



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

JANEIRO 2020
NÚMERO 10

EDIÇÃO EM PORTUGUÊS / PORTUGUESE EDITION

DIRETRIZ

- 1 Fluxograma de decisão do consenso de especialistas do ACC 2019 sobre avaliação de riscos, manejo e trajetória clínica de pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca: um relatório do Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções do *American College of Cardiology*
Steven M. Hollenberg, Lynne Wamer Stevenson, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Internamento por insuficiência cardíaca - tempo de mudança?
Manuel B. Campelo

ARTIGOS ORIGINAIS

- 50 Duração do sono e infarto do miocárdio
Iyas Daghlas, Hassan S. Dashti, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Distúrbios de sono na cardiologia: precisamos acordar para esse problema
Geraldo Lorenzi-Filho, Luciano F. Drager
- 63 Substituição cirúrgica *versus* transcaterter da válvula aórtica em pacientes de baixo risco
Dhaval Kolte, Gus J. Vlahakes, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Implante transcaterter valvar aórtico (TAVI) em pacientes de baixo risco cirúrgico
Fernanda Marinho Mangione, José Armando Mangione

- 74 Extensão da aorta ascendente e risco de eventos aórticos adversos: a dimensão negligenciada
Jinlin Wu, Mohammad A. Zafar, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** A avaliação da extensão da aorta ascendente teria a mesma importância que o seu diâmetro na indicação de cirurgia profilática para a correção do aneurisma desse segmento da aorta?
Ricardo Ribeiro Dias
- 88 Terapia guiada por angiografia computadorizada das artérias coronárias melhora os desfechos em pacientes com dor torácica estável
Philip D. Adamson, Michelle C. Williams, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Terapia guiada por angiotomografia coronária reduz desfechos em pacientes estáveis com dor torácica
Ricardo Pavanello

REVISÃO DE LITERATURA

- 103 Das primeiras às mais recentes intervenções farmacológicas para síndromes coronarianas agudas: revisão do Estado da Arte do JACC
Karolina Szummer, Tomas Jernberg, et al.
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL** Evolução histórica do tratamento das síndromes coronarianas agudas: um eterno desafio, mas com sucessos
Gilson Soares Feitosa-Filho



ELSEVIER

A tradução dos artigos para o português brasileiro foi realizada pela Scientific Linguagem, sob sua exclusiva responsabilidade. A Elsevier e a American College of Cardiology Foundation não assumem qualquer responsabilidade quanto à tradução. Embora a tradução tenha sido feita com todo o cuidado necessário, o leitor deve sempre se basear em sua própria experiência e seu conhecimento ao avaliar e utilizar quaisquer informações contidas nesta publicação, e deve sempre verificá-las em fontes originais. A empresa responsável pela tradução não assume nenhuma responsabilidade pelo uso de quaisquer informações desta publicação e/ou quaisquer erros, omissões ou imprecisões, resultantes de negligência ou qualquer outro motivo, ou por quaisquer consequências que resultarem deles.

Os profissionais e os pesquisadores devem sempre se basear em sua própria experiência e em seu conhecimento ao avaliar e utilizar quaisquer informações, métodos, compostos ou experimentos descritos aqui. Devido aos rápidos avanços observados, em especial, nas ciências médicas, deve-se realizar uma verificação independente dos diagnósticos e das posologias dos medicamentos. Dentro do limite máximo permitido pela lei, a Elsevier, a American College of Cardiology Foundation e a empresa de tradução não assumem qualquer responsabilidade por quaisquer lesões e/ou danos a pessoas ou propriedades como consequência de responsabilidade de produtos, negligência ou qualquer outro motivo, nem por qualquer uso ou operação de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos neste material. Embora se espere que todos os materiais publicitários estejam em conformidade com os padrões éticos (médicos), a inclusão nesta publicação não constitui garantia ou endosso da qualidade ou do valor de tal produto ou das afirmações feitas pelo fabricante.

The translation into Brazilian Portuguese has been undertaken by Scientific Linguagem at their sole responsibility. No responsibility is assumed by Elsevier or the American College of Cardiology Foundation in relation to the translation. Although much care has been taken in performing the translation, readers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information in this publication, and must always check it with original sources. No responsibility is assumed by the translation company in relation to the use of any information in this publication and/or any error, omission, or inaccuracies, whether arising from negligence or otherwise, or for any consequences arising thereafter.

Practitioners and researchers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information, methods, compounds or experiments described herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. To the fullest extent of the law, no responsibility is assumed by Elsevier, the American College of Cardiology Foundation, or the translation company for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Although all advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer.



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

**EDITOR-CHEFE**

Valentin Fuster, MD, PhD,
New York, NY

EDITOR EXECUTIVO

Jagat Narula, MD, PhD, New York, NY

EDITOR ADJUNTO

Jonathan L. Halperin, MD, New York, NY

DIRETORES CONVIDADOS

Deepak L. Bhatt, MD, MPH,
Boston, MA

P.K. Shah, MD, Los Angeles, CA

VICE-PRESIDENTE, EDITORIAL

Kimberly Murphy, Washington, DC

DIRETORA EDITORIAL

Justine Varieur Turco, Washington, DC

CONSELHEIROS INTERNACIONAIS

Jane Armitage, FRCP, Oxford, United Kingdom

Edimar A. Bocchi, MD, São Paulo, Brazil

Antonio Colombo, MD, Milan, Italy

Gerd Heusch, MD, PhD, Essen, Germany

Chang-Sheng Ma, MD, Beijing, China

Gilles Montalescot, MD, PhD, Paris, France

José C. Nicolau, MD, PhD, São Paulo, Brazil

Han Ya-Ling, MD, PhD, Shenyang, China

**EDIÇÃO EM PORTUGUÊS / PORTUGUESE EDITION****EDITOR-CHEFE**

Edimar A. Bocchi, MD

Prof. Associado da Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo, São Paulo, Brasil

