pavia P, Tschöpe C. Update on myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: reemergence of endomyocardial biopsy. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(2):178-87. doi: 10.1016/j.rec.2015.10.015.
49. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation*. 2007;116(19):2216-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.186093.
50. Caforio ALP, Malipiero G, Marcolongo R, Iliceto S. Myocarditis: a clinical overview. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(7):63. doi: 10.1007/s11886-017-0870-x.
51. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(9):779-92. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.074.
52. Xiong H, Xia B, Zhu J, Li B, Huang W. Clinical outcomes in pediatric patients hospitalized with fulminant myocarditis requiring extracorporeal membrane oxygenation: a meta-analysis. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(2):209-214. doi: 10.1007/s00246-016-1517-1.
53. Huang X, Sun Y, Su G, Li Y, Shuai X. Intravenous immunoglobulin therapy for acute myocarditis in children and adults. *Int Heart J*. 2019;60(2):359-65. doi: 10.1536/ihj.18-299.
54. Heidendaal JF, Den Boer SL, Wildenbeest JG, Dalinghaus M, Straver B, Pakrtd D. Intravenous immunoglobulins in children with new onset dilated cardiomyopathy. *Cardiol Young*. 2018;28(1):46-54. doi: 10.1017/S1047951117001561.
55. Yen CY, Hung MC, Wong YC, Chang CY, Lai CC, Wu KG. Role of intravenous immunoglobulin therapy in the survival rate of pediatric patients with acute myocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):10459. doi: 10.1038/s41598-019-46888-0.
56. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD004370. doi: 10.1002/14651858.CD004370.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8:CD004370.
57. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J*. 2009;30(16):1995-2002. doi: 10.1093/eurheartj/ehp249.
58. Camargo PR, Okay TS, Yamamoto L, Del Negro GM, Lopes AA. Myocarditis in children and detection of viruses in myocardial tissue: implications for immunosuppressive therapy. *Int J Cardiol*. 2011;148(2):204-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.11.002.
59. Di Filippo S. Improving outcomes of acute myocarditis in children. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(1):117-25. doi: 10.1586/14779072.2016.1114884.
60. Kim G, Ban GH, Lee HD, Sung SC, Kim H, Choi KH. Left ventricular end-diastolic dimension as a predictive factor of outcomes in children with acute myocarditis. *Cardiol Young*. 2017;27(3):443-51. doi: 10.1017/S1047951116000706.

61. Kufner V, Plate A, Schmutz S, Braun DL, Günthard HF, Capaul R, et al. Two Years of Viral Metagenomics in a Tertiary Diagnostics Unit: Evaluation of the First 105 Cases. *Genes*. 2019;10(9):661. doi: 10.3390/genes10090661.
62. Takeuchi S, Kawada JI, Okuno Y, Horiba K, Suzuki T, Torii Y, et al. Identification of potential pathogenic viruses in patients with acute myocarditis using next-generation sequencing. *J Med Virol*. 2018;90(12):1814-21. doi: 10.1002/jmv.25263.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Diuréticos e Manejo Clínico da Congestão em Insuficiência Cardíaca: Uma Revisão

Diuretics and Clinical Management of Congestion in Heart Failure: A Review

Diogo Silva Piardi,¹ Maurício Butzke,² Luís Beck-da-Silva^{1,2} 

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,¹ Porto Alegre, RS - Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,² Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

A insuficiência cardíaca é uma síndrome com variadas apresentações, sendo a congestão a forma mais comum em pacientes agudamente descompensados. Nesse cenário, a principal droga para resolução da congestão é o diurético de alça. No entanto, uma parcela dos pacientes apresenta resistência diurética. Nesse contexto, são necessárias terapias diuréticas adjuvantes para o manejo da congestão em pacientes com insuficiência cardíaca. As principais estratégias estudadas até o momento são diuréticos tiazídicos, antagonistas dos receptores mineralocorticoides, antagonistas da vasopressina, nesiritide, sacubitril-valsartana, inibidores do cotransportador sódio-glicose 2, solução salina hipertônica e restrição hidrossalina. O objetivo do presente artigo é fazer uma revisão sobre as alternativas terapêuticas farmacológicas para o manejo da congestão associada ou não à resistência diurética, seus pontos positivos e negativos e o estágio atual do estudo das drogas.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome na qual variadas doenças cardiovasculares ou sistêmicas com acometimento cardiovascular convergem para sinais e sintomas semelhantes. No entanto, mesmo dentro de uma mesma síndrome, o paciente pode ter diferentes apresentações. Como exemplo, os sintomas podem variar desde dispnéia em esportes de alta intensidade em um atleta de elite que sofreu um infarto até choque cardiogênico em um paciente pós-infarto ou em um octogenário hipertenso de longa data. Além disso, a apresentação pode ser crônica, aguda ou agudamente descompensada. O tratamento da IC crônica tem passado por avanços muito significativos, de modo que, na prática, vem mudando a história natural da doença, em especial da década de 1980 em diante. A IC agudamente descompensada (ICAD) é o tema central do presente artigo.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Diuréticos.

Correspondência: Luís Beck-da-Silva •

Serviço de Cardiologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rua Ramiro Barcelos, 2350. CEP 90035-003, Porto Alegre, RS - Brasil
E-mail: lbneto@hcpa.edu.br, luisebeckdasilva@gmail.com

Artigo recebido em 28/04/2021, revisado em 02/06/2021, aceito em 11/06/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210009>

A ICAD é a principal causa de internações hospitalares em pacientes com mais de 65 anos,¹ sendo responsável por cerca de 1 milhão de internações anuais nos Estados Unidos, ocasionando impacto tanto em morbidade quanto em mortalidade. Estima-se que um a cada dois pacientes apresente reinternação em 6 meses, com uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 4 a 12%. Mesmo após a alta hospitalar, estima-se que 35% dos pacientes com ICAD evoluem para óbito no período de 1 ano.^{2,3} Trata-se de uma situação grave tanto do ponto de vista individual, por piora de qualidade de vida e redução de sobrevida, quanto em matéria de saúde pública, em função dos altos custos envolvidos.

Da mesma forma que quadros crônicos, a ICAD é bastante heterogênea, tanto na forma de procura de atendimento do paciente quanto em sua apresentação clínica.³ Uma das mais comuns é o paciente clinicamente congesto.⁴ Em pacientes com quadros exuberantes, a tomada de decisão é simples; no entanto, muitos pacientes apresentam sinais sutis de congestão no exame físico, dificultando o diagnóstico preciso. Além disso, o processo do paciente congesto é dinâmico, já que variações de pressões intracardíacas podem mudar em curto espaço de tempo,⁵ dependendo de uma cascata de eventos, tais como pressão diastólica final ventricular e atrial, pressão capilar pulmonar, pressão arterial pulmonar, pressões em câmaras direitas, variações hemodinâmicas dependentes da forma de ventilação do paciente, entre outros fatores.^{6,7}

Novas ferramentas vêm auxiliando a entender e refinar a definição de congestão; algumas consagradas, outras em processo de consagração. O uso de peptídeos natriuréticos,⁸ além de ecografia pulmonar⁹ e ecocardiografia *point of care*, tem se tornado mais comum para uma melhor análise do perfil hemodinâmico do paciente, com potencial de melhorias nos desfechos.^{10,11} Além disso, o paciente “congesto” frequentemente possui, na verdade, uma má distribuição do volume intravascular, sem aumento, necessariamente, do volume total, o que também pode ter impacto em sua terapêutica.⁵

Diversas terapias têm sido empregadas no perfil de paciente congesto. Em relação à evolução terapêutica da IC crônica nos últimos 30 anos, as principais drogas continuam sendo de uma classe: os diuréticos.

Uso de diuréticos em pacientes congestos

“The clamour for diuretics dates back many centuries to the earliest association of dropsy with impairment of renal function, but until twenty years ago these drugs were chiefly remarkable for the mediocrity of their therapeutic

achievements". Essa frase, retirada de um artigo do Lancet¹² de 1942, ilustra como o advento dos diuréticos se fez nos últimos 100 anos, embora a dropsia seja um achado conhecido desde épocas antes de Cristo.¹³

Os primeiros diuréticos utilizados no tratamento de IC, eram baseados em diuréticos mercuriais, tendo sido sua forma de uso com eficácia mais sustentada um achado acidental, assim como muitas grandes descobertas da medicina. A hipótese do uso de mercúrio como diurético teve sua base há cerca de 500 anos, mas, durante 4 séculos, apresentou sucessivas respostas iguais, todas frustrantes. No entanto, na transição da década de 1910 para a década de 1920, foram constatadas propriedades diuréticas sustentadas nos compostos mercuriais desenvolvidos originalmente como tratamento de sífilis.¹² A grande limitação do uso foi a toxicidade do mercúrio, o que levou ao desenvolvimento de formas progressivamente menos tóxicas, sendo testadas em formas oral, endovenosa, intramuscular e retal, com respostas diuréticas aceitáveis, principalmente na forma endovenosa.¹² Seu mecanismo de ação possivelmente se relaciona com a excreção de sódio no túbulo contorcido proximal.¹⁴

Posteriormente, outros diuréticos foram desenvolvidos, como os inibidores da anidrase carbônica, em 1937; a sulfanilamida, em 1949;¹⁵ e os tiazídicos. No começo dos anos 1960, deu-se início ao uso clínico de diuréticos de alça, em especial a furosemida e o ácido etacrínico,¹⁶⁻¹⁸ sendo utilizados até hoje no tratamento do paciente com IC.

Diuréticos de alça

Sem dúvida, os diuréticos de alça, atuantes na bomba Na-K-2Cl da porção espessa da alça de Henle, que proporcionam diurese através da espoliação de sódio, representados por furosemida, bumetanida e torsemida (Tabela 1), são a principal ferramenta na descongestão do paciente com ICAD, sendo utilizados em mais de 90% dos pacientes hospitalizados com IC.¹⁹ Os diuréticos de alça são possivelmente a classe mais estudada dentro desse contexto, embora as evidências nesse campo ainda sejam consideravelmente limitadas. Além de efeito diurético, os diuréticos de alça possuem ação vasodilatadora em células musculares lisas das paredes dos vasos. Também há efeito sobre a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que possui uma face positiva, como o ajuste do fluxo glomerular no néfron, e uma negativa, como a ativação neuro-humoral, levando à perpetuação de efeitos deletérios no paciente acometido por IC.²⁰ A eficácia dos diuréticos de alça para descongestão depende de diversos fatores, tais como via de administração, uso crônico prévio do paciente, dose, comorbidades (em especial a disfunção renal), ingestão de sal na dieta, entre outros.²⁰

O maior trabalho envolvendo diuréticos em IC foi o estudo DOSE.²² Trezentos e oito pacientes foram randomizados em estudo fatorial 2x2 para receber dose contínua ou intermitente de furosemida endovenosa e para manutenção da dose ambulatorial (dose baixa) ou aumento em 2,5 vezes da dose habitual (dose alta), ambas na forma endovenosa. Não houve diferença na avaliação global de sintomas pelo paciente e na variação de creatinina em 72 h, que eram os desfechos primários do estudo. Em análise *post-hoc* ajustada para parâmetros de descongestão, o efeito de alta dose pareceu ter promovido mais resolução de congestão: mais diurético, mais descongestão e mais resposta.²³ Além disso, houve tendência a um maior número de pacientes com piora da função renal no grupo que utilizou doses mais elevadas de furosemida.

