

Insuficiência Cardíaca Pós Infarto Agudo do Miocárdio: Um Novo Fenótipo de Insuficiência Cardíaca Aguda?

Heart Failure After Acute Myocardial Infarction: A New Phenotype of Acute Heart Failure?

Claudia Carolina Mendonça Campos,¹ Caio Cezar Gomes Rezende,¹ Bárbara Mariana dos Santos Silva,¹ Felipe José de Oliveira Fraga,¹ Diogo Coutinho Suassuna,¹ Carlos Eduardo Lucena Montenegro^{1,2}

Unidade de Insuficiência cardíaca, Cardiomiopatias e Transplante cardíaco da Universidade de Pernambuco (UPE),¹ Recife, PE – Brasil
Hospital Esperança Recife, Rede D'Or,² Recife, PE – Brasil

Introdução

Doença arterial coronariana (DAC) e insuficiência cardíaca (IC) estão entre as causas mais comuns de hospitalização e morte em todo o mundo.¹ Embora a etiologia da IC varie bastante ao redor do mundo, nos principais registros de países ocidentais e desenvolvidos, a DAC e a hipertensão arterial sistêmica são os fatores predominantes.² O infarto agudo do miocárdio (IAM) complicado com IC (IC pós-IAM) é bastante comum na prática clínica e sua incidência entre pacientes hospitalizados por IAM varia entre 14% e 36%.³ No registro GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*), entre 13.707 pacientes com Síndrome Coronariana Aguda hospitalizados de 1999 a 2001, 13% apresentavam IC na admissão, e outros 5,6% desenvolveram IC durante a internação.⁴

Além da grande associação entre tais patologias, a Insuficiência Cardíaca também é um importante preditor de mortalidade entre os pacientes com IAM, com implicações no tratamento e prognóstico. Um dos fatores que mais se destaca entre as complicações da SCA é o choque cardiogênico, no entanto, mesmo perfis menos graves e mais comuns no espectro da IC são mais comuns também tem impacto prognóstico negativo.⁵

A IC pós-IAM tem peculiaridades em seus mecanismos fisiopatológicos que a diferencia de outras etiologias da IC, levando também a diferentes consequências clínicas e possibilidades terapêuticas, tanto no tratamento farmacológico, como na indicação de dispositivos de assistência ventricular e abordagens cirúrgicas. Essas diferenças fazem da IC pós IAM, uma entidade nosológica que ainda demanda melhores esclarecimentos a respeito de sua abordagem. Nesse contexto, alguns questionamentos por parte dos especialistas em IC têm sido levantados, tais quais: Quais são os fatores de risco para o desenvolvimento da IC após uma SCA? Em se tratando de uma IC aguda, quais medicamentos podem ser iniciados em um

primeiro momento, que aumentem a sobrevida do paciente? Por que certos tratamentos farmacológicos não tiveram boa resposta nessa situação, mesmo tendo se mostrado úteis na IC crônica? Em que momento a IC pós IAM “se transforma” numa IC crônica? Qual o momento de indicar um dispositivo de assistência ventricular nesse tipo de paciente, e existe diferença para com outras etiologias? Qual é o papel da revascularização miocárdica? A indicação e o momento do transplante cardíaco seriam diferentes?

Esse artigo de revisão tenta esclarecer algumas dessas dúvidas, detalhando os processos que estão por trás da disfunção ventricular resultante do infarto agudo do miocárdio, assim como, abordar os principais estudos que embasam o atual tratamento de tal enfermidade e as possibilidades futuras que poderiam reduzir a morbimortalidade de uma doença tão grave.

Fisiopatologia

Ao longo das últimas décadas muito se descobriu sobre os processos fisiopatológicos da IC crônica, especialmente o remodelamento miocárdico, sinalizando alvos farmacológicos importantes que comprovadamente impactam nos desfechos clínicos. No cenário da IC pós-infarto, algumas peculiaridades nesses processos vêm sendo melhor compreendidas ajudando na percepção de características específicas deste fenótipo clínico da IC e possibilitando uma abordagem mais direcionada neste cenário.

Inicialmente, a isquemia leva à perda de função contrátil e conseqüentemente aumenta a cavidade ventricular, o que culmina com aumento das pressões de enchimento e da demanda de oxigênio. Ao longo do tempo, o trabalho cardíaco aumenta como tentativa de compensar a pré e pós-carga aumentadas (por conta de toda a hiperatividade do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona),⁶ além disso, as sobrecargas de pressão e volume, induzem vias moleculares que determinam hipertrofia ventricular, sem adequada proporção de espessura e volume miocárdicos, sem concomitante vascularização adequada e com o surgimento de fibrose (resultante da deposição de colágeno em excesso na matriz extracelular).^{7,8}

O infarto agudo do miocárdio desencadeia uma resposta inflamatória caracterizada especialmente por necrose celular, liberando componentes intracelulares que ativam o sistema imune e recrutam células para iniciar uma resposta corretiva que induz formação de tecido cicatricial (fibrótico). Mesmo após esta etapa, permanece um estado de ativação crônica de citocinas e infiltração miocárdica de células inflamatórias.⁹⁻¹¹

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Infarto do Miocárdio; Doença da Artéria Coronariana

Correspondência: Carlos Eduardo Lucena Montenegro •

Universidade de Pernambuco - Miocardiopatias/ Transplante cardíaco - Rua dos Palmares, S/N. CEP 50100-010, Recife, PE - Brasil

E-mail: ce_montenegro@yahoo.com.br

Artigo recebido em 15/11/2023, revisado em 17/11/2023, aceito em 17/11/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230086>

Concomitantemente a todo esse processo, existe ainda um remodelamento metabólico que também participa agravando o desenvolvimento e progressão do remodelamento ventricular pós-infarto.¹² Esse é um processo complexo que envolve desde uma cascata de regulação gênica alterando a via de fornecimento energético principal do miocárdio para carboidratos (padrão fetal) até um desequilíbrio no cálcio mitocondrial, levando à produção de energia abaixo do ideal.^{13,14}

Ainda participam desse processo a já citada hiperativação do sistema renina angiotensina e do sistema simpático e, por isto, impedir os efeitos deletérios dela têm sido a base do tratamento farmacológico atual da IC.¹⁵⁻¹⁷