CONSELHO EDITORIAL DA EDIÇÃO EM PORTUGUÊS

José Silva-Cardoso

Associate Professor of Cardiology, Porto Medical School

Andrei Carvalho Sposito

Professor in Cardiology, Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP)

Francisco Saraiva

Professor in Cardiology, Universidade Católica de São Paulo (PUC)

Whady Hueb

Heart Institute, São Paulo University Medical School

Maria da Consolação Vieira Moreira

Federal University of Minas Gerais State, Medicine School

EDITORIA DE MÍDIAS SOCIAIS

Monica Samuel Avila

FLUXOGRAMA DE DECISÃO DO CONSENSO DE ESPECIALISTAS

Fluxograma de decisão do consenso de especialistas do ACC 2019 sobre avaliação de riscos, manejo e trajetória clínica de pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca



Um relatório do Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções do *American College of Cardiology*

Comitê de Redação:

Steven M. Hollenberg, MD, FACC, *Presidente*
Lynne Warner Stevenson, MD, FACC, *Vice-presidente*
Tariq Ahmad, MD, MPH, FACC
Vaibhav J. Amin, MD
Biykem Bozkurt, MD, PhD, FACC
Javed Butler, MD, MBA, MPH, FACC

Leslie L. Davis, PhD, RN, ANP-BC
Mark H. Drazner, MD, MSc, FACC
James N. Kirkpatrick, MD, FACC
Pamela N. Peterson, MD, MSPH, FACC
Brent N. Reed, PHARMD, BCCP
Christopher L. Roy, MD
Alan B. Storrow, MD

Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções:

Ty J. Gluckman, MD, FACC, *Presidente*
Niti R. Aggarwal, MD, FACC
Nicole M. Bhavne, MD, FACC
Gregory J. Dehmer, MD, MACC

Olivia N. Gilbert, MD, MSc, FACC
Dharam J. Kumbhani, MD, SM, FACC
Andrea L. Price, MS, CPHQ, RCIS, AACC
David E. Winchester, MD, MS, FACC
Martha Gulati, MD, MS, FACC — *Ex-officio*

SUMÁRIO

PREFÁCIO	1967	3. PREMISSAS E DEFINIÇÕES	1969
1. INTRODUÇÃO	1968	3.1. Definições	1969
2. MÉTODOS	1969	4. SUMÁRIO GRÁFICO DO FLUXOGRAMA DE DECISÃO	1970



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

Este documento foi aprovado pelo Comitê de Aprovação de Políticas Clínicas do *American College of Cardiology* em agosto de 2019.

O *American College of Cardiology* solicita que este documento seja citado da seguinte forma: Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, Amin VJ, Bozkurt B, Butler J, Davis LL, Drazner MH, Kirkpatrick JN, Peterson PN, Reed BN, Roy CL, Storrow AB. 2019 ACC expert consensus decision pathway on risk assessment, management, and clinical trajectory of patients hospitalized with heart failure: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1966-2011.

Cópias: Este documento está disponível no site do *American College of Cardiology* (www.acc.org). Para obter cópias deste documento, entre em contato com o Departamento de Reimpressão da Elsevier Inc. por fax (212-633-3820) ou por e-mail (reprints@elsevier.com).

Permissões: Não é permitido fazer múltiplas cópias, modificar, corrigir, ampliar e/ou distribuir este documento sem a permissão expressa do *American College of Cardiology*. As solicitações podem ser feitas *on-line*, no site da Elsevier (<http://www.elsevier.com/about/policies/author-agreement/obtaining-permission>).

5. DESCRIÇÃO E JUSTIFICATIVA	1970	AGRADECIMENTOS	2001
5.1. Pontos-chave	1970	PRESIDENTE E EQUIPE	2001
6. NÓ: ADMISSÃO	1971	REFERÊNCIAS	2001
6.1. Avaliação no SE	1971	APÊNDICE 1	
6.2. Avaliação inicial detalhada — estabelecendo os objetivos de internação	1971	Relações dos autores com a indústria e outras entidades (relevantes) — Fluxograma de Decisão do Consenso de Especialistas do ACC 2019 sobre Avaliação de Riscos, Manejo e Trajetória Clínica de Pacientes Hospitalizados com Insuficiência Cardíaca	2006
6.2.1. Avaliação dos perfis hemodinâmicos.....	1973	APÊNDICE 2	
6.2.2. Consideração de comorbidades.....	1976	Relações dos revisores com a indústria e outras entidades — Fluxograma de Decisão do Consenso de Especialistas do ACC 2019 sobre Avaliação de Riscos, Manejo e Trajetória Clínica de Pacientes Hospitalizados com Insuficiência Cardíaca	2008
6.2.3. Avaliação inicial de riscos	1976	APÊNDICE 3	
6.2.4. Documentação	1978	Abreviaturas	2008
7. NÓ: AVALIAÇÃO DIÁRIA DE TRAJETÓRIA	1979	APÊNDICE 4	
7.1. Metas de descongestão	1980	Planejamento antecipado do cuidado	2009
7.2. Terapia diurética e adjuvante	1981	APÊNDICE 5	
7.3. TRAJETÓRIA: Melhora progressiva	1984	Formato alternativo da transferência do cuidado focada na alta	2010
7.4. Otimização da TMOD	1984	PREFÁCIO	
7.4.1. Terapia com SRA	1984	<hr/>	
7.4.2. Inibidores dos receptores de angiotensina-nepililina	1985	O <i>American College of Cardiology</i> (ACC) tem um longo histórico de desenvolvimento de documentos (por exemplo, fluxogramas de decisão, declarações de políticas de saúde, critérios de uso apropriado) para fornecer aos membros orientações sobre tópicos clínicos e não clínicos relevantes para o cuidado cardiovascular. Na maioria das circunstâncias, esses documentos foram criados para complementar as diretrizes de prática clínica e informar os profissionais de saúde sobre áreas em que as evidências podem ser muito novas e em evolução ou em que os dados podem ser mais limitados. Apesar disso, ainda há inúmeras lacunas no cuidado, com destaque para a necessidade de processos mais simplificados e eficientes para implementar as melhores práticas e melhorar o cuidado ao paciente.	
7.4.3. Betabloqueadores.....	1985	O ponto central do plano estratégico do ACC é a geração de “conhecimento acionável” — um conceito que enfatiza a facilitação do consumo, compartilhamento, integração e	
7.4.4. Antagonistas da aldosterona.....	1986		
7.5. TRAJETÓRIA: Estacionário após melhora inicial ..	1987		
7.6. TRAJETÓRIA: Sem melhora ou agravamento	1987		
7.6.1. Evento inesperado súbito.....	1989		
8. NÓ: PONTO DE TRANSIÇÃO	1989		
8.1. Necessidade de uma fase de transição distinta ...	1989		
8.2. Planejamento da terapia diurética para alta	1989		
8.3. Avaliação da tolerância à TMOD e das oportunidades de otimização	1990		
8.4. Considerações adicionais sobre terapia medicamentosa	1991		
8.5. Avaliação de riscos na alta	1991		
9. NÓ: DIA DA ALTA	1992		
10. TRANSFERÊNCIA DO CUIDADO FOCADA NA ALTA	1992		
11. NÓ: SEGUIMENTO INICIAL PÓS-ALTA	1996		
11.1. Ligação telefônica em 48 a 72 horas pós-alta ..	1996		
11.2. Primeira consulta pós-alta	1996		
12. CUIDADOS PALIATIVOS	1999		
13. DISCUSSÃO E IMPLICAÇÕES DO FLUXOGRAMA DE DECISÃO	2000		