Resistência diurética

Em comparação com pacientes hígidos, os pacientes com IC já em uso de diuréticos de alça possuem uma resposta atenuada aos diuréticos.²⁴ Diversos mecanismos são propostos para tal processo, como redução da eficácia diurética, retenção de sal após o uso, efeito rebote e remodelamento do néfron.^{2,20} Tal processo se configura como resistência diurética, na qual os diuréticos não atingem a descongestão desejada, manifestada por baixas concentrações de sódio urinário, apesar do uso das doses máximas recomendadas.²⁰ Alguns tratamentos adjuvantes têm sido propostos para contornar o problema, maximizando a resposta diurética e atingindo a descongestão do paciente com IC.

Diuréticos tiazídicos

Uma estratégia utilizada para "driblar" a resistência diurética se dá por uso de tiazídicos, classe de medicamentos cuja ação se dá no túbulo contorcido distal, sítio diferente dos diuréticos de alça, sugerindo sinergia na ação diurética no néfron e produzindo bloqueio de reabsorção de sódio distalmente.

As medicações mais utilizadas nesse contexto são hidroclorotiazida e metolazona (sendo a metolazona não disponível em nosso meio), além de clorotiazida. Os estudos realizados até o momento são promissores, com aumento de diurese e redução de congestão, porém com metodologia bastante limitada² e marcada heterogeneidade, inclusive sobre os desfechos clínicos.²⁵ As doses e medicações têm sido diversas (no caso da hidroclorotiazida, as doses nos estudos variam de 25 a 200 mg; com metolazona, de 1,25 a 10 mg).

Em pacientes com resistência diurética, um estudo comparando metolazona, clorotiazida e tolvaptan (um antagonista de vasopressina) identificou aumento de diurese com a adição de qualquer uma das três medicações, sem diferença entre os grupos, em pacientes com dose alta de

Tabela 1 – Equipotência entre diuréticos de alça e via de administração^{20,21}

Medicação	Furosemida	Torsemida	Bumetanida
Dose endovenosa	40 mg	20 mg	1 mg
Conversão endovenosa/oral	1:2	1:1	1:1

Artigo de Revisão

diurético.²⁶ Não havia grupo placebo no ensaio. Em um estudo retrospectivo unicêntrico com pacientes recebendo furosemida endovenosa, o uso de clorotiazida endovenosa, em comparação com hidroclorotiazida oral, mostrou maior diurese.²⁷

Retomando a análise do estudo DOSE, no que diz respeito ao uso de tiazídicos, houve tendência a um maior uso de tiazídicos no grupo de baixa dose (23% *versus* 13%, $p = 0,06$), o que pode ter, de alguma forma, contribuído para a neutralidade do estudo.²² Além do maior estudo da história da hipertensão (ALLHAT), que demonstrou redução de incidência de IC com uso de clortalidona,²⁸ não há estudos com o uso adicional de clortalidona aos diuréticos de alça em pacientes congestionados com IC.

Em resumo, os diuréticos tiazídicos são promissores no tratamento de congestão em pacientes com IC. No entanto, há carência de estudos mais robustos para melhor definição da magnitude do efeito. Dois ensaios clínicos estão em andamento no momento [ClinicalTrials NCT01647932²⁹ e ReBEC RBR-5qkn8h³⁰], com possibilidade de publicação dos resultados em um futuro breve.

Antagonistas da vasopressina

O mecanismo de ação dos antagonistas da vasopressina, em especial do mais estudado em IC, o tolvaptan, desenvolvido no Japão na década de 1990, se faz principalmente pela afinidade com receptores V2 localizados no ducto coletor, inibindo a reabsorção de água livre³¹ e produzindo aquarese, sem eliminação de eletrólitos. Com um mecanismo bem definido e inovador e testes em animais com resposta favorável, passou-se à realização de ensaios clínicos randomizados.³² O primeiro estudo multicêntrico sobre o assunto foi o ACTIV in CHF,³³ ensaio clínico randomizado de fase 2 que testou diferentes doses de tolvaptan (30 mg, 60 mg e 90 mg) *versus* placebo em 319 pacientes com fração de ejeção menor que 40% e descompensação da IC. Nos três grupos, houve maior redução de peso em comparação ao placebo, sem piora da função renal ou distúrbios eletrolíticos. Além disso, em análise *post-hoc*, houve maior benefício em pacientes mais congestionados e com pior função renal. Em análise de segurança, houve mais morte súbita no grupo tolvaptan 60 mg em comparação com placebo (6% *versus* 1,3%, $p < 0,01$).

Visto que o tolvaptan passou bem em sua “prova de fogo” inicial, os estudos EVEREST^{34,35} foram publicados 3 anos depois, nos quais 4.133 pacientes, com perfil bastante semelhante ao estudo prévio, fração de ejeção menor que 40%, classe funcional III/IV e descompensação nas últimas 48 horas, foram randomizados para tolvaptan 30 mg ou placebo. Não houve diferença sobre o desfecho primário de hospitalização por IC ou mortalidade cardiovascular entre os grupos (tolvaptan 42% *versus* placebo 40,2%, $p = 0,55$).

Em resumo, foram mais dois estudos neutros que fizeram parte de uma era em que o tratamento farmacológico da IC parecia estagnado, sem avanços significativos.

Em se tratando de resistência diurética, no entanto, alguns achados foram interessantes para a compensação do paciente: houve maior perda de peso em 1 (-1,76 *versus* -0,97 kg; $p < 0,001$) e 7 dias, menos dispneia, menos edema e, em pacientes hiponatrêmicos, maior aumento de

sódio no grupo tolvaptan. Em subanálise posterior, houve redução de mortalidade cardiovascular ou hospitalização cardiovascular em pacientes com sódio inferior a 130 mEq/L (HR: 0,6 (0,37-0,98); $p = 0,04$), além de maior perda de peso (0,7 kg no primeiro dia). Em outro estudo, em população com IC em unidade de terapia intensiva, houve menor necessidade de furosemida contínua, maior débito urinário e menor agravamento de injúria renal com o tolvaptan do que com o placebo.³⁶ Além disso, em um ensaio clínico com 217 pacientes com disfunção renal estágios 3 e 4, observou-se que o tolvaptan ocasionou maior débito urinário em 48 h ($6464,4 \pm 3173,0$ *versus* $4997,2 \pm 2101,4$ mL, $p < 0,001$), sem piora de função renal em relação ao placebo, além de maior perda de peso.³⁷

No entanto, mais recentemente, no estudo TACTICS-HF,³⁸ em população com IC descompensada, 257 pacientes foram randomizados para tolvaptan ou placebo. Houve piora da função renal com o tolvaptan (39% *versus* 27%; $p = 0,037$) e não houve maior alívio de dispneia, persistindo os achados de estudos prévios de maior negativação de balanço, esses dois achados semelhantes reproduzidos em estudo posterior,³⁹ mas não demonstrou piora de função renal. Nesse trabalho, foram randomizados pacientes com resistência diurética.

Com relação específica à resistência diurética, os dados são escassos: além do estudo acima citado, com 60 pacientes divididos em três grupos,²⁶ um estudo randomizado aberto com 81 pacientes com IC e disfunção renal (taxa de filtração glomerular < 45 mL/min/1,73 m²) demonstrou maior débito urinário com o tolvaptan (concordante com estudos prévios em outros cenários), sem redução de peso e com menor piora da função renal. Cabe ressaltar que o conceito de resistência diurética foi bastante leniente nesse estudo, sendo definido como sinais de congestão independentemente de dose diária igual ou superior a 40 mg de furosemida.⁴⁰

Resumidamente, antagonistas da vasopressina não mostraram benefício em desfechos clínicos. Há espaço para o seu uso em IC crônica? Definitivamente, não. Há espaço para o seu uso em IC aguda? Talvez, no cenário de pacientes com congestão significativa, hiponatrêmicos e com perda de função renal e resistência diurética verdadeira.

Nesiritide

Em situações de distensão de miócitos (como em quadros congestivos), uma das respostas é a secreção de peptídeos natriuréticos – em particular, o peptídeo natriurético tipo B (BNP). Como consequência, temos vasodilatação, modulação neuro-humoral e, além de outras respostas, natriurese.⁴¹

Considerando as propriedades vasodilatadoras e diuréticas, foi desenvolvido o nesiritide, um BNP recombinante. A proposta parecia interessante, o que levou a ensaios clínicos. Em comparação com nitroglicerina e placebo, houve resposta hemodinâmica favorável com nesiritide no estudo VMAC, que randomizou pacientes descompensados.⁴² No entanto, em pacientes ambulatoriais com fração de ejeção inferior a 40%, hospitalizações por IC e classe funcional III-IV, não houve diminuição de desfecho combinado de mortalidade geral, hospitalização cardiovascular ou hospitalização por causas renais, abandonando-se a ideia do nesiritide para tal uso.⁴³

Inicialmente, os resultados com nesiritide pareciam favoráveis. No entanto, surgiram evidências posteriores sugerindo piora da função renal e até aumento da mortalidade, o que levou a um declínio gradual do uso da medicação na metade dos anos 2000.⁴⁴ Como resultado, acabaram sendo realizados, posteriormente, estudos maiores e mais bem delineados sobre o assunto.

O primeiro ensaio clínico de grande porte sobre nesiritide em pacientes agudos foi o ASCEND-HF, no qual 7.141 pacientes com IC foram randomizados.⁴⁵ O resultado foi um estudo neutro, sem efeito em mortalidade ou nova hospitalização por IC, mas talvez com melhor resposta quanto à dispneia. Como potencializador de furosemida, mecanismo que poderia ser interessante em caso de pacientes com resistência diurética, a resposta também foi neutra.⁴⁶

O próximo estudo sobre o assunto teve enfoque em pacientes com disfunção renal estágios 3 e 4. No estudo ROSE-AHF, compararam-se dopamina em baixa dose, nesiritide e placebo.⁴⁷ Não houve diferença de descongestão entre os grupos ou na melhora de função renal. Em 2018, a produção de nesiritide foi descontinuada nos Estados Unidos.

Antagonistas de receptores mineralocorticoides

Espironolactona e eplerenona são os maiores representantes dos antagonistas da aldosterona e da trajetória dos diuréticos em IC, promovendo redução de mortalidade junto a outras terapias consagradas.⁴⁸⁻⁵⁰ Atuam no túbulo contorcido distal, tendo, portanto, além de ação neuro-humoral, ação diurética. Com base nessa última ação, construiu-se o racional de uso em pacientes com ICAD.

Na ICAD, os primeiros dados sobre o uso de espironolactona em dose diurética foram favoráveis: menos sinais de congestão e níveis de peptídeos natriuréticos mais baixos.⁵¹ Posteriormente, foi publicado o estudo ATHENA-HF, com 460 pacientes, em que se utilizou espironolactona 100 mg *versus* placebo.⁵² Os resultados foram neutros, falhando em demonstrar benefício de espironolactona em ICAD.

Com isso, os antagonistas dos receptores mineralocorticoides continuarão a ter um papel importante no tratamento da IC crônica, sem benefício aparente no contexto de ICAD.

Sacubitril-valsartana

O sacubitril-valsartana, uma associação de um bloqueador da angiotensina com um inibidor da neprilisina, teve seu efeito comparado ao enalapril no maior estudo já realizado em pacientes com IC crônica, o PARADIGM-HF.⁵³ Nesse estudo, o sacubitril-valsartana demonstrou uma redução de 20% no desfecho primário composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IC (RR 0,80 IC 0,73-0,87; $p = 0,000002$). Houve também redução de magnitude semelhante e estatisticamente significativa na mortalidade cardiovascular (RR 0,80 IC 0,71-0,89; $p = 0,00004$) e na mortalidade total (RR 0,84 IC 0,76-0,93; $p = 0,0001$). O mecanismo de ação se dá pela inibição da degradação dos BNP, promovida pela neprilisina, associada ao bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, promovido pela valsartana. Como resultado, há um aumento do nível sérico de BNP e, respectivamente, dos seus efeitos endógenos de vasodilatação

e natriurese, ambos efeitos desejados no tratamento de pacientes com IC.