A grande questão nesse fenótipo é que ao contrário da IC crônica, algumas dessas mudanças fisiopatológicas ocorrem de forma extremamente súbita, principalmente a queda de função contrátil e o aumento das pressões de enchimento do coração esquerdo. Mudanças essas, que não são acompanhadas pelo remodelamento vascular ou mudanças de pré e pós-carga tão ágeis quanto deveriam ser para minimizar os efeitos clínicos deste momento, levando a sintomas desproporcionais ao remodelamento ventricular e, talvez, a alvos terapêuticos diferenciados.¹⁸

Fatores de risco

A incidência de IC intra-hospitalar é três vezes maior em pacientes de 75 a 85 anos, quando comparado com aqueles de 25 a 54 anos, assim como na alta, onde a incidência é seis vezes maior na faixa etária mais avançada.¹⁹ Em alguns estudos, o sexo feminino esteve independentemente associado a um risco mais elevado de IC, variando de 15% a 34%. Isso pode ser explicado por várias razões, como o fato de que a apresentação do IAM em mulheres ocorre em pacientes mais idosas, com mais comorbidades associadas, pior status funcional, e o cuidado hospitalar reconhecidamente menos agressivo, incluindo a revascularização.²⁰

A quantidade de vasos acometidos e a localização do infarto também influenciam. A doença multiarterial reflete uma maior carga aterosclerótica, associada a maior disfunção endotelial e mais inflamação sistêmica, e comumente também se associa a outras comorbidades. O infarto de parede anterior está associado a um maior risco de remodelamento adverso e IC.²¹ Outros fatores que aumentam o risco de IC são a Hipertensão arterial, diabetes, fibrilação atrial, frequência cardíaca mais elevada, doença renal crônica e presença de angina prévia.²⁰

Biomarcadores

A troponina cardíaca é o marcador de escolha no IAM e seus valores na fase de pico (48 a 72 h após o início dos sintomas) estão associados a extensão do infarto determinado por ressonância cardíaca. Vários estudos demonstraram a associação de troponina com MACE, incluindo IC,²² no entanto, a associação desta com o pico da troponina não foi observada.²⁰

Juntamente com a troponina, os peptídeos natriuréticos estão associados ao tamanho do infarto e a disfunção cardíaca, não apenas o seu grau de elevação, mas também

seu padrão de apresentação. Existe o padrão monofásico com pico em 16 horas da admissão e o bifásico com um segundo pico com 5 dias, e este último padrão apresentou maior risco de remodelamento do VE e IC.^{20,23} Além disso, os peptídeos natriuréticos parecem ter efeito protetor em relação ao desenvolvimento de disfunção ventricular, inibindo a angiotensina II e a sinalização da endotelina-1. O peptídeo natriurético do tipo A (ANP) inibe a síntese de colágeno, grande fonte de fibrose miocárdica.²⁴ Um estudo avaliando a infusão de BNP humano recombinante antes de uma angioplastia coronariana pareceu levar a algum grau de proteção miocárdica, reforçando essa teoria de proteção do músculo cardíaco mediada pelo BNP.²⁵

O prolongamento da resposta inflamatória pós-infarto contribui significativamente no remodelamento do VE e desenvolvimento de IC.²⁶ Vários métodos de quantificação da reposta inflamatória mostram-se promissores para prever IC, como os níveis de proteína C reativa, a relação neutrófilos/linfócitos, a interleucina 6, interleucina 32, entre outros.²⁰

A taxa de filtração glomerular (TFG) também é fator independente associado ao risco de IC pós IAM. Fox et al. demonstraram um risco de IC atribuível à disfunção renal variando entre 30% a 90%.²⁷ Resultados semelhantes foram observados no estudo VALIANT, onde o risco de IC aumentou em 10% para cada diminuição de 10 ml/min/1,72m² na TFG.²⁸

Alguns biomarcadores de fibrose usados como preditores de risco na IC são recomendados pelos *American College of Cardiology / American Heart Association*, a exemplo da forma solúvel do Supressor de tumorigênese (sT2) e da Galectina-3. Porém, poucas são as evidências que os avaliam como valor preditivo no pós IAM.^{29,30}

Outros biomarcadores, como as Metalloproteínases de Matriz (MMPs), Clusterina, Desidrogenase láctica, e outros mais, mostraram associação com remodelamento do ventrículo esquerdo, porém ainda faltam evidências no contexto do pós-IAM. No geral, os estudos mostraram que a análise combinada de biomarcadores é superior a qualquer um destes individualmente. E muito mais importante que a escolha do melhor biomarcador, é o momento da medição após o IAM na previsão do risco de IC.²⁰

Opções terapêuticas

Atualmente as terapias que dispomos têm o objetivo de melhorar a mecânica e hemodinâmica (débito cardíaco, pré e pós carga) e ajustar os mecanismos moleculares de remodelação. Ainda assim, a intervenção primordial e mais importante para evitar ou frear o desenvolvimento de disfunção ventricular e remodelamento miocárdico num paciente em vigência de processo isquêmico é a reperfusão coronariana precoce, quando indicada.

Como já citado, a alteração de contratilidade é a primeira alteração que leva ao progressivo aumento de volume e pressão intracavitárias, intensificando o estresse parietal e a carga de trabalho para compensar a pré e pós carga, culminando num maior consumo de oxigênio e estímulo do sistema nervoso simpático e do SRAA. Este estímulo neuro-hormonal mantém o equilíbrio cardiovascular na fase inicial, porém com o tempo se torna deletério, promovendo morte

celular, fibrose e remodelamento adverso. O grau de ativação destes sistemas correlaciona-se com a gravidade da disfunção e é preditor de mau prognóstico. Impedir os efeitos deletérios do SNS e SRAA é a base do tratamento farmacológico atual.³¹