atualização de informações clínicas. Nesse sentido, o ACC evoluiu do desenvolvimento de documentos isolados para o desenvolvimento de “conjuntos de soluções” integrados. Conjuntos de soluções são grupos de atividades intimamente relacionadas, políticas, aplicativos móveis, suporte a decisões e outras ferramentas necessárias para transformar os cuidados e/ou melhorar a saúde cardiológica. Os conjuntos de soluções abordam as principais questões enfrentadas pelas equipes de saúde e tentam fornecer orientações práticas a serem aplicadas no local do cuidado. Eles utilizam métodos estabelecidos e emergentes para disseminar informações sobre condições cardiovasculares e seu respectivo manejo. O sucesso dos conjuntos de soluções baseia-se firmemente na capacidade de ter um impacto mensurável na prestação de cuidados. Como os conjuntos de soluções refletem as evidências atuais e as lacunas contínuas no cuidado, as ferramentas associadas serão refinadas ao longo do tempo para melhor atender às necessidades dos membros.

Os fluxogramas de decisão do consenso de especialistas (*expert consensus decision pathways*, ECDPs) representam um componente-chave dos conjuntos de soluções. A metodologia dos ECDPs baseia-se na criação de um grupo de especialistas clínicos para desenvolver conteúdos que abordem as principais questões enfrentadas por nossos membros em uma variedade de tópicos clínicos de alto valor. Esses conteúdos são usados para informar o desenvolvimento de diferentes ferramentas que aceleram o uso em tempo real da política clínica no local do cuidado. Os fluxogramas de decisão não pretendem fornecer uma única resposta correta; em vez disso, incentivam os profissionais de saúde a fazer perguntas e considerar fatores importantes ao definirem um plano de tratamento para seus pacientes. Sempre que possível, os ECDPs buscam fornecer uma articulação unificada das diretrizes de prática clínica, critérios de uso apropriado e outras políticas clínicas relacionadas do ACC. Em alguns casos, os tópicos incluídos são abordados nas diretrizes de prática clínica posteriores à medida que a base de evidências evolui. Em outros casos, servirão como políticas autônomas.

Ty J. Gluckman, MD, FACC

Presidente, Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções do ACC

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) afeta aproximadamente 6,2 milhões de americanos, sendo o diagnóstico primário para alta hospitalar em cerca de 1 milhão de casos e diagnóstico secundário em cerca de 2 milhões de casos a cada ano (1). Até 2030, mais de 8 milhões de pessoas nos Estados Unidos (1 em cada 33) apresentarão IC (2). A IC representa de 1% a 2% do orçamento total da saúde nos Estados Unidos (3), com as internações respondendo por mais da metade dessa

despesa (4, 5). A mortalidade hospitalar varia de 4% a 12% e pode chegar a 20% a 25% nos subgrupos de alto risco (6-11). Readmissões e complicações são comuns, e o risco ajustado à idade para mortalidade por todas as causas é três vezes maior do que em pacientes sem IC (3, 6, 12).

Embora o curso hospitalar típico inclua melhora rápida dos sinais e sintomas e alta após 4 a 5 dias, episódios de agravamento marcam uma mudança fundamental na trajetória da IC; os pacientes admitidos com IC apresentam um risco de morte de 20% a 30% em um ano. Os objetivos da hospitalização incluem, portanto, não apenas a resposta clínica, mas também a avaliação e a otimização da terapia para levar em consideração a trajetória de longo prazo após a alta.

Este ECDP centra-se em pacientes hospitalizados com IC e complementa ferramentas existentes para o manejo ambulatorial. Nossa tarefa foi construída de maneira ampla para englobar a avaliação que se estende da visita original ao serviço de emergência (SE) até a primeira consulta pós-alta. O objetivo primário é otimizar o cuidado do paciente e melhorar os desfechos, em vez de se centrar na redução do tempo de internação e das readmissões, embora o aprimoramento da prática possa contribuir para a alocação eficaz de recursos. Os processos de avaliação e manejo são contínuos, e não pontuais, embora diferentes considerações entrem em jogo ao longo do caminho. Por fim, o fluxo ideal e a troca de informações durante toda a hospitalização e o cuidado posterior são cruciais para que os melhores desfechos sejam obtidos.