A partir disso, podemos considerar o sacubitril-valsartana como mais uma medicação com potencial de agregar conhecimento no estudo dos diuréticos. Em subanálise do estudo PARADIGM-HF, houve redução de uso de furosemida (ou equivalente) no braço com sacubitril-valsartana em relação aos que receberam enalapril: cerca de 2% em 6 meses, 4,1% em 12 meses e 6,1% em 24 meses.⁵⁴ Há controvérsias sobre se a redução da necessidade de diuréticos se deve a uma melhora de parâmetros clínico-hemodinâmicos do paciente com IC ou a um discreto efeito diurético direto.⁵⁵

No contexto de ICAD, a combinação sacubitril-valsartana foi novamente comparada ao enalapril no estudo PIONEER-HF.⁵⁶ Pacientes hospitalizados por ICAD foram seguidos por até 8 semanas. Houve redução estatisticamente significativa no desfecho primário de níveis séricos de NT-ProBNP, um desfecho substituto de melhora clínica nessa população. Adicionalmente, houve redução de 44% no risco relativo de hospitalização por IC.

Além disso, um achado adicional pode sugerir efeito diurético clinicamente relevante: observou-se maior nível de hipotensão nos pacientes em uso de sacubitril-valsartana em relação aos pacientes que receberam enalapril, podendo ser causado por efeito diurético.⁵⁷ No entanto, ainda carecemos de maiores estudos para uma melhor compreensão de um eventual efeito diurético do sacubitril-valsartana.

Inibidores do SGLT2

Mais de 150 anos se passaram desde a descoberta dos primeiros inibidores não seletivos de cotransportadores sódio-glicose até a chegada das medicações atuais. O cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) localiza-se predominantemente no túbulo contorcido proximal e é responsável pela absorção de cerca de 90% da glicose filtrada pelo rim através de um canal sódio-dependente. A natriurese induzida pelo bloqueio do transportador acarreta maior carga de sódio à mácula densa e, através de um *feedback* glomerular, causa constrição da arteríola aferente, reduzindo a pressão intraglomerular e a proteinúria. A natriurese osmótica promovida pelos inibidores do SGLT2 reduz a pressão arterial e a volemia, levando a menores pré e pós-cargas, com consequente redução das pressões de enchimento ventricular.^{58,59}

É desconhecido o exato mecanismo responsável pelo seu efeito benéfico na IC; porém, vários de seus efeitos podem ter impactos positivos na doença, como redução da pressão arterial, redução volêmica, bloqueio do eixo renina-angiotensina-aldosterona e perda de peso.

A redução de desfechos cardiovasculares duros (morte cardiovascular, infarto e acidente vascular cerebral) relacionados à aterosclerose nos ensaios clínicos foi pequena e restrita aos pacientes com doença estabelecida, enquanto a redução de hospitalizações por IC e de progressão da doença renal foi robusta e não limitada aos pacientes com doença aterosclerótica ou histórico de IC.⁶⁰

Acredita-se que o benefício dos inibidores do SGLT2 na redução de hospitalização por IC advém, predominantemente,

Artigo de Revisão

do seu efeito diurético, visto que os pacientes dos ensaios clínicos apresentaram redução de hospitalizações dentro dos primeiros meses após a randomização,^{61,62} além de subanálise demonstrando redução de mortalidade e hospitalização por IC em pacientes diabéticos com IC, sem distinção fenotípica.⁶³ É improvável que o efeito sobre morte, IC e nefroproteção seja devido ao melhor controle glicêmico, visto que a redução da hemoglobina glicada foi discreta quando comparada ao placebo.⁵⁹ Além disso, possui a vantagem de não ativação de mecanismos neuro-humorais.⁶⁴

No estudo DAPA-HF,⁶⁵ foram avaliados 4.744 pacientes com IC classe III-IV com fração de ejeção igual ou menor a 40%. Houve redução significativa de piora da IC (hospitalização ou necessidade de diurético endovenoso), independentemente do paciente ser diabético ou não. Esses resultados representam um avanço no tratamento da IC, sendo a primeira clara demonstração de redução de mortalidade em IC de uma droga antidiabética.

A empagliflozina foi testada no estudo EMPEROR-Reduced,⁶⁶ no qual foram randomizados 3.730 pacientes com IC classe III-IV com fração de ejeção igual ou menor a 40%. Nesse estudo, houve redução do desfecho combinado de mortalidade cardiovascular ou hospitalização por piora da IC à custa da redução de hospitalizações.

Mais recentemente, foi avaliada a sotagliflozina em pacientes diabéticos com hospitalização recente por piora da IC. No estudo SOLOIST-WHF,⁶⁷ 1.222 pacientes foram avaliados, com cerca de 79% apresentando fração de ejeção inferior a 50% — mediana de 35%. Da mesma forma em que no EMPEROR-Reduced,⁶⁶ o desfecho primário combinado de mortalidade cardiovascular ou hospitalizações por IC foi menor no grupo intervenção por redução de hospitalizações. O estudo foi interrompido precocemente por perda de financiamento do patrocinador. Em resumo, os inibidores do SGLT2 são uma classe promissora no tratamento da IC, com redução de hospitalizações e possivelmente da mortalidade cardiovascular, estando em aberto, até o momento, dados definitivos em pacientes com ICAD.

Solução salina hipertônica

Nos últimos 20 anos, a solução salina hipertônica é estudada com maior interesse no manejo da congestão de pacientes com ICAD. O seu principal racional se baseia no conceito de hipovolemia relativa, relativa à IC, ou absoluta, devido ao uso de diuréticos. Como resposta, o glomérulo causa redução de taxa de filtração glomerular; ao administrar solução salina hipertônica, esse efeito glomerular poderia ser atenuado ou até mesmo abolido, levando a maior diurese quando utilizada em associação com furosemida.⁶⁸

Os primeiros dados a respeito da solução salina hipertônica mostraram aumento da diurese, redução do tempo de hospitalização e do BNP, melhora da função renal e redução da mortalidade, incentivando o seguimento de estudos.⁶⁹⁻⁷³ No entanto, há considerável heterogeneidade entre os estudos^{74,75} e um episódio de duplicação de dados em publicações, motivando retratação de uma das metanálises sobre o assunto.⁷⁶ Além disso, apesar da redução de peso, há dúvidas em relação ao real benefício na resolução de congestão pulmonar.⁷⁷

Por fim, uma revisão sistemática e metanálise sobre solução salina hipertônica, avaliando estudos com solução salina de 2,4 a 4,6% associadas ao uso de furosemida 500mg, EV, duas vezes ao dia, demonstrou mais perda de peso, melhora da função renal, menos hospitalizações por IC, menor tempo de hospitalização e menor mortalidade.⁷⁸

Restrição hidrossalina

A restrição hidrossalina nos pacientes congestos com IC é uma prática bastante antiga, sendo recomendada nas principais diretrizes de IC. No entanto, as evidências para tal recomendação são escassas.⁷⁹ Além disso, há considerável heterogeneidade tanto em intervenções testadas quanto em intervenções recomendadas. Em linhas gerais, os resultados dos melhores trabalhos, até o momento, em pacientes com ICAD, foram neutros e falharam em demonstrar benefício sobre o peso e a estabilidade clínica, além de aumentar a percepção de sede nos pacientes randomizados para restrição hidrossalina.⁸⁰⁻⁸² Dessa forma, não há evidências para a recomendação da restrição hidrossalina de forma rotineira em pacientes congestos hospitalizados com ICAD e recebendo tratamento contemporâneo.

Conclusão

Muito se evoluiu no estudo dos diuréticos, principalmente nos últimos 50 anos. De posse dos conhecimentos atuais, o clínico dispõe de uma vasta gama de opções para o melhor manejo da congestão em pacientes com ICAD. Diversas lacunas de conhecimento sobre a melhor estratégia do paciente congesto com ICAD estão abertas, especialmente no que diz respeito ao estudo dos diuréticos tiazídicos, do sacubitril-valsartana e dos inibidores do SGLT2. Isso pode ser interpretado como uma janela de oportunidade no conhecimento, com a combinação de diuréticos podendo vir a ser, conforme a progressão das evidências, realidade como terapia efetiva no manejo de congestão em ICAD.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Piardi DS, Butzke M, Beck-da-Silva L; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Piardi DS, Beck-da-Silva L.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte da tese de doutorado de Diogo Silva Piardi pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

- Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, et al. HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail.* 2010;16(6):1-194. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.04.004.
- Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(19):1527-34. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.034.
- Givertz MM, Teerlink JR, Albert NM, Canary CAW, Collins SP, Colvin-Adams M, et al. Acute decompensated heart failure: update on new and emerging evidence and directions for future research. *J Card Fail.* 2013;19(6):371-89. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.04.002.
- Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(10):1797-804. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00309-7.
- Martens P, Nijst P, Mullens W. Current approach to decongestive therapy in acute heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2015;12(6):367-78. doi: 10.1007/s11897-015-0273-5.
- Alviar CL, Miller PE, McAreevey D, Katz JN, Lee B, Moriyama B, et al. Positive pressure ventilation in the cardiac intensive care unit. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(13):1532-53. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.074.
- Mentz RJ, Kjeldsen S, Rossi GP, Voors AA, Cleland JG, Anker SD, et al. Decongestion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(5):471-82. doi: 10.1002/ehf.74.
- Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ.* 2015;350:910. doi: 10.1136/bmj.h910.
- Wooten WM, Shaffer LET, Hamilton LA. Bedside ultrasound versus chest radiography for detection of pulmonary edema: a prospective cohort study. *J Ultrasound Med.* 2019;38(4):967-73. doi: 10.1002/jum.14781.
- Öhman J, Harjola VP, Karjalainen P, Lassus J. Focused echocardiography and lung ultrasound protocol for guiding treatment in acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2018;5(1):120-8. doi: 10.1002/ehf2.12208.
- Martindale JL, Noble VE, Liteplo A. Diagnosing pulmonary edema: lung ultrasound versus chest radiography. *Eur J Emerg Med.* 2013;20(5):356-60. doi: 10.1097/MEJ.0b013e32835c2b88.
- Mercurial diuretics in heart failure. *Lancet.* 1942;239(6189):448-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)79612-7.
- Eknoyan G. A history of edema and its management. *Kidney Int Suppl.* 1997;59:118-26.
- Ray CT. Mercurial diuretics; their mechanism of action and application. *AMA Arch Intern Med.* 1958;102(6):1016-23. doi: 10.1001/archinte.1958.00260230162020.
- Wile D. Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(Pt 5):419-31. doi: 10.1258/acb.2011.011281.
- Cannon PJ, Ames RP, Laragh JH. Methylenebutyryl Phenoxyacetic acid: novel and potent natriuretic and diuretic agent. *JAMA.* 1963;185:854-63. doi: 10.1001/jama.1963.03060110058019.
- Hutcheon DE, Mehta D, Romano A. Diuretic action of furosemide. *Arch Intern Med.* 1965;115:542-6. doi: 10.1001/archinte.1960.03860170024006.
- Stason WB, Cannon PJ, Heinemann HO, Laragh JH. Furosemide. A clinical evaluation of its diuretic action. *Circulation.* 1966;34(5):910-20. doi: 10.1161/01.cir.34.5.910.
- Michael Felker G. Diuretic management in heart failure. *Congest Heart Fail.* 2010;16 Suppl 1:68-72. doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00172.x.
- Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1964-75. doi: 10.1056/NEJMra1703100.
- Catlin JR, Adams CB, Louie DJ, Wilson MD, Louie EN. Aggressive versus conservative initial diuretic dosing in the emergency department for acute decompensated heart failure. *Ann Pharmacother.* 2018;52(1):26-31. doi: 10.1177/1060028017725763.
- Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364(9):797-805. doi: 10.1056/NEJMoa1005419.
- Hanberg JS, Tang WHW, Wilson FP, Coca SG, Ahmad T, Brisco MA, et al. An exploratory analysis of the competing effects of aggressive decongestion and high-dose loop diuretic therapy in the DOSE trial. *Int J Cardiol.* 2017;241:277-82. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.114.
- Verbrugge FH. Editor's choice-diuretic resistance in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7(4):379-89. doi: 10.1177/2048872618768488.
- Brisco-Bacik MA, Ter Maaten JM, Houser SR, Vedage NA, Rao V, Ahmad T, et al. Outcomes associated with a strategy of adjuvant metolazone or high-dose loop diuretics in acute decompensated heart failure: a propensity analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(18):e009149. doi: 10.1161/JAHA.118.009149.
- Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic strategies for loop diuretic resistance in acute heart failure: the 3T trial. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):157-68. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.012.
- Kissling KT, Pickworth KK. Comparison of the effects of combination diuretic therapy with oral hydrochlorothiazide or intravenous chlorothiazide in patients receiving intravenous furosemide therapy for the treatment of heart failure. *Pharmacotherapy.* 2014;34(8):882-7. doi: 10.1002/phar.1456.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blockers vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288(23):2981-97. doi: 10.1001/jama.288.23.2981.
- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT01647932, Safety and Efficacy of the Combination of Loop with Thiazide-type Diuretics in Patients with Decompensated Heart Failure (CLOROTIC); 2012 July 24 [cited 2021 June 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01647932>.
- Piardi D, Butzke M, Mazzuca AC, Gomes B, Alves S, Kotzian B, et al. Effect of adding hydrochlorothiazide to usual treatment of patients with acute decompensated heart failure: a randomized clinical trial. 1-14. The Brazilian Clinical Trials Registry (ReBEC), a publically accessible primary register that participates in the World Health Organization International Clinical Trial Registry Platform; number RBR-5qkn8h. Registered in 23/07/2019 (retrospectively), <http://www.ensaioclinicos.gov.br/rg/RBR5qkn8h/>. doi: 10.21203/rs.3.rs-150836/v1.
- Rossi GP. Arginine vasopressin receptor antagonists for heart failure: a winter climbing to the Everest's tip? *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(22):2160-2. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.020.
- Miyazaki T, Fujiki H, Yamamura Y, Nakamura S, Mori T. Tolvaptan, an orally active vasopressin V(2)-receptor antagonist - pharmacology and clinical trials. *Cardiovasc Drug Rev.* 2007;25(1):1-13. doi: 10.1111/j.1527-3466.2007.00001.x.
- Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams KF Jr, Elkayam U, Barbagelata A, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(16):1963-71. doi: 10.1001/jama.291.16.1963.
- Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized

Artigo de Revisão

- for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. *JAMA*. 2007;297(12):1319-31. doi: 10.1001/jama.297.12.1319.
35. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST clinical status trials. *JAMA*. 2007;297(12):1332-43. doi: 10.1001/jama.297.12.1332.
36. Shirakabe A, Hata N, Yamamoto M, Kobayashi N, Shinada T, Tomita K, et al. Immediate administration of tolvaptan prevents the exacerbation of acute kidney injury and improves the mid-term prognosis of patients with severely decompensated acute heart failure. *Circ J*. 2014;78(4):911-21. doi: 10.1253/circj.cj-13-1255.
37. Matsue Y, Suzuki M, Torii S, Yamaguchi S, Fukamizu S, Ono Y, et al. Clinical effectiveness of tolvaptan in patients with acute heart failure and renal dysfunction. *J Card Fail*. 2016;22(6):423-32. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.02.007.
38. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, et al. Efficacy and safety of tolvaptan in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1399-1406. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.004.
39. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, Dhingra R, Mody FV, Eisen H, et al. Short-term effects of tolvaptan in patients with acute heart failure and volume overload. *J Am Coll Cardiol*. 2016;69(11):1409-19. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.035.
40. Inomata T, Ikeda Y, Kida K, Shibagaki Y, Sato N, Kumagai Y, et al. Effects of additive tolvaptan vs. increased furosemide on heart failure with diuretic resistance and renal impairment - results from the K-STAR study. *Circ J*. 2017;82(1):159-67. doi: 10.1253/circj.cj-17-0179.
41. Reichert S, Ignaszewski A. Molecular and physiological effects of nesiritide. *Can J Cardiol*. 2008;24 Suppl B:15-8. doi: 10.1016/s0828-282x(08)71024-9.
42. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287(12):1531-40. doi: 10.1001/jama.287.12.1531.
43. Yancy CW, Krum H, Massie BM, Silver MA, Stevenson LW, Cheng M, et al. Safety and efficacy of outpatient nesiritide in patients with advanced heart failure: results of the Second Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide (FUSION II) trial. *Circ Heart Fail*. 2008;1(1):9-16. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.767483.
44. Hauptman PJ, Schnitzler MA, Swindle J, Burroughs TE. Use of nesiritide before and after publications suggesting drug-related risks in patients with acute decompensated heart failure. *JAMA*. 2006;296(15):1877-84. doi: 10.1001/jama.296.15.1877.
45. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365(1):32-43. doi: 10.1056/NEJMoa1100171.
46. Ter Maaten JM, Dunning AM, Valente MA, Damman K, Ezekowitz JA, Califf RM, et al. Diuretic response in acute heart failure-an analysis from ASCEND-HF. *Am Heart J*. 2015;170(2):313-21. doi: 10.1016/j.ahj.2015.05.003.
47. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA*. 2013;310(23):2533-43. doi: 10.1001/jama.2013.282190.
48. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
49. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309-21. doi: 10.1056/NEJMoa030207.
50. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
51. Ferreira JP, Santos M, Almeida S, Marques I, Bettencourt P, Carvalho H. Mineralocorticoid receptor antagonism in acutely decompensated chronic heart failure. *Eur J Intern Med*. 2014;25(1):67-72. doi: 10.1016/j.ejim.2013.08.711.
52. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA, et al. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure: The ATHENA-HF randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(9):950-8. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2198.
53. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
54. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(3):337-41. doi: 10.1002/ehf.1402.
55. Ter Maaten JM. Unravelling the effect of sacubitril/valsartan on loop diuretic dosing. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(3):342-4. doi: 10.1002/ehf.1410.
56. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019;380(6):539-48. doi: 10.1056/NEJMoa1812851.
57. Beck-da-Silva L, Rohde LE. The diuretic effect of Sacubitril/Valsartan might be clinically relevant. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(6):791-2. doi: 10.5935/abc.20190080.
58. Verbrugge FH, Martens P, Mullens W. SGLT-2 inhibitors in heart failure: implications for the kidneys. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(4):331-7. doi: 10.1007/s11897-017-0345-9.
59. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation*. 2017;136(17):1643-58. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012.
60. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31-9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
61. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
62. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2099. doi: 10.1056/NEJMc1712572.
63. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, Zeeuw D, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS program. *Circulation*. 2018;138(5):458-68. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222.
64. Takeuchi T, Dohi K, Omori T, Moriaki K, Sato Y, Nakamori S, et al. Diuretic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Int J Cardiol*. 2015;201:1-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.072.
65. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
66. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.

67. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117-28. doi: 10.1056/NEJMoa2030183.
68. Costanzo MR. Hypertonic saline: the genesis of the exodus of fluid in heart failure? *JACC Heart Fail*. 2020;8(3):209-11. doi: 10.1016/j.jchf.2019.11.010.
69. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Amato P, Cardinale A, Follone G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2000;2(3):305-13. doi: 10.1016/s1388-9842(00)00094-5.
70. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J*. 2003;145(3):459-66. doi: 10.1067/mhj.2003.166.
71. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Fornaciari E, Di Gaudio F, Fasullo S, et al. Changes in brain natriuretic peptide levels and bioelectrical impedance measurements after treatment with high-dose furosemide and hypertonic saline solution versus high-dose furosemide alone in refractory congestive heart failure: a double-blind study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(12):1997-2003. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.059.
72. Paterna S, Fasullo S, Parrinello G, Cannizzaro S, Basile I, Vitrano G, et al. Short-term effects of hypertonic saline solution in acute heart failure and long-term effects of a moderate sodium restriction in patients with compensated heart failure with New York Heart Association class III (Class C) (SMAC-HF Study). *Am J Med Sci*. 2011;342(1):27-37. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31820f10ad.
73. Issa VS, Andrade L, Ayub-Ferreira SM, Bacal F, Bragança AC, Guimarães GV, et al. Hypertonic saline solution for prevention of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;167(1):34-40. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.087.
74. De Vecchis R, Esposito C, Ariano C, Cantatrione S. Hypertonic saline plus i.v. furosemide improve renal safety profile and clinical outcomes in acute decompensated heart failure: a meta-analysis of the literature. *Herz*. 2015;40(3):423-35. doi: 10.1007/s00059-013-4041-6.
75. Gandhi S, Mosleh W, Myers RB. Hypertonic saline with furosemide for the treatment of acute congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173(2):139-45. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.020.
76. DiNicolantonio JJ, Di Pasquale P, Taylor RS, Hackam DG. Low sodium versus normal sodium diets in systolic heart failure: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2013;99(11):820. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302337.
77. Griffin M, Soufer A, Goljo E, Colna M, Rao VS, Jeon S, et al. Real world use of hypertonic saline in refractory acute decompensated heart failure: a U.S. Center's Experience. *JACC Heart Fail*. 2020;8(3):199-208. doi: 10.1016/j.jchf.2019.10.012.
78. Gandhi S, Mosleh W, Myers RB. Hypertonic saline with furosemide for the treatment of acute congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173(2):139-45. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.020.
79. Beck-da-Silva L, Piardi DS. O papel da restrição de sal e água no tratamento da insuficiência cardíaca. In: Zimmerman LI, Dutra O. PROCARDIOL: Programa de Atualização em Cardiologia - Ciclo 12. Porto Alegre: Artmed; 2018. p. 9-27.
80. Aliti GB, Rabelo ER, Clausell N, Rohde LE, Biolo A, Beck-da-Silva L. Aggressive fluid and sodium restriction in acute decompensated heart failure: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2013;173(12):1058-64. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.552.
81. Holst M, Strömberg A, Lindholm M, Willenheimer R. Liberal versus restricted fluid prescription in stabilised patients with chronic heart failure: result of a randomised cross-over study of the effects on health-related quality of life, physical capacity, thirst and morbidity. *Scand Cardiovasc J*. 2008;42(5):316-22. doi: 10.1080/14017430802071200.
82. Travers B, O'Loughlin C, Murphy NF, Ryder M, Conlon C, Ledwidge M, et al. Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. *J Card Fail*. 2007;13(2):128-32. doi: 10.1016/j.cardfail.2006.10.012.



O Desafio do Diagnóstico da ICfEp no Brasil

The Challenge of HFpEF Diagnosis in Brazil

Luiz Cláudio Danzmann,^{1,2} Evgeny Belyavskiy,^{3,4} Antônio José Lagoeiro Jorge,⁵ Evandro Tinoco Mesquita,⁵ Marco Antonio Rodrigues Torres⁶

Universidade Luterana do Brasil (ULBRA),¹ Canoas, RS - Brasil

Hospital São Lucas da PUC-RS,² Porto Alegre, RS - Brasil

Department of Internal Medicine and Cardiology, Campus Virchow-Klinikum Charité,³ Universitätsmedizin Berlin - Alemanha

German Center for Cardiovascular Research (DZHK),⁴ partner site Berlin - Alemanha

Universidade Federal Fluminense (UFF),⁵ Niterói, RJ - Brasil

Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),⁶ Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICfEp) é altamente prevalente no Brasil e em todo o mundo. Entretanto, os critérios diagnósticos recente são complexos e de difícil aplicação no sistema de saúde brasileiro. Esta revisão propõe a adaptação dos critérios diagnósticos modernos para as necessidades de cada paciente, da atenção primária à mais complexa, utilizando um sistema de três etapas de complexidade e salientando a importância da investigação da etiologia específica da doença.