Testes em modelos murinos realizados na década de 80 já haviam demonstrado benefício do uso do captopril no pós-IAM, com redução das pressões de enchimento e remodelamento.³² Posteriormente o ensaio clínico SAVE reforçou o seu benefício no pós-IAM, mostrando redução de mortalidade e incidência de eventos cardiovasculares em pacientes com disfunção ventricular assintomática (FE < 40%).³³ Os estudos AIRE e TRACE ratificaram o benefício dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) nesse contexto. O AIRE mostrou redução de cerca de 27% na mortalidade por todas as causas e 19% de eventos cardiovasculares com o uso do Ramipril em pacientes com disfunção ventricular sintomática nos primeiros 30 dias pós IAM e o estudo TRACE mostrou redução de 25% na mortalidade, assim como redução de morte súbita e progressão para IC severa com o uso do Trandolapril de início 3 a 7 dias após IAM. Na última diretriz brasileira de IC (2018) é recomendação I com nível de evidência A, o uso de IECA para pacientes com disfunção de VE sintomática.³⁴⁻³⁶

Os bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRAs) na IC pós IAM, foram analisados inicialmente em 2002 no estudo OPTIMAAL que comparou a losartana 50mg/dia com o captopril 50mg três vezes ao dia em mais de 5000 pacientes com disfunção ventricular (FE <40%) pós IAM. Este ensaio clínico não mostrou diferença estatisticamente significativa na morbimortalidade entre as duas medicações nos 2,7 anos de seguimento.³⁷ Da mesma forma o ensaio clínico VALIANT demonstrou que o uso do BRA, Valsartana, nos primeiros 10 dias após IAM em pacientes que desenvolveram IC com fração de ejeção reduzida, era tão eficaz quanto o captopril na redução de mortalidade, porém a combinação destas duas medicações aumentou a prevalência de efeitos adversos sem melhorar desfechos.³⁸ Os BRAs tornaram-se então alternativa eficaz quando há intolerância ao IECA.

Seguindo o racional neuro-hormonal de inibição do SRAA, um dos primeiros estudos que demonstrou benefício clínico do uso dos antagonistas mineralocorticoides na IC foi o RALES, mostrando redução de mortalidade, hospitalização e sintomas relacionados a IC com o uso da espirolactona em pacientes com ICFER classe funcional III- IV da NYHA cuja etiologia era majoritariamente isquêmica (mais de 50% dos pacientes), mas não necessariamente pós-IAM,³⁹ com o EMPHASIS aumentando a indicação para a IC classe funcional II.⁴⁰ Mas foi o estudo EPHEMUS, que avaliou os pacientes com IC pós-IAM e que igualmente constatou benefício do uso do eplerenone, na redução de mortalidade total, morte súbita e desfecho combinado de mortalidade cardiovascular ou hospitalização por IC. Uma análise post hoc deste estudo evidenciou que o início precoce do eplerenone (ente o 3º e 7º dia do IAM) reduziu o risco de morte por todas as causas em 31%, o risco de morte cardiovascular e hospitalização em 24% e de morte súbita em 34% quando comparado ao placebo. Em contrapartida, o início desta droga após 7 dias do IAM não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, demonstrando o benefício do início precoce dessa medicação.⁴¹

No mesmo período, estudos com betabloqueadores na IC foram desenvolvidos, mostrando importante redução de morbimortalidade em pacientes com ICFER independente da etiologia. Uma metanálise publicada em 1999 com 31 ensaios randomizados que incluiu aproximadamente 25.000 pacientes com história de IAM, mostrou que o uso de betabloqueadores a longo prazo reduziu o risco de reinfarto e morte durante uma média de 2 anos de acompanhamento, porém ressaltou que esta classe medicamentosa ainda era muito subutilizada na época.⁴² À medida que o conceito fisiopatológico neuro-hormonal da IC ganhava força, outros estudos começaram a ser desenhados. No fim da década de 90 foram publicados vários estudos com betabloqueadores, como o US carvedilol, MERIT-HF, CIBIS II e COPERNICUS, mostrando redução de mortalidade por todas as causas e redução de morte súbita.⁴³⁻⁴⁶ Estes ensaios randomizados foram truncados devido os significativos benefícios em relação ao placebo. A eficácia a longo prazo do carvedilol em pacientes com disfunção ventricular (FE ≤40%) pós IAM foi avaliada no estudo CAPRICORN (2001), que evidenciou redução de mortalidade por todas as causas assim como de mortalidade cardiovascular, IAM não fatal e mortalidade cardiovascular ou IAM não fatal em comparação ao placebo, porém sem diferença estatística em relação ao desfecho primário de mortalidade por todas as causas ou hospitalizações por causas cardiovasculares.⁴⁷ O estudo COMMIT-CCS2 (2005) que randomizou mais de 45.000 pacientes com IAM em múltiplos centros da China para o uso de Metoprolol (até 15mg, EV seguido de 200mg/dia, VO) ou placebo, mostrou efeito benéfico nos desfechos primários estabelecidos de morte, reinfarto ou parada cardíaca e morte por qualquer causa, porém reduzindo reinfarto e arritmias ventriculares de forma isolada, benefício que foi contrabalanceado pelo aumento de choques cardiogênicos no grupo do metoprolol, sobretudo quando usados no primeiro dia de admissão. Cerca de 20% dos pacientes encontravam-se em Killip II no momento da randomização e 5% em Killip III. Estes últimos tiveram maior probabilidade de evoluir para choque cardiogênico, mostrando que o uso precoce de altas doses intravenosas de metoprolol parece ser nocivo para pacientes que se apresentam com IC em vigência de síndrome coronariana aguda.⁴⁸

Devido à considerável evidência de redução de morbimortalidade e remodelamento cardíaco no-pós IAM com as drogas que bloqueiam o SRAA e após comprovação de eficácia do sacubitril-valsartana em comparação com enalapril em pacientes portadores de ICFER no estudo PARADIGM-HF, estudos subsequentes procuraram avaliar o potencial desta nova droga em pacientes com ICFER pós IAM.⁴⁹ O benefício do sacubitril/valsartana no remodelamento cardíaco foi testado em pacientes com disfunção ventricular (FE ≤ 40%) assintomática na fase tardia pós IAM (≥ 3 meses), comparando este com valsartana isolada e não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos no desfecho primário de redução do volume sistólico do VE medido por RM na 52ª semana.⁵⁰ Já o estudo PARADISE-MI, publicado no mesmo ano, comparou o sacubitril/valsartana com o ramipril em pacientes com disfunção ventricular e sob risco de desenvolver IC, nos primeiros 7 dias pós IAM, e

também não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação ao desfecho primário de morte cardiovascular e piora da IC.⁵¹