Este documento centra-se nas avaliações e nos objetivos da terapia. Terapias específicas são extensamente discutidas em outros documentos de diretrizes e consensos nos Estados Unidos e na Europa, publicados pelas entidades *American College of Cardiology Foundation (ACCF)*, *American Heart Association (AHA)*, *Heart Failure Society of America (HFSA)* e *European Society of Cardiology-Heart Failure Association (13-19)*. Nosso objetivo é ajudar os profissionais de saúde a considerar as perspectivas de curto e longo prazo para seus pacientes com IC, instituir terapias para reduzir sintomas e otimizar desfechos, garantir que esses planos sejam transmitidos claramente aos cuidadores após a alta e engajar os pacientes na tomada de decisões e na participação ativa nos cuidados.

O documento está estruturado em 5 nós: Admissão, Avaliação de trajetória, Transição para terapias orais, Alta e Primeira consulta pós-alta (Figura 1). Embora essas etapas sigam uma ordem sequencial durante a admissão, o momento de cada uma é flexível, e claramente há sobreposição entre elas. A avaliação de trajetória é um tema recorrente e não um evento específico — o objetivo é fornecer estrutura ao processo de avaliação do curso clínico e planejamento da terapia futura. Além disso, idealmente, as informações coletadas em cada etapa estariam acessíveis não apenas no hospital, mas também em ambientes

ambulatoriais e como ponto de referência para avaliação de recorrências.

O documento foi desenvolvido para facilitar a criação de ferramentas clínicas que contribuam para melhorar os desfechos. Algumas dessas ferramentas buscam facilitar a coleta e a síntese de informações do paciente. Outras auxiliam decisões sobre potenciais terapias. As medidas da importância dessas ferramentas são o grau de utilidade na prestação de cuidados ao paciente e a frequência de uso, mas se espera que elas também melhorem a eficiência do cuidado e da utilização de recursos, conforme feito anteriormente por importantes diretrizes (17, 18).

A avaliação de riscos envolve a coleta de informações, mas se mostra mais útil quando essas informações são traduzidas em estratégias para abordar os fatores de risco e minimizar os riscos futuros. Esse processo pode começar durante a hospitalização, mas não deve terminar nesse ponto. O documento trata da coleta e disseminação de informações em diversas áreas:

- Objetivos explícitos da terapia e avaliação do grau de realização desses objetivos
- Comorbidades específicas do paciente
- Barreiras ao cuidado
- Terapias que foram tituladas no hospital e aquelas planejadas para titulação após a alta

O ponto principal desses processos é facilitar a obtenção de dados durante a hospitalização, tornar as opções terapêuticas mais transparentes e apresentar as informações em um formato que esteja prontamente acessível aos integrantes da equipe interdisciplinar em todo o sistema de saúde (20, 21).

O Comitê de Redação dedica este documento à memória do Dr. Mihai Gheorghiadu, que percebeu que a hospitalização por IC poderia ser uma oportunidade de avaliação e intervenção cuidadosas para mudar o curso da IC.

2. MÉTODOS

Os participantes convidados para o comitê de redação representam os diversos profissionais clínicos envolvidos no cuidado do paciente com IC aguda. Foi realizada uma revisão de questões pendentes. Em seguida, as tarefas de redação foram distribuídas de acordo com as áreas de especialidade. Teleconferências foram usadas para editar as contribuições de conteúdo. As teleconferências do comitê de redação foram confidenciais e acompanhadas somente por integrantes do comitê e pela equipe do ACC.

O trabalho do comitê de redação foi financiado exclusivamente pela ACC Foundation, sem apoio comercial. Os integrantes do comitê de redação trabalharam de forma voluntária. Todos os integrantes do comitê de redação, bem como aqueles selecionados para atuar como revisores deste documento, foram solicitados a divulgar relações

com a indústria (*relationships with industry*, RWI) e com outras entidades (ver Apêndices 1 e 2, respectivamente). O Presidente não possui qualquer RWI e é o responsável pelo conteúdo deste documento. Em conformidade com a política do ACC, a maioria dos integrantes do comitê de redação não possuía RWI relevante. O processo formal de revisão por pares foi concluído de acordo com a política do ACC e incluiu um período para o público submeter comentários, gerando assim mais *feedback*. Após a conferência de todos os comentários, este documento foi aprovado para publicação pelo Comitê de Aprovação de Políticas Clínicas.

3. PREMISSAS E DEFINIÇÕES

1. O comitê decidiu não distinguir a IC com base na fração de ejeção (FE), salvo se especificamente indicado. Embora a base de evidências para as intervenções terapêuticas seja diferente, os objetivos de descongestão e a importância da consideração de comorbidades e fatores que influenciam a adesão são comuns aos pacientes admitidos com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) ou fração de ejeção preservada (ICFEP). O manejo de pacientes com fração de ejeção intermediária (ICFEi) tem semelhanças com o manejo tanto de ICFER quanto de ICFEP (22-24).
2. O comitê de redação do consenso de especialistas endossa as abordagens baseadas em evidências sobre terapia e manejo da IC, enumeradas nas Diretrizes da ACCF/AHA de 2013 sobre Manejo da Insuficiência Cardíaca e nas atualizações focadas de 2016 e 2017 do ACC/AHA/HFSA (15, 25, 26).
3. Esses algoritmos pressupõem que uma ampla abordagem multidisciplinar seja a ideal, com contribuições previstas de médicos e enfermeiros experientes, além de outras áreas como farmácia, assistência social, psiquiatria, fisioterapia e nutrição.
4. As decisões terapêuticas devem ser regidas pelo julgamento clínico de acordo com as preferências do paciente.
5. Esses algoritmos são baseados nos melhores dados disponíveis, mas devido à relativa limitação de dados atuais referentes a vários aspectos da hospitalização por IC, haverá necessidade de revisão à medida que novos dados surgirem.