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICfEp) ainda é um grande problema de saúde pública em todo o mundo e também no Brasil.¹ O reconhecimento e o diagnóstico dessa síndrome continuam sendo um desafio, devido à sua complexidade fisiopatológica e à sua diversidade fenotípica.

As evidências científicas atuais sobre a etiopatogênese forneceram recomendações diagnósticas mais precisas, mas requerem avaliações ecocardiográficas abrangentes.^{2,3} Uma recomendação recentemente publicada pela Associação de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Europeia de Cardiologia (*Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*, HFA-ESC) trouxe um panorama abrangente e um algoritmo para o diagnóstico da ICfEp.⁴

Existem quatro elementos básicos para o diagnóstico da ICfEp:

- 1) Reconhecimento dos sinais e sintomas típicos (por exemplo, dispneia, fadiga, diminuição da tolerância ao exercício e sinais de congestão) e comorbidades relacionadas à IC;⁵
- 2) Função do ventrículo esquerdo (VE) preservada, isto é, fração de ejeção do VE (FEVE) $\geq$ 50%;

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Volume Sistólico; Diagnóstico por Imagem; Dispneia; Ecocardiografia/métodos; Fadiga; Rigidez Vascular; Comorbidades.

Correspondência: Luiz Cláudio Danzmann •

Rua Visconde do Herval, 472/903. CEP 90130-150, Porto Alegre, RS – Brasil
E-mail: luiz.danzmann@ulbra.br

Artigo recebido em 28/04/2021, revisado em 10/05/2021, aceito em 01/06/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210011>

3) Remodelamento do átrio esquerdo e do VE;

4) Evidência direta ou indireta de pressão de enchimento do VE elevada.

Diagnóstico baseado em três etapas

Em um artigo recentemente publicado,⁶ propôs uma compilação dos critérios das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), da Clínica Mayo e da HFA-ESC adaptados para o sistema de saúde nacional. Recomenda-se uma abordagem em três níveis de complexidade, adaptando-se o uso de recursos desde a atenção primária (etapa 1) até os centros de saúde de alta complexidade (etapas 2 e 3) (Figura 1).

Etapa 1: Abordagem clínica pré-teste

- Anamnese: identificação de sinais e sintomas que offer a possibilidade de IC;
- Comorbidades: diagnóstico de características clínicas e morbididades importantes associadas ao risco de ICfEp, tais como idade $>$ 60 anos, sexo feminino, obesidade, hipertensão, diabetes, doença cardíaca isquêmica e fibrilação atrial.
- Comorbidades agonistas ou concorrentes da IC: agonistas à diminuição da capacidade funcional, ou que representam diagnósticos diferenciais, tais como anemia, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, fibrose pulmonar, doença arterial periférica, sarcopenia, doenças da tireoide, nefropatias e desequilíbrio eletrolítico.
- Testes básicos: hemograma, creatinina, ureia, glicemia, perfil lipídico, eletrocardiograma (ECG) e radiografia do tórax.
- Peptídeos natriuréticos (*natriuretic peptides*, NPs): têm um papel consolidado no diagnóstico da IC. Em pacientes com fibrilação atrial, os valores séricos dos NP podem aumentar de 3 a 3,5 vezes, mas, em pacientes obesos, esses valores podem apresentar uma diminuição significativa. São aceitos os seguintes pontos de corte: peptídeo natriurético do tipo B (*B-type natriuretic peptide*, BNP) $\leq$ 35 pg/mL e/ou N-terminal-pro-BNP (NT-proBNP) $\leq$ 125 pg/mL tornam o diagnóstico de ICfEp menos provável.³

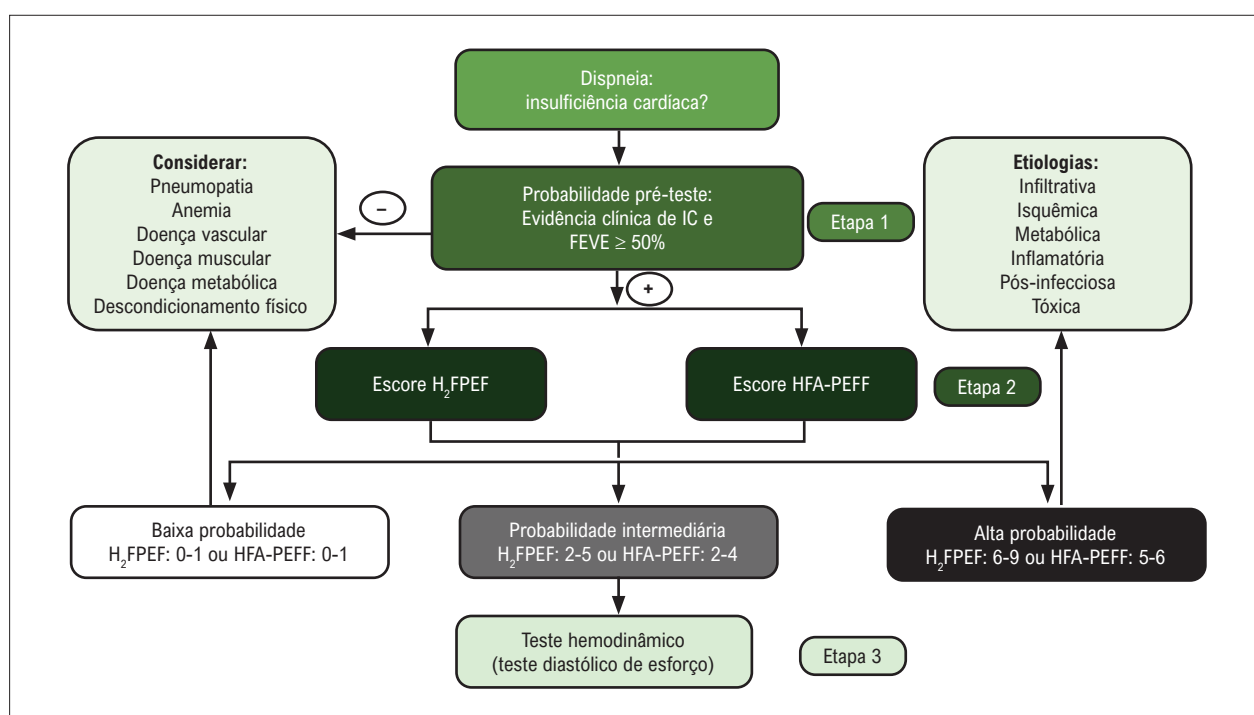


Figura 1 – Algoritmo diagnóstico para ICFeP. IC: insuficiência cardíaca; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

- Testes cardíacos não invasivos: ECG, ecocardiograma (ECO) para estimar a FEVE e, em caso de suspeita de isquemia miocárdica, testes provocativos como o teste de esteira.
- Testes de capacidade funcional: o teste de caminhada de 6 minutos, testes cardiopulmonares, e espirometria oferecem informações práticas sobre a capacidade funcional. Indicadores ergoespirométricos são o padrão ouro para a capacidade funcional, mas raramente estão disponíveis foram de unidades de saúde de alta complexidade.

Nessa etapa, se os índices clínicos, os biomarcadores e os achados ecocardiográficos estiverem claramente alterados, deve-se confirmar a ICFeP; entretanto, ECG de repouso normal e níveis séricos de NPs normais tornam o diagnóstico de ICFeP menos provável, embora níveis normais de NPs não excluam ICFeP.

Etapa 2 - Pontuações confirmatórias.

Se ainda houver dúvida sobre o diagnóstico da síndrome, a próxima proposta é confirmá-lo com sistemas de pontuação. Os escores H₂FPEF e HFA-PEFF foram recentemente elaborados para estabelecer o provável diagnóstico de ICFeP.^{4,5} Eles foram validados em coortes retrospectivas e demonstraram uma elevada precisão diagnóstica.^{5,7} Esses escores são oferecidos em paralelo, dependendo da sua disponibilidade. O escore H₂FPEF foi derivado de variáveis clínicas e ecocardiográficas independentemente associadas ao diagnóstico invasivo de ICFeP em uma coorte populacional. Cada critério gera uma pontuação que estimará a probabilidade de diagnóstico da síndrome (Figura 2).

O outro escore disponível, o HFA-PEFF, é composto por parâmetros morfológicos e funcionais, derivados de ECO abrangente, além de níveis séricos de NPs. Um modelo com critérios maiores e menores é utilizado para pontuar e estimar a probabilidade diagnóstica (Figura 3).

Nessa estratégia, utilizando qualquer um dos dois escores, ICFeP pode ser descartada em pacientes com escores baixos (0 ou 1) e confirmada com escores elevados (H₂FPEF ≥ 6 ou HFA-PEFF ≥ 5). Por outro lado, em pacientes com escores intermediários (H₂FPEF 2-5 ou HFA-PEFF 2-4), é necessária a realização de um teste invasivo ou de um teste de exercício hemodinâmico (Figura 1).

Etapa 3: Teste diastólico de esforço ou investigação invasiva

Deve-se acrescentar o teste de esforço diastólico à abordagem precedente da ICFeP se as medições da função diastólica em repouso forem inconclusivas, como quando o escore H₂FPEF somar 2-5 pontos e o escore HFA-PEFF somar 2-4 pontos, respectivamente. O ECO de esforço é capaz de analisar a diástole, além da função sistólica, com base na razão E/e', que estima a pressão de enchimento do VE mais a velocidade de regurgitação da valva tricúspide (VRT), permitindo assim estimar a pressão sistólica da artéria pulmonar.

De acordo com o consenso da HFA-PEFF,⁴ acrescenta-se uma pontuação adicional àquela obtida na etapa 2 (2 pontos se a razão E/e' for ≥ 15; 3 pontos se a razão E/e' for ≥ 15 e a VR T > 3,4 m/s). Se a soma final for ≥ 5, atende-se aos critérios de diagnóstico para ICFeP. O ECO diastólico de esforço é positivo para o diagnóstico se o pico da razão E/e' for ≥ 15, com ou sem pico de VRT ≥ 3,4 m/s.

Comunicação Breve

Indicador do escore	Variável clínica	Características	Pontos
H ₂	<i>Heavy</i> (pesado)	IMC > 30 kg/m ²	2
	<i>Hypertension</i> (hipertensão)	2 ou mais medicamentos anti-hipertensivos	1
F	<i>Atrial fibrillation</i> (fibrilação atrial)	Paroxística ou persistente	3
P	<i>Pulmonary hypertension</i> (hipertensão pulmonar)	PSAP > 35 mmHg (mensurada em ECO Doppler)	1
E	<i>Elderly</i> (idoso)	Idade > 60 anos	1
F	<i>Filling pressures</i> (pressão de enchimento)	Razão E/e' > 9 (mensurada em ECO Doppler)	1

Figura 2 – Escore H₂FPEF. IMC: índice de massa corporal; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; ECO: ecocardiograma; E/e': índice de estimativa da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo.

Ref. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861-870.