Após o êxito dos ISGLT2 na redução dos desfechos cardiovasculares de morte e hospitalização por IC, independentemente da presença da diabetes,^{52,53} outros estudos foram elaborados para investigar o potencial destes medicamentos no remodelamento cardíaco. Um estudo com porcos não diabéticos pós IAM induzido demonstrou melhora no remodelamento cardíaco após 2 meses do uso da empagliflozina em comparação com placebo. Este estudo constatou também que a empagliflozina alterou o consumo energético do miócito, substituindo glicose por ácidos graxos livre, corpos cetônicos e aminoácidos de cadeia ramificada, melhorando assim o perfil metabólico do miocárdio no pós-IAM.⁵⁴ Dois grandes estudos têm o objetivo de avaliar essa classe de drogas no pós-IAM. O EMPACT- MI, ainda não publicado, compara empagliflozina com placebo em pacientes com FEVE < 45% ou sinais e sintomas congestivos nos primeiros 14 dias pós IAM e avaliará o desfecho composto de mortalidade por todas as causas ou tempo até primeira hospitalização por IC.⁵⁵ O DAPA – MI, este publicado recentemente, comparou a dapagliflozina versus placebo em pacientes hospitalizados por IAM e com alguma evidência de disfunção ventricular esquerda global ou segmentar, ou se a avaliação da função do ventrículo esquerdo não estivesse disponível, com presença de Q patológica no eletrocardiograma. O estudo não demonstrou benefício dessa droga em relação ao desfecho primário de morte, hospitalização por IC, IAM não fatal, evento de fibrilação ou flutter atrial, novo diagnóstico de diabetes tipo 2, melhora de classe funcional de NYHA e perda de peso, apesar de ter sido uma estratégia segura e com bons efeitos cardiometabólicos.⁵⁶

Visto que a isquemia é a etiologia predominante na gênese da IC, outras múltiplas terapias foram avaliadas. A trimetazidina por exemplo, altera o metabolismo energético do miócito, conferindo ação citoprotetora, porém ainda não é certo se isto confere benefício contra o remodelamento cardíaco pós IAM.⁵⁷ As estatinas mostraram melhora no remodelamento cardíaco quando comparadas com placebo em um estudo com ratos com extenso IAM induzido. Este benefício foi associado à redução na expressão de genes fetais no miocárdio assim como colágeno e aumento do NO endotelial.⁵⁸ Foram realizados os estudos CORONA e GISSI-HF para avaliar a eficácia e segurança da rosuvastatina em pacientes portadores de ICFER maiores de 60 e 18 anos, respectivamente. Em ambos os estudos a rosuvastatina não mostrou redução de desfechos primários, porém mostrou-se segura neste grupo de pacientes.^{59,60} Visto que a Ivabradina reduz a FC ao inibir as correntes *If* do nó sinoatrial, reduzindo o gasto energético celular, esta foi testada em comparação com placebo em pacientes com DAC crônica e disfunção ventricular (FE < 40%) no estudo BEAUTIFUL, publicado em 2008. Neste estudo a Ivabradina não mostrou superioridade em relação ao placebo no desfecho primário combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por IAM ou IC, porém reduziu desfechos secundários de hospitalização por IAM fatal e não fatal e revascularização coronariana, em pacientes com FC acima de 70.⁶¹

Tratamento invasivo

Vários procedimentos cirúrgicos, como o implante de cardiodesfibrilador implantável (CDI), terapia de ressincronização cardíaca e a revascularização, demonstraram benefícios significativos na redução da mortalidade e na diminuição das hospitalizações em pacientes otimizados em relação à terapia medicamentosa para a IC de etiologia isquêmica.⁶²

Estudos antigos, como o CASS na década de 1980, e estudos mais recentes, como o STICH e o STICHES, têm mostrado resultados positivos ao revascularizar pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) inferior a 35%. O STICHES, por exemplo, demonstrou uma redução de 28% na mortalidade por qualquer causa ou hospitalização devido à IC em um período de 10 anos de acompanhamento. Atualmente, as principais diretrizes em todo o mundo recomendam a revascularização miocárdica em pacientes com múltiplas lesões arteriais, obstrução significativa da artéria descendente anterior e FEVE inferior a 35%.^{63,64}

É importante salientar que a utilização de dispositivos como o CDI para prevenção secundária de morte súbita já está bem fundamentada, com uma recomendação de classe I para pacientes que tiveram morte súbita abortada, taquicardia ventricular com instabilidade hemodinâmica ou fibrilação ventricular documentada em estudos eletrofisiológicos. Os estudos SCD-HEFT e MADIT II demonstraram benefícios significativos ao implantar CDI em pacientes com IC de etiologia isquêmica após infarto do miocárdio, com o último mostrando redução de risco absoluto de morte em 6%.^{62,64,65}

A recomendação para terapia de ressincronização cardíaca em pacientes com IC pós-infarto segue as mesmas diretrizes dos pacientes com IC de etiologia não isquêmica. Embora os grandes estudos, como o MADIT-CRT, não tenham sido especificamente desenhados para pacientes pós-infarto, a etiologia isquêmica era uma das causas mais comuns, e esses estudos também mostraram benefícios na redução da mortalidade e das hospitalizações por IC.⁶⁵

No contexto da IC aguda pós-IAM, também ocorrem complicações mecânicas, como ruptura da parede livre, ruptura do septo interventricular e insuficiência mitral aguda. A incidência dessas complicações tem diminuído com o advento da reperfusão miocárdica e do acesso mais facilitado à revascularização precoce, porém permanecem sendo complicações graves com altíssima mortalidade.⁶⁶

A ruptura da parede livre do ventrículo esquerdo pode ocorrer em menos de 1% dos pacientes durante a primeira semana após um infarto transmural, manifestando-se com dor súbita e/ou choque cardiogênico. Fatores como idade avançada, falta de reperfusão ou fibrinólise tardia parecem estar associados a um aumento na incidência de ruptura cardíaca. A evolução para hemopericárdio e tamponamento cardíaco, levando a um choque é geralmente fatal. As taxas de mortalidade variam de 20% a 75%, dependendo das condições do paciente e do tamanho e morfologia da ruptura. Em determinados pacientes, a ressonância magnética cardíaca (RMC) pode complementar o diagnóstico, identificando a ruptura cardíaca contida e suas características anatômicas para orientar a intervenção cirúrgica.^{66,67}