3.1. Definições

TMOD: terapia medicamentosa orientada por diretrizes
Terapia ideal: tratamento fornecido na dose alvo ou na mais alta dose tolerada para determinado paciente

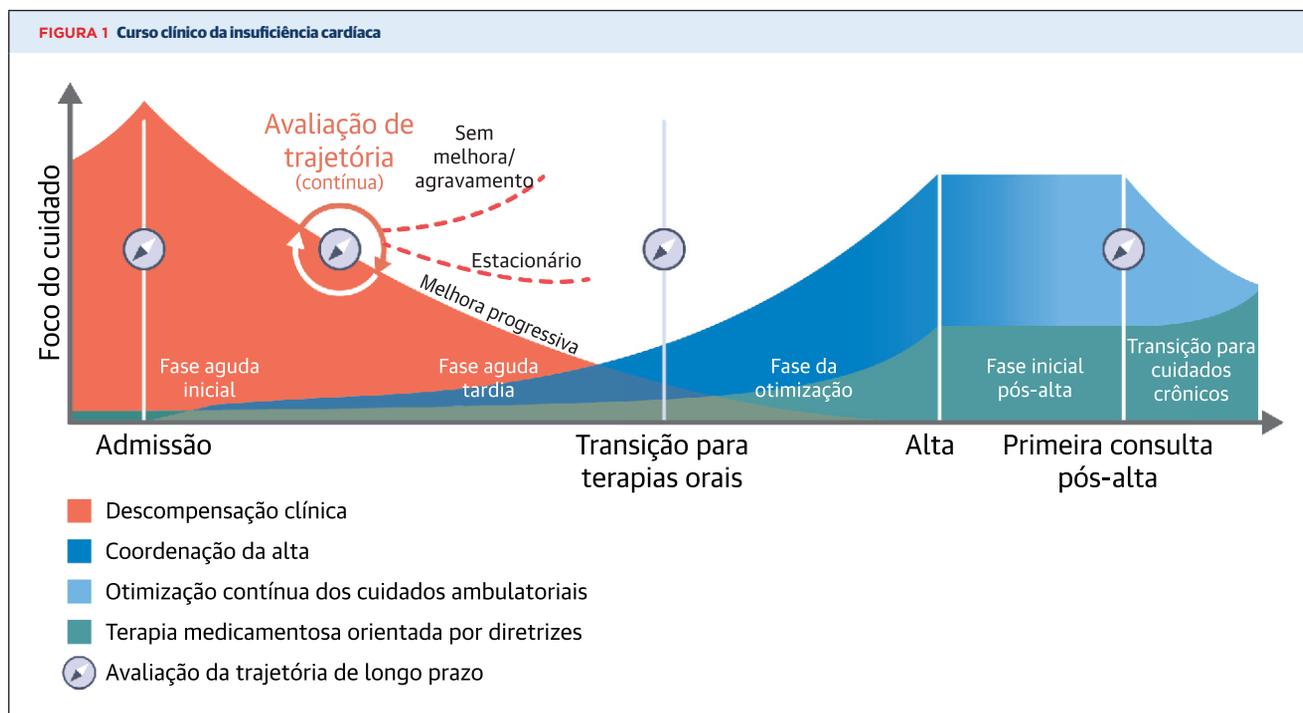
FE: fração de ejeção

ICFER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida (FE \leq 0,40)

ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção ventricular esquerda preservada (FE \geq 0,50)

ICFEi: insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (FE $<$ 0,50 mas $>$ 0,40)

4. SUMÁRIO GRÁFICO DO FLUXOGRAMA DE DECISÃO



Representação gráfica do curso da admissão por insuficiência cardíaca, mostrando o nível de foco na descompensação clínica (vermelho), coordenação da alta (azul), coordenação contínua dos cuidados ambulatoriais (azul claro) e otimização da terapia medicamentosa orientada por diretrizes (verde), com avaliação contínua do curso clínico (círculo com setas) e momentos-chave para análise e revisão da trajetória de longo prazo da IC (sinais de bússola).

5. DESCRIÇÃO E JUSTIFICATIVA

5.1. Pontos-chave

1. O fluxo para melhorar os desfechos após a hospitalização por IC começa com a admissão, continua com o processo de descongestão e transição para terapias orais antes do dia da alta, até chegar à primeira consulta pós-alta.
2. A trajetória clínica da IC deve ser avaliada continuamente durante a admissão. Foram definidas três principais trajetórias hospitalares: melhora progressiva, estacionário após melhora inicial ou sem melhora/agravamento. Elas se traduzem em diferentes estratégias de manejo durante a hospitalização e no pós-alta.
3. A avaliação do curso de longo prazo da IC deve fazer parte da avaliação inicial detalhada, revisada no dia da transição para a terapia oral e reavaliada na primeira consulta pós-alta quanto a indicações persistentes ou novas de risco alto, levando à consideração de terapias avançadas ou à revisão dos objetivos do cuidado.
4. Os principais fatores de risco modificáveis durante a hospitalização incluem o grau de congestão, avaliado por sinais clínicos e peptídeos natriuréticos, e a falta de TMOs apropriadas. A melhora desses fatores está associada a um melhor prognóstico, mas a incapacidade de melhorar, incluindo a incapacidade de tolerar a TMO para IC, está associada a um prognóstico muito pior.
5. Comorbidades comuns, incluindo diabetes, anemia e doenças renais, pulmonares e hepáticas, devem ser investigadas durante a avaliação inicial e abordadas ao longo de toda a hospitalização e no planejamento da alta.
6. O dia da transição da terapia intravenosa para terapia diurética oral deve provocar várias considerações relacionadas ao regime geral de alta, verificação da conclusão dos componentes da educação do paciente, educação do cuidador e planos para alta.
7. O dia da alta deve ser o momento de revisar e se comunicar com os prestadores identificados, em vez de iniciar novas terapias.
8. Os eventos da hospitalização e os planos mais cruciais para a continuidade dos cuidados após a alta devem ser documentados em um formato disponível a todos os integrantes da equipe ambulatorial e de fácil acesso quando um paciente entra em contato ou retorna com piora dos sintomas.
9. Os princípios dos cuidados paliativos aplicados pela equipe hospitalar ou por especialistas em cuidados paliativos podem ser particularmente relevantes quando uma trajetória