	Domínio	Critério maiores (2 pontos)	Critério menores (1 ponto)
E s c o r e	Funcional	e' septal < 7 ou e' lateral < 10 ou E/e' > 15 ou VRT > 2,8 m/s (PSAP > 35 mmHg)	E/e': 9-14 ou GLS < 16%
H F A	Morfológico	IVAE > 34 mL/m ² ou IMVE > 149/122 g/m ² (H/M) e ERP > 0,42	IVAE: 29-34 mL/m ² ou IMVE > 115/95 g/m ² (H/M) ou ERP > 0,42 ou Espessura da parede do ventrículo esquerdo ≥ 12 mm
P E F	Biomarcador (ritmo sinusal)	BNP > 80 pg/mL ou NT-proBNP > 220 pg/mL	BNP: 35-80 pg/mL ou NT-proBNP: 125 - 220 pg/mL
	Biomarcador (fibrilação atrial)	BNP > 240 pg/mL ou NT-proBNP > 660 pg/mL	BNP: 105-240 pg/mL ou NT-proBNP: 365 - 660 pg/mL

Figura 3 – Escore HFA-PEFF. VRT: velocidade de regurgitação da valva tricúspide; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; IVAE: índice do volume do átrio esquerdo; IMVE: índice da massa do ventrículo esquerdo; H: homens / M: mulheres; ERP: espessura relativa da parede; BNP: peptídeo natriurético do tipo B (B-type natriuretic peptide); NT-proBNP: N-terminal pro-BNP; GLS: tensão longitudinal global (global longitudinal strain); e': velocidade de deslocamento diastólica precoce.

Ref. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):391-412.

Se o ECO diastólico de esforço não fornecer a confirmação, é indicada a mensuração invasiva da pressão propulsora capilar pulmonar em repouso ou durante ECO de esforço. A estratégia invasiva, embora mais onerosa e menos disponível, ainda é o padrão ouro para o diagnóstico.

Investigação etiológica

Uma vez confirmado o diagnóstico, deve-se focar a investigação sistemática da etiologia, a qual pode ser dividida em primária e secundária.⁶ A forma primária combina características metabólicas e hemodinâmicas comuns, tais como obesidade, diabetes e hipertensão. A segunda, que é

menos comum, apresenta etiologias específicas, tais como isquêmicas, infiltrativas, restritivas, inflamatórias, infecciosas, tóxicas ou genéticas, e deve ser investigada ativamente. Condições que mimetizam a ICFeP apresentam indícios diagnósticos que auxiliam na identificação precoce de fenocópias, incluindo pericardite constrictiva, cardiopatia valvular primária ou síndrome de alto débito, as quais não podem ser consideradas como a síndrome da ICFeP, pois esta pode determinar diferentes desfechos clínicos; portanto, um diagnóstico definitivo é necessário. O maior desafio é adaptar a estratégia diagnóstica para cada sistema de saúde sem tirar o foco das melhores práticas da medicina baseada em evidências.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Danzmann LC, Belyavskiy E, Jorge AJL, Mesquita ET, Torres MAR; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Danzmann LC, Jorge AJL, Mesquita ET; Análise estatística e Obtenção de financiamento: Danzmann LC.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Jorge AL, Rosa ML, Martins WA, Correia DM, Fernandes LC, Costa JA, et al. The Prevalence of Stages of Heart Failure in Primary Care: A Population-Based Study. *J Card Fail*. 2016 Feb;22(2):153-7.
2. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca, Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Sep;111(3):436-539. Portuguese. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2019 Jan;112(1):116.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975.
4. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019 Oct 21;40(40):3297-317.
5. Reddy YN, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018; 138(9):861-70.
6. Silva MM, Rocha R, Brito FS, Jorge AJ, Issa VS, Danzmann LC. Emerging Topics in Heart Failure: Heart Failure With Preserved and Mid-Range Ejection Fraction. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Nov;115(5):949-52.
7. Aizpurua AB, Wijk SS, Rocca HP, Henkens M, Heymans S, Nelson L, et al. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020 Mar;22(3):413-21.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Atuação Multidisciplinar na Assistência de Pacientes com Insuficiência Cardíaca em Meio à Pandemia: Lições Aprendidas

Lessons Learned by a Multidisciplinary Heart Failure Clinic In The Midst Of A Pandemic

Jefferson Luís Vieira,¹ Maria Gyslane Vasconcelos Sobral,¹ Raquel Sampaio Florêncio,¹ Viviane Moreira Alves,¹ Glauber Gean Vasconcelos,¹ Germana Porto Linhares Almeida,¹ Laura Leite da Escóssia Marinho,¹ Juliana Rolim Fernandes,¹ Juan Alberto Cosquillo Mejia,¹ João David de Souza Neto¹

Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart,¹ Fortaleza, CE - Brasil

Resumo

Além das mortes causadas pela COVID-19, diversos países observaram também um aumento no número total de mortes por doenças cardiovasculares durante a pandemia em comparação com o mesmo período dos anos anteriores. A presença de insuficiência cardíaca (IC) no contexto da COVID-19 identifica um subgrupo de manejo complexo e pode representar tanto um fator de risco para pior evolução infecciosa quanto uma complicação cardiovascular grave causada pelo vírus SARS-CoV-2. O doente com IC avançada necessita de seguimento médico e multidisciplinar periódico e rigoroso, idealmente realizado através de visitas presenciais. No entanto, diante do redimensionamento no quadro de profissionais e das medidas de isolamento e distanciamento social, as estratégias de telemedicina se fortaleceram como importantes aliadas no manejo de pacientes com IC. No presente documento, relatamos a breve experiência da unidade de IC avançada e transplante cardíaco do Hospital de Messejana, referência no combate à COVID-19 no Ceará, com o monitoramento prioritariamente remoto em detrimento da consulta presencial entre março e julho de 2020.

Artigo

Um ano após a notificação do primeiro caso da doença do novo coronavírus (COVID-19) no Brasil, em 26 de fevereiro de 2020, já contamos com o alarmante registro de 10.517.232 casos e quase 255 mil óbitos no país.¹ Além das mortes causadas pela COVID-19, diversos países observaram também um aumento no número total de mortes por doenças cardiovasculares durante a pandemia em comparação com o mesmo período dos anos anteriores. De acordo com um estudo recente realizado por pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, do Hospital Alberto Urquiza Wanderley e da Sociedade Brasileira de Cardiologia, o número de mortes por doenças cardiovasculares no Brasil aumentou até 132% durante a pandemia.²

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Telemedicina; Coronavírus.

Correspondência: Jefferson Luís Vieira •

Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart - Avenida Frei Cirilo, 3480.

CEP - 60846-285, Messejana, Fortaleza, CE - Brasil

E-mail: jefvieira@yahoo.com.br

Artigo recebido em 28/04/2021, revisado em 19/05/2021, aceito em 18/06/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210012>

Aproximadamente 20 a 30% dos pacientes hospitalizados por COVID-19 apresentam alguma forma de injúria miocárdica, evidenciada pela elevação nas concentrações de troponina.³ Esse grupo de indivíduos apresenta pior prognóstico, mesmo após ajuste para fatores de risco relevantes e gravidade da doença. Etiologias importantes de injúria miocárdica na COVID-19 incluem infarto do miocárdio, cardiomiopatia de estresse, miocardite e lesão direta pelo coronavírus 2 causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), além de condições não cardíacas como embolia pulmonar e sepse.⁴ A presença de insuficiência cardíaca (IC) nesse contexto identifica um subgrupo de manejo complexo e pode representar tanto um fator de risco para pior evolução infecciosa quanto uma complicação cardiovascular grave causada pelo SARS-CoV-2.⁵

No campo do transplante de coração, também há evidência de pior prognóstico da COVID-19 em indivíduos transplantados,⁶ embora essa diferença não tenha sido observada em uma pequena série de casos nacional.⁷ Ainda que a Comissão de Infecção em Transplantes da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (COINT/ABTO) autorize o uso de todas as vacinas aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em transplantados de órgãos sólidos, não dispomos de dados sobre a eficácia das vacinas nessa população, visto que indivíduos imunocomprometidos foram excluídos dos ensaios clínicos existentes.

De acordo com as recomendações da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda, o doente com IC avançada necessita de acompanhamento médico e multidisciplinar periódico e rigoroso, idealmente realizado através de educação presencial, com reforços, entrega de material escrito e seguimento regular.⁸ No entanto, diante das medidas de isolamento e distanciamento social determinadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), as estratégias de telemedicina, incluindo telemonitorização e consultas virtuais, vêm se fortalecendo como importante aliadas no manejo da IC.^{9,10} Além de reduzirem os riscos de exposição desnecessária ao vírus, esses programas auxiliam em orientações preventivas, identificação de pacientes sob risco de descompensação, difusão de informações acuradas através de plataformas de ensino e acesso à opinião de especialistas em locais remotos.

Desde o início da pandemia, o Hospital de Messejana tornou-se um dos centros de referência no enfrentamento à pandemia da COVID-19 no estado do Ceará. O aumento na taxa de internações por COVID-19 ao longo de 2020 foi associado ao redimensionamento de leitos direcionados

exclusivamente para pacientes com a infecção e também ao surgimento de novas atribuições aos profissionais de saúde. Normalmente, nosso serviço de IC avançada e transplante cardíaco conta com uma equipe composta por seis cardiologistas, seis cirurgiões e seis enfermeiras, além da equipe multidisciplinar que inclui psicóloga, assistente social, nutricionista e fisioterapeutas dedicados(as) exclusivamente aos cuidados de pacientes com IC e transplante cardíaco. Devido ao redimensionamento de leitos e do quadro de profissionais para o cuidado de pacientes com COVID-19, adotamos o acompanhamento prioritariamente remoto via contato telefônico para os pacientes com IC e transplantados entre os dias 26 de março e 03 de julho de 2020. Esse seguimento ocorreu de segunda a sexta-feira, no horário de 7 a 13 horas, tendo sido realizado por duas das seis enfermeiras que se revezavam em turnos. Nesse período, nossas enfermeiras realizaram o seguimento de 361 pacientes com IC e 143 transplantados. Para fins de comparação, nesse mesmo período de 2019, havíamos atendido 972 pacientes, com uma média de 322 ± 29 pacientes por mês ao longo do ano. Durante as ligações, os pacientes foram questionados a respeito de seu estado clínico e da adesão terapêutica, além de receberem orientações sobre medidas não farmacológicas como restrição hídrica e salina, dieta, horário das medicações, entre outros. Caso algum sinal de descompensação fosse identificado, a equipe médica era, então, consultada para que as devidas medidas fossem tomadas. Todos os pacientes foram encorajados a entrar em contato telefônico com o ambulatório caso surgisse alguma dúvida ou tivessem algum sintoma novo.

Durante o seguimento remoto, observamos uma redução na proporção de internações de pacientes em acompanhamento ambulatorial por IC, de 24% em 2019 para 12% em 2020. Por outro lado, houve um aumento relativo de 10 para 20% na taxa de hospitalização de pacientes transplantados em acompanhamento ambulatorial no mesmo período. Esse achado pode ser explicado pelo grande número de procedimentos pelos quais transplantados recentes têm que se submeter nos primeiros meses e anos após o transplante, incluindo biópsias endomiocárdicas e terapias imunossupressivas de resgate, que dificilmente podem ser realizados fora do ambiente hospitalar. Não observamos diferença no percentual de óbitos entre os registros de 2019 e de 2020; entretanto, ao analisarmos exclusivamente os indivíduos que foram hospitalizados, encontramos 2,6 vezes mais óbitos em 2020, especialmente entre os pacientes com IC, que tiveram um aumento de 4 para 19% entre 2019 e 2020. Entendemos que esse aumento de mortalidade entre os pacientes hospitalizados possa ser explicado pela priorização de indivíduos com doença mais grave para internação e, portanto, de pior prognóstico.