A comunicação interventricular pós-IAM geralmente se apresenta como uma rápida deterioração clínica com insuficiência cardíaca aguda ou choque cardiogênico. Pode ocorrer dentro de 24 horas a vários dias após o IAM, com igual frequência em IAM de parede anterior e posterolateral. O diagnóstico é confirmado por ecocardiografia e Doppler, que diferenciam essa condição da regurgitação mitral aguda, definem a ruptura e seu tamanho, e quantificam o shunt. O uso de um cateter de Swan-Ganz pode confirmar com mais precisão o shunt. Em alguns casos selecionados o balão intra-aórtico (BIA) pode estabilizar os pacientes em preparação para angiografia e cirurgia. A cirurgia precoce está associada a uma alta taxa de mortalidade, relatada em 20-40%, e um alto risco de recorrência da ruptura ventricular, enquanto a cirurgia tardia permite uma reparação mais fácil do septo em tecido cicatricial, mas aumenta o risco de extensão da ruptura e morte enquanto aguarda a cirurgia. Por esse motivo, a cirurgia precoce deve ser realizada em todos os pacientes com insuficiência cardíaca grave que não respondem rapidamente à terapia, mas a reparação cirúrgica eletiva tardia pode ser considerada em pacientes que respondem bem ao tratamento da insuficiência cardíaca.⁶⁵

A regurgitação mitral aguda normalmente ocorre de 2 a 7 dias após o IAM devido à ruptura do músculo papilar ou das cordas tendíneas. A ruptura pode ser completa ou envolver uma ou mais das cabeças do músculo papilar, sendo até 6 a 12 vezes mais frequente no músculo papilar póstero-medial devido ao seu suprimento sanguíneo único da artéria coronária direita. A ruptura do músculo papilar geralmente se manifesta como uma rápida deterioração hemodinâmica com dispneia aguda, edema agudo pulmonar e/ou choque cardiogênico. Nesse contexto, o tratamento imediato baseia-se na redução da pós-carga para diminuir o volume de regurgitação e a congestão pulmonar. O uso de diuréticos intravenosos, vasodilatadores/inotrópico e o BIA podem estabilizar os pacientes em preparação para angiografia e cirurgia. A cirurgia de emergência é o tratamento de escolha, embora carregue uma alta mortalidade operatória (20-25%). A substituição da válvula mitral é frequentemente necessária, mas casos de reparo bem-sucedido por sutura do músculo papilar têm sido cada vez mais relatados e parecem ser uma opção melhor nas mãos experientes (Figura 1).⁶⁸

Prognóstico

A correta identificação e tratamento da IC em pacientes pós-IAM é crucial para garantir sobrevivência e qualidade de vida aos pacientes, dado o tamanho do impacto que a insuficiência cardíaca pode causar nos indivíduos. No estudo SOLVD treatment, pacientes com FEVE \leq 35% e infarto prévio tiveram duas vezes mais hospitalização por IC descompensada e quatro vezes mais mortalidade em comparação com àqueles sem IAM prévio.⁶⁹ Já o ensaio SAVE encontrou em pacientes com disfunção ventricular um aumento de 70% no risco de morte cardiovascular e aumento do VE em decorrência de infarto prévio comparativamente aqueles pacientes sem infarto prévio.^{70,71} Dados de registro canadense⁷² e do registro GRACE⁴ mostraram que a presença de IC na admissão aumentou as chances de mortalidade hospitalar entre 1,87 e 2,2 vezes, enquanto um registro

francês mostrou que esses pacientes, em relação aos que não desenvolvem IC neste cenário tem um risco significativamente aumentado de morte durante o internamento (12,2% x 3%) e no seguimento de um ano (26,6% x 5,2%).⁷³ Para os pacientes acometidos por evento isquêmico agudo, uma forma de prognosticá-lo é aplicando a classificação de Killip. No escore de risco GRACE, esta classificação foi o preditor mais importante de mortalidade quando comparada com ausência de IC durante apresentação de IAM.⁷⁴

Uma grande coorte de base populacional em Minnesota analisou 2.596 pacientes em um acompanhamento médio de 7,6 anos após primeiro episódio de IAM e constatou que neste cenário a IC aumenta fortemente o risco de morte por todas as causas, morte cardiovascular e morte não cardiovascular, bem como mostrou que pacientes com ICFeR e ICFeP compartilham um prognóstico semelhante, enquanto a IC que se desenvolve > 3 dias após IAM confere pior prognóstico do que a IC que ocorre concomitantemente com o evento isquêmico ou nas primeiras 72h. Uma explicação para este último achado é que a IC pós-IAM precoce reflete um extenso dano miocárdico e, assim, está relacionada às características do infarto (localização, tamanho e tempo de reperfusão), enquanto que a IC de “início tardio” tem sido associada a outros mecanismos, como remodelamento progressivo, infarto do miocárdio recorrente e até isquemia subclínica. Apesar disto, a definição de se o evento é precoce ou tardio (>3 dias) foi absolutamente arbitrária.⁷⁵

Outra coorte americana que analisou contemporaneamente pacientes hospitalizados com IAM sem IC concomitante ou prévia, evidenciou que quase 1 em 5 pacientes hospitalizados com infarto agudo do miocárdio e sem antecedentes de IC desenvolve um diagnóstico subsequente de IC dentro 5 anos (18,8%) e a terapia médica apropriada com aspirina, inibidor de P2Y12 e estatina na alta hospitalar do infarto foi associada com incidência reduzida de IC futura.⁷⁶

Conclusão

A IC pós-IAM tem nuances significativas dentre o espectro de apresentações de IC aguda, parecendo ser um fenótipo intermediário entre a IC aguda e a IC crônica. Neste cenário, existem fatores de risco bem estabelecidos que devem chamar a atenção do clínico em relação à chance de seu desenvolvimento, o que deve motivar uma busca ativa pelo seu diagnóstico, a fim de iniciar um tratamento adequado e no tempo correto. O entendimento fisiopatológico de todo esse processo, mas principalmente a instalação aguda de toda a cascata de mecanismos agressores ao miocárdio parecem explicar as peculiaridades dessa apresentação de IC. Drogas como os IECA, betabloqueadores e antagonistas mineralocorticoides tem papel bem estabelecido na terapêutica desses pacientes, devendo ser iniciados no momento certo e nunca negligenciados. As complicações mecânicas pós-IAM também precisam ser observadas devido a sua alta letalidade em curto prazo. Mais estudos precisam ser realizados direcionados para essa entidade, a fim de minimizar seu impacto prognóstico negativo.