desfavorável justifica a comunicação sobre prognóstico, opções e tomada de decisões com pacientes e familiares.

10. A primeira consulta pós-alta deve abordar aspectos específicos, incluindo estado volêmico, estabilidade hemodinâmica, função renal e eletrólitos, regime de terapias recomendadas, compreensão do paciente, desafios de adesão (incluindo questões de seguro/coertura) e objetivos do cuidado.

6. NÓ: ADMISSÃO

6.1. Avaliação no SE

Dados de emergências mostram que 80% de todas as hospitalizações por IC se originam no SE (27, 28). Embora muitos avanços tenham melhorado o manejo da IC crônica, há poucas evidências sobre estratégias de triagem e manejo no SE (13, 15-19, 25, 26, 29, 30). A maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada (ICAD) é admitida para tratamento sintomático da congestão com diuréticos intravenosos e, em grau muito menor, para insuficiência respiratória, choque cardiogênico, taquicardia ventricular incessante ou necessidade de procedimentos diagnósticos ou terapêuticos urgentes (6, 20, 21, 31-40). Embora menos de 10% dos casos de visita ao SE por ICAD apresentem doença aguda com risco à vida, e a maioria desses pacientes seja clinicamente estável (11, 38, 39, 41), a taxa de eventos pós-alta é elevada, mesmo que de 80% a 90% dos pacientes sejam admitidos (28, 42, 43).

A Figura 2 mostra um referencial para estratificação de risco no SE que deve servir de guia para os processos de reflexão durante as avaliações iniciais, e não como uma descrição formal dos critérios de admissão e dos processos administrativos relacionados à admissão. Pacientes em estado crítico na apresentação ou com IC de início recente são admitidos. Pacientes com diagnóstico de IC e grau acentuado de congestão, bem como aqueles fora da zona de baixo risco (Tabela 1), também costumam ser admitidos. Alguns pacientes com fator desencadeante claramente corrigível, como um breve lapso na dose de diurético, podem ser tratados e receber alta. As decisões no SE geralmente são limitadas pela necessidade de avaliação rápida sem conhecimento do quadro clínico basal e do curso anterior da doença, com pressão por disposições imediatas em condições de superlotação. Assim, a decisão de internar um paciente com IC originário do SE é guiada com menos frequência pela gravidade da doença do que pela falta de informações sobre fatores desencadeantes fisiológicos e sociais, pela complexidade das comorbidades e pela incerteza em torno da trajetória da doença em um cenário no qual um posterior retorno ao SE pode ser visto como um erro de disposição (28). Se forem confirmadas as informações e a existência de um bom regime basal, mas forem identificadas limitações à adesão, uma revisão dos fatores desencadeantes e uma reeducação focada podem permitir que os pacientes sejam

triados para uma unidade de observação ou recebam alta com seguimento rigoroso. Sem informações e esquemas adequados para realizar o seguimento devido, pode ser necessário internar os pacientes. Mesmo com uma triagem inteligente, a alta bem-sucedida diretamente do SE depende muito de imediatismo, rigor e acesso contínuo ao manejo da IC pós-alta, para os quais os recursos de pessoal variam amplamente. Embora a presença de condições de alto risco possa impactar o nível de cuidado hospitalar nas decisões de admissão, diretrizes nacionais e estudos anteriores não delinearão critérios definitivos para uma alta segura do SE (17, 30, 32, 44).

Diversos modelos de previsão de risco de mortalidade hospitalar e morte prematura ou readmissão após a alta incorporam fatores avaliados no SE (22-24, 47, 49, 56-75), incluindo fatores clínicos na triagem de emergência como instabilidade hemodinâmica evidente, hipóxia e oligúria; eventos concomitantes como síndromes coronarianas agudas, acidente vascular cerebral e sepse; e autocuidado (43, 47, 53). Os achados do exame físico que podem ser observados no SE incluem pressão arterial e terceira bulha cardíaca (31, 49, 60). Os peptídeos natriuréticos têm sido estudados com mais frequência no SE, geralmente através de testes laboratoriais remotos (24, 55, 63, 68), e diversos outros resultados laboratoriais de rotina e biomarcadores na apresentação foram correlacionados com o risco (51, 55, 56, 61-64, 68, 69, 71-73). Diversos modelos abordam a mortalidade precoce com base nas características de admissão (22, 49, 52, 57-59, 67).