Embora o acompanhamento telefônico já faça parte da rotina assistencial e de pesquisa da maioria das unidades de IC do país há muito tempo, essa é a primeira vez em mais de 20 anos que a nossa equipe multidisciplinar recorreu prioritariamente ao monitoramento remoto em detrimento à consulta presencial. Acreditamos que os

benefícios do telemonitoramento não possam ser julgados somente por seu impacto sobre mortalidade e morbidade, mas que também devam ter como objetivo a melhoria no acompanhamento de medidas não farmacológicas, que envolvem realização de atividade física, redução de peso e regulação da ingestão hídrica e salina. Naturalmente, ainda existem muitas barreiras técnicas para a implementação de outros serviços de telemedicina no Ceará, incluindo capacidade adequada de acesso à internet (tanto do provedor quanto do paciente), capacidade cognitiva dos pacientes para lidar com os aplicativos apropriados, capacidade de memória e qualidade da imagem de dispositivos mais antigos etc.

De qualquer forma, apesar da gravidade do contexto atual, as perspectivas em relação à telemedicina no país são positivas, tendo se tornado uma ferramenta crítica no enfrentamento à pandemia e na potencialização do alcance dos serviços de saúde. Vale ressaltar, no entanto, que a atividade da telemedicina no Brasil foi sancionada através da Lei de nº 13.989/20 de forma excepcional e com validade somente enquanto durar a pandemia.^{9,11} Contudo, considerando os resultados favoráveis no Brasil e no mundo, acreditamos que a regulamentação definitiva da telemedicina é apenas uma questão de tempo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Vieira JL, Mejia JAC, Souza Neto JD; Obtenção de dados: Vieira JL, Sobral MGV, Florêncio RS, Alves VM; Vasconcelos GG, Almeida GPL, Marinho LLE, Fernandes JR, Souza Neto JD; Análise e interpretação dos dados: Vieira JL, Sobral MGV, Florêncio RS; Redação do manuscrito: Vieira JL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Vieira JL, Alves VM, Vasconcelos GG, Almeida GPL, Marinho LLE, Fernandes JR, Mejia JAC, Souza Neto JD.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. worldometers.info [Internet]. Delaware: Worldometers.info; 2021 [cited 2021 Feb 27]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
2. Brant LCC, Nascimento BR, Teixeira RA, Lopes MACQ, Malta DC, Oliveira GMM, et al. Excess of Cardiovascular Deaths During the COVID-19 Pandemic in Brazilian Capital Cities. *Heart*. 2020;106(24):1898-905. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317663.
3. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized with COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):533-46. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.007.
4. Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1244-58. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.068.
5. Goldraich LA, Silvestre OM, Gomes E, Biselli B, Montera MW. Emerging Topics in Heart Failure: COVID-19 and Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):942-4. doi: 10.36660/abc.20201081.
6. Aslam S, Danziger-Isakov L, Luong ML, Husain S, Silveira FP, Grossi P, et al. Guidance from the International Society of Heart and Lung Transplantation regarding the SARS CoV-2 pandemic [Internet]. Addison: International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT); 2021 [cited 2021 Feb 6]. https://ishlt.org/ishlt/media/documents/SARS-CoV-2_Guidance-for-Cardiothoracic-Transplant-and-VAD-center.pdf.
7. Soriano RVM, Rossi Neto JM, Finger MA, Santos CC. Covid-19 in Heart Transplant Recipients in São Paulo: A Case Series. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(2 Suppl 1):1-3. doi: 10.36660/abc.20200722.
8. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
9. Garcia MVF, Garcia MAF. Telemedicine, Legal Certainty, and COVID-19: Where are we? *J Bras Pneumol*. 2020;46(4):e20200363. doi: 10.36416/1806-3756/e20200363.
10. Freitas AF Jr, Silveira FS, Conceição-Souza GE, Canesin MF, Schwartzmann PV, Bernardes-Pereira S, et al. Emerging Topics in Heart Failure: The Future of Heart Failure: Telemonitoring, Wearables, artificial Intelligence and learning in the Post-Pandemic Era. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(6):1190-2. doi: 10.36660/abc.20201127.
11. Brasil. Lei nº 13.989, de 15 de abril de 2020. Dispõe sobre o uso da telemedicina durante a crise causada pelo coronavírus (SARS-CoV-2) [Internet]. Brasília, DF, Diário Oficial da União, 2020 Apr 16 [cited 2021 Feb 27]. Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/lei-n-13.989-de-15-de-abril-de-2020-252726328>.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Insuficiência Cardíaca por Drenagem Anômala de Veias Pulmonares Associada a Comunicação Interatrial

Heart Failure Due to Anomalous Pulmonary Vein Connection Associated with Atrial Septal Defect

Marcelly Gimenes Bonatto,¹ Ana Karyn Ehrenfried de Freitas,¹ Letícia dos Santos de Oliveira Rocha,² Claudinei Collatusso,¹ Rafael de Almeida Torres,³ Gustavo Gavazzoni Blume,⁴ Lídia Zytynski Moura⁴

Hospital Santa Casa de Curitiba,¹ Curitiba, PR - Brasil

Hospital Pequeno Príncipe,² Curitiba, PR - Brasil

Hospital Marcelino Champagnat,³ Curitiba, PR - Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Paraná,⁴ Curitiba, PR - Brasil

Introdução

A drenagem anômala de veias pulmonares (DAVP) é uma doença rara, correspondendo a cerca de 1 a 3% das cardiopatias congênitas.¹ Pode existir na forma total, em que todas as veias pulmonares (VP) estão envolvidas, ou parcial, na qual somente algumas VP drenam de modo anômalo para uma ou mais veias sistêmicas ou diretamente para o átrio direito (AD).^{1,2} Essa condição ocorre isoladamente ou em associação a um defeito do septo interatrial, mais frequentemente a comunicação interatrial (CIA) do tipo seio venoso (responsável por cerca de 5% de todos os casos de CIA).³

Pacientes com essa condição podem permanecer assintomáticos até a fase adulta. Entretanto, à medida que há sobrecarga das câmaras direitas, podem ocorrer sintomas, especialmente diminuição da capacidade funcional e dispnéia progressiva, além do desenvolvimento de hipertensão pulmonar (HP) e disfunção ventricular, sendo esse o cenário mais grave da doença.³ Reconhecer esses sintomas e estabelecer o diagnóstico e tratamento de modo precoce é fundamental para evitar a progressão da doença e suas implicações prognósticas.

Apresentamos um caso de insuficiência cardíaca (IC) por drenagem anômala parcial de veias pulmonares (DAPVP) associada a CIA com remodelamento reverso após correção cirúrgica em idade adulta.

Caso clínico

O paciente era um homem de 36 anos, previamente hígido, encaminhado ao pronto atendimento por quadro de dispnéia com início há cerca de 15 dias com piora progressiva, evoluindo para dispnéia ao repouso, associada a edema de membros

inferiores (MMII) e ortopneia. Na admissão, apresentava-se taquidispneico, com pressão arterial 100x60 mmHg, frequência cardíaca 96 bpm, frequência respiratória 26 irpm, saturação 93% com cateter de oxigênio 4 L/min. Ao exame, constatou-se presença de ingurgitamento jugular patológico e refluxo hepatojugular. Na ausculta pulmonar, crepitações até terço médio bilateral. Além disso, foram observados ictus propulsivo e ventrículo direito (VD) palpável na manobra de mão em garra com sopro sistólico 3+/6+ mais evidente em região paraesternal esquerda (foco aórtico acessório) com irradiação para todo precórdio, bulhas rítmicas com hiperfonese de B2. Abdome com fígado doloroso e palpável 4 cm abaixo do rebordo costal direito, ruídos hidroaéreos presentes e sem sinais peritoneais. Por fim, foi constatado edema de MMII 3+/4+.

A radiografia de tórax demonstrou cardiomegalia importante, com elevação do ictus e aumento do tronco da artéria pulmonar (TP), aumento do hilo pulmonar e alteração da trama vascular, sugestivo de congestão (Figura 1A). O eletrocardiograma apresentava-se com ritmo sinusal, com eixo desviado para direita, bloqueio de ramo direito, sinais de sobrecarga biventricular e de átrio direito (AD) (Figura 1B). Os exames laboratoriais não apresentaram alterações relevantes.

Foi realizado ecocardiograma transtorácico que demonstrou HP (pressão sistólica da artéria pulmonar [PSAP] de 85 mmHg), dilatação importante das câmaras direitas com disfunção de VD, disfunção sistólica de ventrículo esquerdo (VE) e diastólica grau 2, insuficiência pulmonar moderada e tricúspide importante (Tabela 1). Esses achados foram confirmados pelo ecocardiograma transesofágico, que apresentou ainda presença de ampla CIA do tipo seio venoso, medindo 38 mm no seu maior diâmetro.

Foi solicitada angiotomografia de tórax para investigação de possíveis causas de HP, e o resultado demonstrou cardiomegalia às custas de câmaras direitas, negativa para tromboembolismo pulmonar, porém com sinais de hipertensão arterial pulmonar (dilatação do tronco da AP medindo 5,2 cm) (Figura 1C).

À ressonância cardíaca, observou-se dilatação e disfunção sistólica importante biventricular (fração de ejeção [FE] do VE de 19% e do VD, de 20%), dilatação de AD, possível DAVP inferior direita para AD e dilatação do TP (Figura 1D).

Optou-se por medidas clínicas iniciais para compensação do paciente com diuréticos endovenosos e vasodilatadores orais. Em seguida, foi realizado cateterismo direito, que mostrou CIA ampla do tipo seio venoso, veia pulmonar

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Drenagem; Veias Pulmonares; Comunicação Interatrial; Cardiopatias Congênitas; Cardiomegalia; Ecocardiografia/métodos.

Correspondência: Marcelly Gimenes Bonatto •

Avenida Silva Jardim, 2939, apto 81, Água Verde. CEP 80240-020, Curitiba, PR - Brasil

E-mail: marcellybonatto@gmail.com

Artigo recebido em 28/04/2021, revisado em 18/05/2021, aceito em 11/06/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210004>

Relato de Caso

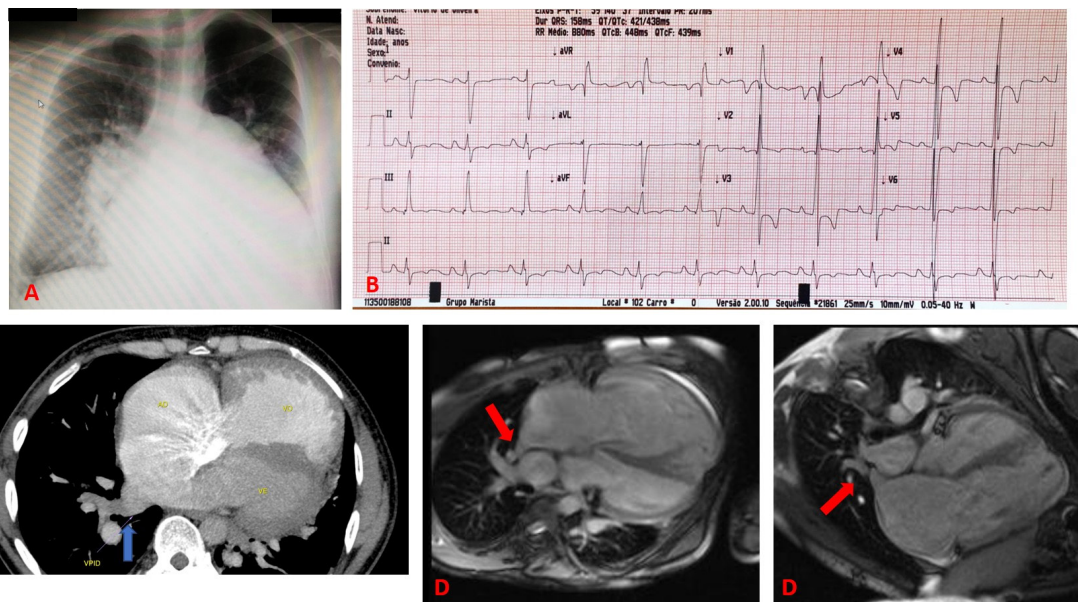


Figura 1 – Exames complementares. A: Radiografia de tórax. B: Eletrocardiograma. C: Angiotomografia de tórax (seta azul: entrada da veia pulmonar direita no átrio direito). D: Ressonância magnética (seta vermelha: entrada da veia pulmonar no átrio direito).