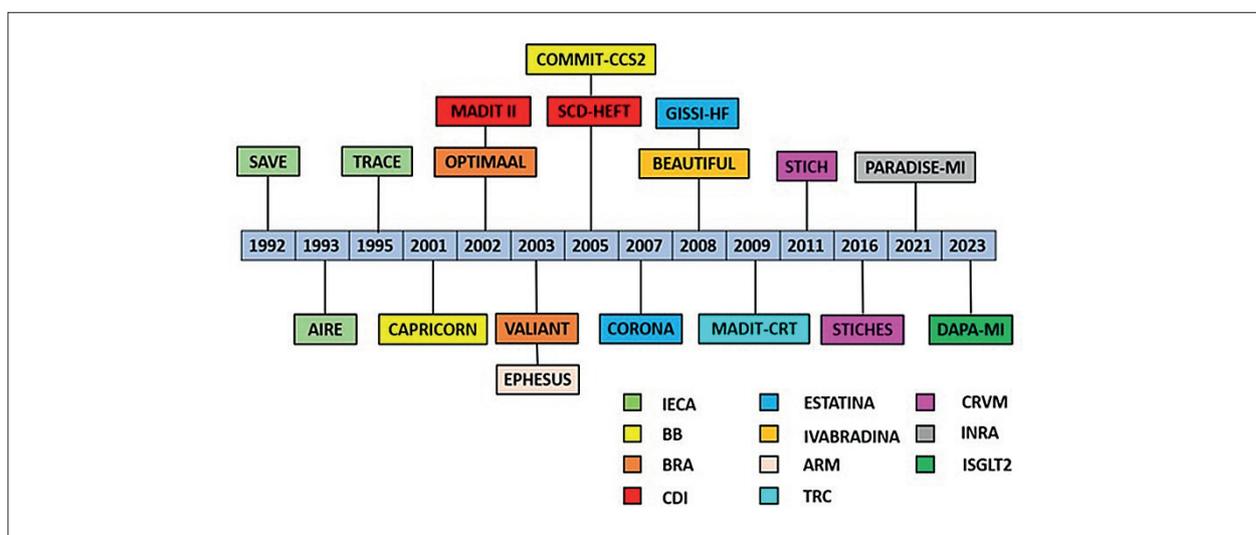


Figura 1 – Linha do tempo dos trials em IC pós-IAM.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Campos CCM, Montenegro CEL; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Campos CCM, Rezende CCG, Silva BMS, Fraga FJO, Suassuna DC, Montenegro CEL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Campos CCM.

Potencial conflito de interesse

Dr. Carlos Eduardo Lucena Montenegro – Palestrante para as empresas: Novartis, Astrazeneca, Boehringer, Merck e Bayer.

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

- Faridi KF, Bhalla N, Atreja N, Venditto J, Khan ND, Wilson T, et al. New Heart Failure after Myocardial Infarction (From the National Cardiovascular Data Registries [NCDR] Linked With All-Payer Claims). *Am J Cardiol.* 2021;151:70-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.04.019.
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 354 Diseases and Injuries for 195 Countries and Territories, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789-858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- Hellermann JP, Jacobsen SJ, Gersh BJ, Rodeheffer RJ, Reeder GS, Roger VL. Heart Failure after Myocardial Infarction: A Review. *Am J Med.* 2002;113(4):324-30. doi: 10.1016/S0002-9343(02)01185-3.
- Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, et al. Determinants and Prognostic Impact of Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndromes: Observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation.* 2004;109(4):494-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000109691.16944.DA.
- Bahit MC, Kocher A, Granger CB. Post-Myocardial Infarction Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2018;6(3):179-86. doi: 10.1016/j.jchf.2017.09.015.
- Heusch G, Libby P, Gersh B, Yellon D, Böhm M, Lopaschuk G, et al. Cardiovascular Remodelling in Coronary Artery Disease and Heart Failure. *Lancet.* 2014;383(9932):1933-43. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60107-0.
- Kehat I, Molkenin JD. Molecular Pathways Underlying Cardiac Remodeling During Pathophysiological Stimulation. *Circulation.* 2010;122(25):2727-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.942268.
- Frangogiannis NG, Kovacic JC. Extracellular Matrix in Ischemic Heart Disease, Part 4/4: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(17):2219-35. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.020.
- Swirski FK, Nahrendorf M. Cardioimmunology: The Immune System in Cardiac Homeostasis and Disease. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(12):733-44. doi: 10.1038/s41577-018-0065-8.
- Frantz S, Falcao-Pires I, Balligand JL, Bauersachs J, Brutsaert D, Ciccirelli M, et al. The Innate Immune System in Chronic Cardiomyopathy: A European Society of Cardiology (ESC) Scientific Statement from the Working Group on Myocardial Function of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(3):445-59. doi: 10.1002/ejhf.1138.
- Adamo L, Rocha-Resende C, Prabhu SD, Mann DL. Reappraising the Role of Inflammation in Heart Failure. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):269-85. doi: 10.1038/s41569-019-0315-x.
- Peterzan MA, Lygate CA, Neubauer S, Rider OJ. Metabolic Remodeling in Hypertrophied and Failing Myocardium: A Review. *Am J Physiol*