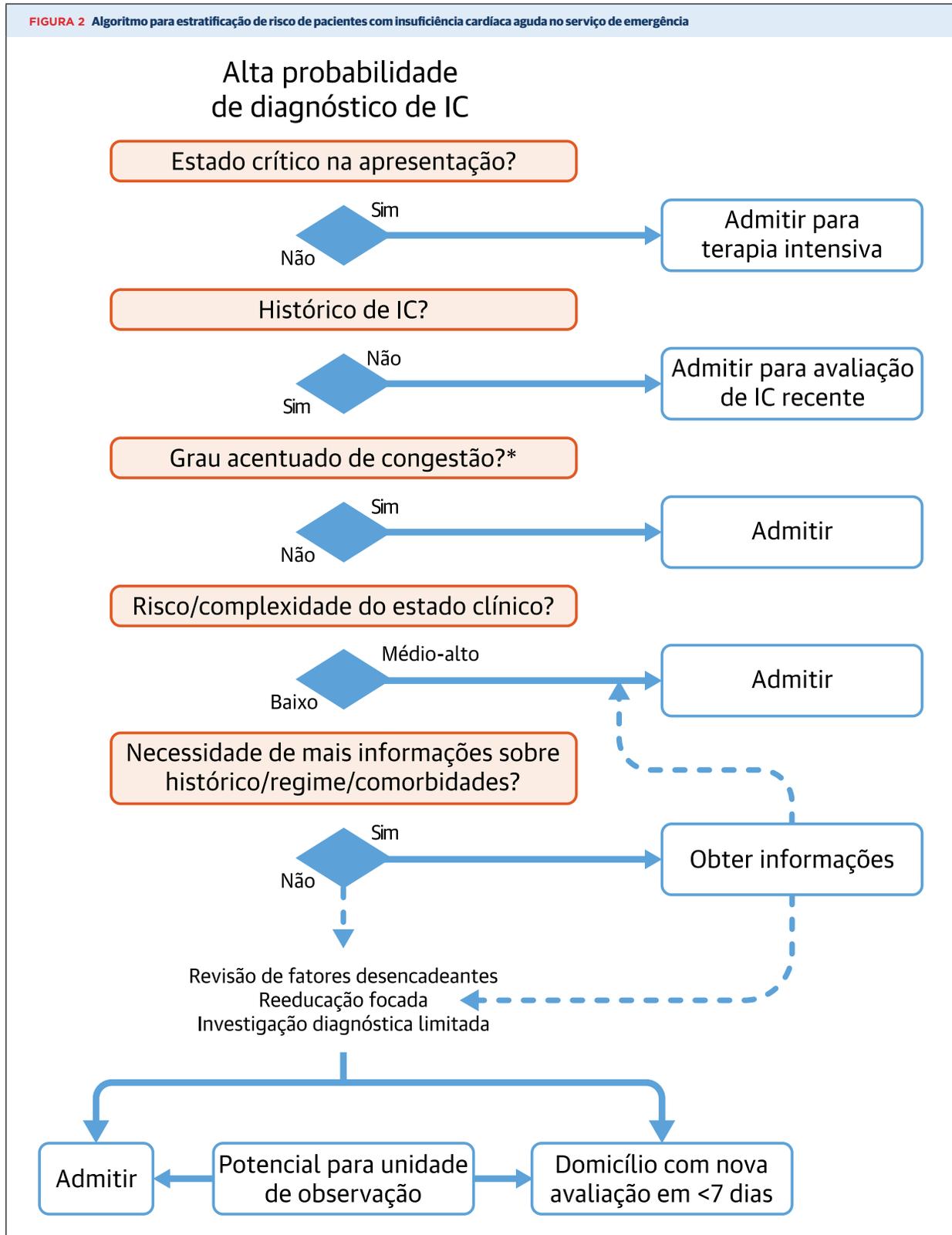
Com frequência, pacientes que receberam alta recentemente acabam passando de novo pelo SE. Uma documentação cuidadosa do estado otimizado, planos claros para diuréticos com dose de resgate e os fatores desencadeantes para usá-los, e os objetivos gerais da terapia podem aumentar não apenas a eficácia do manejo ambulatorial, mas também a eficiência da triagem se os pacientes ainda retornarem ao SE. Esse tópico é discutido em mais detalhes na Seção 9 sobre alta e na Transferência do Cuidado Focado na Alta (Seção 10), um documento de uma página que pode fornecer essas informações de uma forma acionável no momento dos cuidados de emergência.

A terapia precoce é crucial para IC aguda, mesmo que os pacientes acabem sendo admitidos. A terapia medicamentosa é discutida nas Seções 7.2, 7.4, 7.5 e 7.6. A dosagem de diuréticos para descongestão é detalhada na Seção 7.2.

6.2. Avaliação inicial detalhada - estabelecendo os objetivos de internação

O plano integrado para a hospitalização deve ser desenvolvido assim que a equipe de cuidado multidisciplinar puder se reunir para revisar os dados relevantes. O plano deve incorporar o panorama da trajetória da doença em longo prazo e os fatores na admissão que possam ser modificados de modo favorável por intervenções no hospital.

FIGURA 2 Algoritmo para estratificação de risco de pacientes com insuficiência cardíaca aguda no serviço de emergência



*Edema acentuado nas pernas, ascite ou edema escrotal ou perineal podem ser sinais clínicos de congestão acentuada. A extensão das anormalidades radiográficas e bioquímicas também pode indicar o grau de congestão. IC = insuficiência cardíaca; SE = serviço de emergência.

TABELA 1**Preditores de risco em estudos sobre cuidados de emergência em pacientes com insuficiência cardíaca aguda**

- Risco imediato (medidas de gravidade aguda) (45)
 - Hipóxia, choque/hipoperfusão, desconforto respiratório, anúria e condição aguda e agravada (sepse, acidente vascular cerebral, síndrome coronariana aguda, arritmia hemodinamicamente significativa)
- Risco intermediário (preditores de eventos ao longo de 30 dias) (45-56)
 - IC de início recente
 - Baixa PA sem choque ou hipoperfusão
 - Taquicardia
 - Disfunção renal
 - Hiponatremia
 - Troponina cardíaca elevada sem SCA
 - Grau de elevação do BNP
 - Disfunção hepática
- Risco baixo (45-56)
 - PA e FC normais
 - Resposta rápida ao diurético intravenoso inicial com diurese e alívio dos sintomas
 - Resolução rápida dos sintomas no SE
 - Função renal e hepática normal sem declínio recente
 - BNP e troponina cardíaca normais

BNP = peptídeo natriurético do tipo B; FC = frequência cardíaca; PA = pressão arterial; SCA = síndrome coronariana aguda; SE = serviço de emergência.