Tabela 1 – Evolução do ecocardiograma e por ressonância magnética antes do procedimento e após 4 meses e 1 ano do tratamento

	Ressonância magnética	Ecocardiograma inicial	Ecocardiograma 4 meses após correção	Ecocardiograma 1 ano após correção
Átrio direito	Dilatado	143 mL/m ²	Aumentado	36 mL/m ²
Átrio esquerdo	27 mm	39 mm	39 mm	39 mm
Ventrículo direito	739 x 591 mL	46 mm	42 mm	44 mm
Avaliação funcional VD	FE 19%	FAC 25%	FAC 31%	FAC 24%
Ventrículo esquerdo	178x141 mL	50x44 mm	50x37 mm	50x36 mm
FEVE	20%	26%	51%	54%
Insuficiência pulmonar	Não avaliado	Moderada	Moderada	Moderada
Insuficiência tricúspide	Não avaliado	Maciça	Moderada	Discreta a moderada
Tronco pulmonar	52mm	39mm	40mm	43mm
PSAP	CIA	85 mmHg	57 mmHg	46 mmHg
Outros achados	Possível DAVP inferior direita para AD	CIA 38 mm		

VD: ventrículo direito; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; FE: fração de ejeção; DAVP: drenagem anômala da veia pulmonar; AD: átrio direito; FAC: fração de alteração da área do ventrículo direito; CIA: comunicação interatrial.

superior direita com drenagem na veia cava superior e veia pulmonar inferior direita com drenagem no teto do AD, salto oximétrico no AD, HP (PSAP 53 mmHg, RVP: 3,04 woods), Qp/Qs: 3,79/1 e relação de resistência vascular pulmonar (RVP) e resistência vascular sistêmica (RVS) (RVP/RVS) de 0,11.

O paciente foi submetido à correção cirúrgica, sendo realizada uma atrioseptoplastia com redirecionamento do fluxo das veias pulmonares, com boa evolução.

Foi dada alta hospitalar com enalapril 5 mg 12/12 h (máximo tolerado devido à hipotensão), bisoprolol 10 mg/d, espironolactona 25 mg/d e furosemida 40 mg/d. O paciente retornou ao ambulatório após 4 meses do procedimento, assintomático, com ecocardiograma de controle demonstrando remodelamento reverso (FEVE de 51%), insuficiência pulmonar e tricúspide moderadas. Esses achados foram mantidos no seguimento tardio

em novo ecocardiograma, 1 ano após o procedimento, com FEVE de 54%, insuficiência pulmonar moderada e tricúspide discreta a moderada.

Discussão

A DAPVP normalmente ocorre durante o desenvolvimento fetal, secundária à falha de uma ou mais veias pulmonares do lobo superior do pulmão direito ao se conectar ao átrio esquerdo.^{2,4} Fisiologicamente, ela produz um *shunt* da esquerda para a direita, semelhante a um defeito do septo atrial, permitindo que o sangue já oxigenado circule novamente para os pulmões, resultando em fluxo sanguíneo pulmonar excessivo. Em 80 a 90% dos casos, a drenagem ocorre à direita e está associada a defeitos do septo interatrial, mais comumente a CIA do tipo seio venoso.^{2,3,5}

Muitos adultos com DAPVP serão diagnosticados acidentalmente por imagens torácicas realizadas para alguma outra indicação, seja com uma angiografia por tomografia computadorizada (CTA) em um serviço de emergência para descartar uma embolia pulmonar, durante um cateterismo cardíaco para intervenção coronária ou como parte de uma avaliação de ablação por cateter pós-radiofrequência.^{6,7} A grande maioria dos pacientes com DAPVP isolada é assintomática.^{2,5,8} Entretanto, quando associada a CIA, ocorre um *shunt* esquerda-direita responsável pelo aumento do fluxo e das pressões em câmaras direitas, o que ocasiona remodelamento dessas e da vasculatura pulmonar, culminando em sintomas e em hipertensão pulmonar.^{5,8} Uma vez que muitos pacientes permanecem assintomáticos até a fase adulta, diagnósticos precoces acabam ocorrendo como achados de exames em menos de 1% dos casos.^{2,5,8} Nos demais casos, a suspeição diagnóstica baseada em sintomas direciona a investigação.

A presença da CIA isoladamente pode não ser responsável pelo aparecimento de sintomas. A magnitude e a direção do fluxo dependem do tamanho do defeito e das pressões de enchimento de cada um dos ventrículos.⁹ Via de regra, o orifício septal precisa ter um tamanho mínimo de 10 mm, apresentar $Qp/Qs > 1,5/1,0$ ou promover dilatação de câmaras direitas para ser considerado um *shunt* esquerda-direita hemodinamicamente significativo.⁹

O principal exame diagnóstico para DAPVP é o ecocardiograma transtorácico.^{3,5} Porém, nos casos em que há associação com CIA, o ecocardiograma transesofágico, a ressonância magnética ou mesmo o cateterismo direito podem ser necessários para elucidar o diagnóstico. Além do diagnóstico, a avaliação hemodinâmica invasiva permite calcular o índice de fluxo pulmonar-sistêmico (Qp/Qs), dado importante na programação terapêutica.^{2,3}

Na DAPVP, o tratamento da maioria dos casos consiste em manter um acompanhamento clínico.^{2,3,8} Já nos casos de CIA significativa, há aumento da morbimortalidade quando não tratados precocemente. A idade do paciente e as pressões pulmonares no momento da correção são os maiores preditores de resultado.^{9,10} Nas duas condições quando há sintomas, aumento do VD ou aumento significativo do *shunt* esquerda-direita ($Qp/Qs > 1,5$), a correção cirúrgica é mandatória e pode ser responsável não só pela resolução

dos sintomas^{2,3,8} como por reduzir a possibilidade de arritmia tardia, insuficiência cardíaca ou complicações de hipertensão pulmonar. O risco de arritmias aumenta após os 40 anos em pacientes não operados, com *flutter* atrial ocorrendo mais frequentemente até os 60 anos e fibrilação atrial se tornando predominante depois disso.^{6,7}

Os resultados de curto e longo prazo após o reparo cirúrgico de DAPVP são excelentes, e as taxas de complicações relatadas são baixas.^{6,7} A associação entre remodelamento reverso e melhora de desfechos clínicos é bem estabelecida na literatura. Terapias capazes de promover aumento de fração de ejeção e redução das dimensões ventriculares estão associadas a menor mortalidade na IC.¹¹

Na correção de cardiopatias com *shunt* E-D, é esperado que haja remodelamento após a correção cirúrgica do *shunt*. A redução dos volumes do átrio direito e dos ventrículos pode ocorrer de modo precoce já a partir das primeiras 24 horas após o procedimento, mas de modo geral está mais evidente após 6 meses, podendo se estender até 18 meses após o procedimento. São esperados redução de câmaras direitas, refluxo tricúspide, pressões pulmonares e melhora de fração de ejeção do ventrículo esquerdo, como observado neste caso clínico. No entanto, a magnitude do remodelamento é inversamente proporcional à idade do paciente na ocasião do fechamento, o que reforça a urgência do tratamento tão logo apareçam os sintomas e seja feito o diagnóstico.^{9,12}

As complicações potenciais incluem estenose ou obstrução das veias pulmonares ou sistêmicas, CIAs residuais ou novas arritmias atriais.^{6,7} Embora rara, a HP representa uma situação especial e, se presente em um paciente adulto com DAPVP, pode não remitir após o reparo. Casos avançados com $RVP > 8$ woods ou inversão do *shunt* direita-esquerda são contraindicados para o tratamento cirúrgico.^{2,3,6-8}

Neste relato, o paciente começou a apresentar sintomas de IC já na idade adulta, poucos dias antes da admissão. Na investigação etiológica, encontrou-se DAVP e a CIA com importante repercussão hemodinâmica demonstrando aumento expressivo das câmaras direitas e do *shunt* esquerda-direita (Qp/Qs de 3,79), além de HP (PSAP de 85 mmHg) e disfunção biventricular. A correção cirúrgica e o tratamento farmacológico da IC promoveram melhora clínica e ecocardiográfica de modo precoce e sustentado, ressaltando a importância da investigação e tratamento dos pacientes com essa condição.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Bonatto MG; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Bonatto MG, Freitas AKE; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bonatto MG, Freitas AKE, Rocha LSO, Moura LAZ; Cirurgião responsável pelo paciente: Collatusso C; Auxílio nos métodos de imagem: Torres RA, Blume GG.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Relato de Caso

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Paladini D/ Pistorio A, Whu LH, Meccariello G Prenatal diagnosis of total and partial anomalous pulmonary venous connection: multicenter cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 52(1): 24-34.
2. El-Kersh K, Homsy E, Daniels CJ, Smith JS. Partial anomalous pulmonary venous return: A case series with management approach. *Respir Med Case Rep.* 2019; 27:100833.
3. Baumgartner H, De Backer J. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021; 42(6):563–645.
4. Paulista MD, Paulista ALP, et al. Tratamento cirúrgico da conexão anômala parcial das veias pulmonares em veia cava superior. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009; 24(2):133-7.
5. AboulHosn JA, Criley JM, Stringer WW. Partial anomalous pulmonary venous return: Case report and review of the literature. *Cathet.Cardiovasc Interv.*; 58(4):548–52.
6. Alsoufi, S. Cai, G.S. VanArsdell, W.G. Williams, C.A. Caldarone, J.G. Coles: Outcomes after surgical treatment of children with partial anomalous pulmonary venous connection. *Ann Thorac Surg.* 2007. 84:2020-6.
7. Gatzoulis, Michael A., Webb, Gary D., Daubeney, Piers E. F. Diagnosis and management of adult congenital heart disease. Third edition. | Philadelphia, PA. Elsevier, [2018].
8. Pendela VS, Tan BE, Chowdhury M, Chow M. Partial Anomalous Pulmonary Venous Return Presenting in Adults: A Case Series With Review of Literature. *Cureus.* 2020;12(6):e8388.
9. Bhatt AB.. Congenital Heart Disease in the Older Adult. MAS on behalf of the American Heart Association Council on Clinical Cardiology. *Circulation.* 2015;131(21):1884–931
10. Le Gloan L, Legendre A, Iserin L, Ladouceur M. Pathophysiology and natural history of atrial septal defect. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 24):S2854-S2863. doi:10.21037/jtd.2018.02.80
11. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent AJV, Konstam MA, Udelson, JE. Quantitative Evaluation of Drug or Device Effects on Ventricular Remodeling as Predictors of Therapeutic Effects on Mortality in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: a Meta-analytic Approach. *J Am Coll Cardiol.* 2010 July 27; 56(5): 392–406.
12. Kumar P, Sarkar A, Kar SK. Assessment of ventricular function in patients of atrial septal defect by strain imaging before and after correction. *Ann Card Anaesth.* 2019;22(1):41-6.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Anotações

[illegible]

Anotações

This image shows a single page of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.



ABC
Heart Failure &
Cardiomyopathy