- Heart Circ Physiol. 2017;313(3):H597-616. doi: 10.1152/ajpheart.00731.2016.
13. Lopaschuk GD, Collins-Nakai RL, Itoi T. Developmental Changes in Energy Substrate Use by the Heart. *Cardiovasc Res.* 1992;26(12):1172-80. doi: 10.1093/cvr/26.12.1172.
 14. Brookes PS, Yoon Y, Robotham JL, Anders MW, Sheu SS. Calcium, ATP, and ROS: A Mitochondrial Love-Hate Triangle. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004;287(4):C817-33. doi: 10.1152/ajpcell.00139.2004.
 15. Böhm M, Ettlbrück S, Flesch M, van Gilst WH, Knorr A, Maack C, et al. Beta-Adrenergic Signal Transduction Following Carvedilol Treatment in Hypertensive Cardiac Hypertrophy. *Cardiovasc Res.* 1998;40(1):146-55. doi: 10.1016/s0008-6363(98)00099-6.
 16. Olivetti G, Capasso JM, Meggs LG, Sonnenblick EH, Anversa P. Cellular Basis of Chronic Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction in Rats. *Circ Res.* 1991;68(3):856-69. doi: 10.1161/01.res.68.3.856.
 17. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-26. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
 18. Frantz S, Hundertmark MJ, Schulz-Menger J, Bengel FM, Bauersachs J. Left Ventricular Remodelling Post-Myocardial Infarction: Pathophysiology, Imaging, and Novel Therapies. *Eur Heart J.* 2022;43(27):2549-61. doi: 10.1093/eurheartj/ehac223.
 19. Sulo G, Igland J, Vollset SE, Nygård O, Ebbing M, Sulo E, et al. Heart Failure Complicating Acute Myocardial Infarction; Burden and Timing of Occurrence: A Nation-Wide Analysis Including 86 771 Patients from the Cardiovascular Disease in Norway (CVDNOR) Project. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1):e002667. doi: 10.1161/JAHA.115.002667
 20. Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, Staněk V, Kettner J, Kautzner J, et al. Heart Failure after Myocardial Infarction: Incidence and Predictors. *ESC Heart Fail.* 2021;8(1):222-37. doi: 10.1002/ehf2.13144.
 21. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, et al. Impact of Multivessel Disease on Reperfusion Success and Clinical Outcomes in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. *Eur Heart J.* 2007;28(14):1709-16. doi: 10.1093/eurheartj/ehm184.
 22. Nguyen TL, Phan JA, Hee L, Moses DA, Otton J, Terreblanche OD, et al. High-Sensitivity Troponin T Predicts Infarct Scar Characteristics and Adverse Left Ventricular Function by Cardiac Magnetic Resonance Imaging Early after Reperfused Acute Myocardial Infarction. *Am Heart J.* 2015;170(4):715-25. e2. doi: 10.1016/j.ahj.2015.06.022.
 23. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, et al. Increased Plasma Levels of Brain Natriuretic Peptide in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 1993;88(1):82-91. doi: 10.1161/01.cir.88.1.82.
 24. Rieckmann M, Delgobo M, Gaal C, Büchner L, Steinau P, Reshef D, et al. Myocardial Infarction Triggers Cardioprotective Antigen-Specific T Helper Cell Responses. *J Clin Invest.* 2019;129(11):4922-36. doi: 10.1172/JCI123859.
 25. Adamo L, Rocha-Resende C, Prabhu SD, Mann DL. Reappraising the Role of Inflammation in Heart Failure. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):269-85. doi: 10.1038/s41569-019-0315-x.
 26. Frangogiannis NG. Regulation of the Inflammatory Response in Cardiac Repair. *Circ Res.* 2012;110(1):159-73. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243162.
 27. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, et al. Use of Evidence-Based Therapies in Short-Term Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients with Chronic Kidney Disease: A Report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation.* 2010;121(3):357-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865352.
 28. Lewis EF, Velazquez EJ, Solomon SD, Hellkamp AS, McMurray JJ, Mathias J, et al. Predictors of the First Heart Failure Hospitalization in Patients who are Stable Survivors of Myocardial Infarction Complicated by Pulmonary Congestion and/or Left Ventricular Dysfunction: A VALIANT Study. *Eur Heart J.* 2008;29(6):748-56. doi: 10.1093/eurheartj/ehn062.
 29. Jenkins WS, Roger VL, Jaffe AS, Weston SA, AbouEzzeddine OF, Jiang R, et al. Prognostic Value of Soluble ST2 after Myocardial Infarction: A Community Perspective. *Am J Med.* 2017;130(9):1112.e9-1112.e15. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.02.034.
 30. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136(6):e137-61. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.
 31. Frantz S, Hundertmark MJ, Schulz-Menger J, Bengel FM, Bauersachs J. Left Ventricular Remodelling Post-Myocardial Infarction: Pathophysiology, Imaging, and Novel Therapies. *Eur Heart J.* 2022;43(27):2549-61. doi: 10.1093/eurheartj/ehac223.
 32. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of Chronic Captopril Therapy on the Infarcted Left Ventricle of the Rat. *Circ Res.* 1985;57(1):84-95. doi: 10.1161/01.res.57.1.84.
 33. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(10):669-77. doi: 10.1056/NEJM199209033271001.
 34. Effect of Ramipril on Mortality and Morbidity of Survivors of Acute Myocardial Infarction with Clinical Evidence of Heart Failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet.* 1993;342(8875):821-8.
 35. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical Trial of the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor Trandolapril in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(25):1670-6. doi: 10.1056/NEJM199512213332503.
 36. Rohde LE, 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. Portuguese. doi: 10.5935/abc.20180190.
 37. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of Losartan and Captopril on Mortality and Morbidity in High-Risk Patients after Acute Myocardial Infarction: The OPTIMAAL Randomised Trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet.* 2002;360(9335):752-60. doi: 10.1016/s0140-6736(02)09895-1.
 38. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1893-906. doi: 10.1056/NEJMoa032292.
 39. 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.
 40. 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.
 41. Adamopoulos C, Ahmed A, Fay R, Angioi M, Filippatos G, Vincent J, et al. Timing of Eplerenone Initiation and Outcomes in Patients with Heart Failure after Acute Myocardial Infarction Complicated by Left Ventricular Systolic Dysfunction: Insights from the EPHESUS Trial. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(11):1099-105. doi: 10.1093/eurjhf/hfp136.

42. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta Blockade after Myocardial Infarction: Systematic Review and Meta Regression Analysis. *BMJ*. 1999;318(7200):1730-7. doi: 10.1136/bmj.318.7200.1730.
43. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349-55. doi: 10.1056/NEJM199605233342101.
44. Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.
45. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A Randomised Trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
46. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, et al. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651-8. doi: 10.1056/NEJM200105313442201.
47. Dargie HJ. Effect of Carvedilol on Outcome after Myocardial Infarction in Patients with Left-Ventricular Dysfunction: The CAPRICORN Randomised Trial. *Lancet*. 2001;357(9266):1385-90. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04560-8.
48. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Early Intravenous then Oral Metoprolol in 45,852 Patients with Acute Myocardial Infarction: Randomised Placebo-Controlled Trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1622-32. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67661-1.
49. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
50. Docherty KF, Campbell RT, Brooksbank KJM, Dreisbach JG, Forsyth P, Godeseth RL, et al. Effect of Nephylsin Inhibition on Left Ventricular Remodeling in Patients with Asymptomatic Left Ventricular Systolic Dysfunction Late after Myocardial Infarction. *Circulation*. 2021;144(3):199-209. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054892.
51. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, Granger CB, Køber L, Maggioni AP, et al. Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1845-55. doi: 10.1056/NEJMoa2104508.
52. 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.
53. 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.
54. Santos-Gallego CG, Ibanez JAR, Antonio RS, Ishikawa K, Watanabe S, Botija MBP, et al. Empagliflozin Induces a Myocardial Metabolic Shift from Glucose Consumption to Ketone Metabolism that Mitigates Adverse Cardiac Remodeling and Improves Myocardial Contractility. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:A674. doi: 10.1016/S0735-1097(18)31215-4.
55. Harrington J, Udell JA, Jones WS, Anker SD, Bhatt DL, Petrie MC, et al. Empagliflozin in Patients Post Myocardial Infarction Rationale and Design of the EMPACT-MI Trial. *Am Heart J*. 2022;253:86-98. doi: 10.1016/j.ahj.2022.05.010.
56. James S, Erlinge D, Storey RF, et al., on behalf of the DAPA-MI Investigators. Dapagliflozin in Myocardial Infarction Without Diabetes or Heart Failure. *NEJM Evidence*. 2023;0:EVIDoa2300286.
57. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The Antiangiogenic Drug Trimetazidine Shifts Cardiac Energy Metabolism from Fatty Acid Oxidation to Glucose Oxidation by Inhibiting Mitochondrial Long-Chain 3-Ketoacyl Coenzyme A Thiolase. *Circ Res*. 2000;86(5):580-8. doi: 10.1161/01.res.86.5.580.
58. Bauersachs J, Galuppo P, Fracarrolo D, Christ M, Ertl G. Improvement of Left Ventricular Remodeling and Function by Hydroxymethylglutaryl Coenzyme a Reductase Inhibition with Cerivastatin in Rats with Heart Failure after Myocardial Infarction. *Circulation*. 2001;104(9):982-5. doi: 10.1161/hc3401.095946.
59. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2248-61. doi: 10.1056/NEJMoa0706201.
60. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of Rosuvastatin in Patients with Chronic Heart Failure (the GISSI-HF Trial): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1231-9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61240-4.
61. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for Patients with Stable Coronary Artery Disease and Left-Ventricular Systolic Dysfunction (BEAUTIFUL): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*. 2008;372(9641):807-16. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8.
62. 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. Portuguese. doi: 10.5935/abc.20180190.
63. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
64. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Guideline for Stable Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(2 Suppl 2):1-56. doi: 10.5935/abc.2014s004.
65. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
66. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-Segment Elevation: The Task Force for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
67. Matteucci M, Fina D, Jiritano F, Meani P, Blankesteyn WM, Raffa GM, et al. Treatment Strategies for Post-Infarction Left Ventricular Free-Wall Rupture. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8(4):379-87. doi: 10.1177/2048872619840876.
68. Elbadawi A, Elgendy IY, Mahmoud K, Barakat AF, Mentias A, Mohamed AH, et al. Temporal Trends and Outcomes of Mechanical Complications in Patients with Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(18):1825-36. doi: 10.1016/j.jcin.2019.04.039.
69. Bangdiwala SI, Weiner DH, Bourassa MG, Friesinger GC 2nd, Ghali JK, Yusuf S. Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Registry: Rationale, Design, Methods and Description of Baseline Characteristics. *Am J Cardiol*. 1992;70(3):347-53. doi: 10.1016/0002-9149(92)90617-8.
70. Dargie HJ. Effect of Carvedilol on Outcome after Myocardial Infarction in Patients with Left-Ventricular Dysfunction: The CAPRICORN Randomised Trial. *Lancet*. 2001;357(9266):1385-90. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04560-8.
71. Swaroop G. Post-Myocardial Infarction Heart Failure: A Review on Management of Drug Therapies. *Cureus*. 2022;14(6):e25745. doi: 10.7759/cureus.25745.
72. Segev A, Strauss BH, Tan M, Mendelsohn AA, Lai K, Ashton T, et al. Prognostic Significance of Admission Heart Failure in Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes (from the Canadian Acute Coronary Syndrome Registries). *Am J Cardiol*. 2006;98(4):470-3. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.03.023.

73. Juillièrre Y, Cambou JP, Bataille V, Mulak G, Galinier M, Gibelin P, et al. Heart failure in Acute Myocardial Infarction: A Comparison between Patients with or Without Heart Failure Criteria from the FAST-MI Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(4):326-33. doi: 10.1016/j.recesp.2011.10.027.
74. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53. doi: 10.1001/archinte.163.19.2345.
75. Gerber Y, Weston SA, Enriquez-Sarano M, Berardi C, Chamberlain AM, Manemann SM, et al. Mortality Associated with Heart Failure after Myocardial Infarction: A Contemporary Community Perspective. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1):e002460. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002460.
76. Faridi KF, Bhalla N, Atreja N, Venditto J, Khan ND, Wilson T, et al. New Heart Failure after Myocardial Infarction (From the National Cardiovascular Data Registries [NCDR] Linked With All-Payer Claims). *Am J Cardiol*. 2021;151:70-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.04.019.



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