Além do médico assistente e do enfermeiro da unidade de internação, a equipe ideal deve incluir um farmacêutico e coordenador de alta e/ou enfermeiro de cuidados avançados para orientar a educação do paciente e abordar obstáculos à transição bem-sucedida para o cuidado ambulatorial. As tendências atuais de aceleração do fluxo de pacientes e equipes aumentam a necessidade de coordenação formal do plano inicial, muitas vezes na manhã após a admissão, quando mais detalhes do histórico e da reconciliação medicamentosa costumam já ter surgido.

TABELA 2**Fatores comuns que podem contribuir para o agravamento da insuficiência cardíaca**

- Isquemia miocárdica aguda
- Hipertensão não controlada
- Fibrilação atrial e outras arritmias
- Não adesão ao regime medicamentoso ou à restrição de sódio ou líquidos
- Medicamentos com efeito inotrópico negativo
- Medicamentos que aumentam a retenção de sódio (AINHs, tiazolidinedionas, esteroides)
- Consumo excessivo de álcool ou uso de drogas ilícitas
- Anemia
- Hiper ou hipotireoidismo
- Infecções agudas (infecção do trato respiratório superior, pneumonia, infecções do trato urinário)
- Diagnósticos adicionais de doença cardiovascular aguda (valvopatia aórtica, endocardite, miopericardite)

Adaptado de Yancy et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure (15). ACCF = American College of Cardiology Foundation; AHA = American Heart Association; AINH = anti-inflamatório não hormonal.

Os dois temas centrais do cuidado de pacientes hospitalizados por IC descompensada são a descongestão e a otimização das terapias recomendadas para IC, mas vários outros objetivos também precisam ser atingidos. O plano de cuidados coordenados inclui a avaliação, conforme a necessidade, da etiologia primária da doença cardíaca e potenciais fatores agravantes que exigiriam intervenção específica, tanto cardíaca quanto não cardíaca (34) (ver Tabela 2). A avaliação cuidadosa deve continuar mesmo depois que um fator desencadeante já foi reconhecido. A descompensação não deve ser imediatamente atribuída à não adesão, pois a maioria dos pacientes descreve lapsos ocasionais nas restrições de sal e nos horários dos medicamentos; é provável que isso também ocorra em pacientes sem descompensação da IC. A atribuição excessiva à não adesão, além de excluir uma explicação alternativa dos sintomas, pode estigmatizar injustamente os pacientes, e esse erro pode afetar mais comumente pacientes com baixos níveis educacionais e socioeconômicos.

As lacunas identificadas na compreensão do paciente devem ser o foco do ensino e do reforço necessários durante a hospitalização. Preocupações com limitações de suporte no ambiente doméstico ou barreiras reconhecidas ao autocuidado devem desencadear trabalho social ou outra consulta apropriada (37). A descoberta na admissão da não adesão a medicamentos prescritos anteriormente identifica a necessidade de educação motivacional relacionada à adesão (76). As consultas de fisioterapia ou nutrição, conforme necessário, devem ser incluídas no plano formal e iniciadas precocemente durante a hospitalização.

Todos os integrantes da equipe devem contribuir para uma avaliação inicial do provável desfecho tanto no hospital quanto após a alta. Um perfil de alto risco devido a fatores que não parecem modificáveis deve provocar discussões precoces com o paciente e a família sobre os desfechos previstos e as prioridades para a qualidade e a quantidade de vida remanescente. Independentemente do prognóstico, todos os pacientes admitidos no hospital devem ter um tomador de decisão substituto definido; idealmente, ele deve ser identificado no ambulatório e registrado durante a admissão. No entanto, se ainda não tiver sido feita, essa definição deve ser supervisionada pela equipe de internação.

Pacientes hospitalizados com diagnóstico de IC costumam apresentar uma carga maior de problemas médicos complexos do que no passado, alguns relacionados a comorbidades crônicas (ver Seção 6.2.2, Consideração de comorbidades). Entretanto, outros problemas ativos podem conduzir o diagnóstico de admissão da equipe de saúde. Os objetivos delineados para o tratamento hospitalar da IC descompensada devem ser aplicáveis tanto para o diagnóstico primário quanto secundário de IC na admissão, embora ainda não tenham sido estabelecidos os modelos de alocação de pessoal apropriados para o manejo conjunto da IC em outros serviços.

TABELA 3 Evidências clínicas de congestão

Sintomas	
Ortopneia	
Dispneia aos mínimos esforços	
Dispneia paroxística noturna	
Tosse noturna*	
Bendopneia	
Inchaço abdominal	
Saciedade precoce	
Anorexia, náusea	
Dor no quadrante superior direito	
Inchaço periférico	
Rápido ganho de peso	
Sinais†	
Pressão venosa jugular elevada	
Estertores‡	
Derrame pleural‡	
Intensidade aumentada do componente pulmonar da segunda bulha	
Terceira bulha cardíaca	
Sopros de insuficiência mitral e/ou tricúspide	
Hepatomegalia pulsátil	
Ascite§	
Edema pré-sacral, escrotal ou perineal	
Edema periférico	

IC = insuficiência cardíaca; PVJ = pressão venosa jugular.

*Geralmente em decúbito dorsal.

†PVJ é o sinal mais sensível. Estertores nem sempre estão presentes.

‡Incomum na IC crônica.

§Pode ser difícil distinguir da adiposidade central.

6.2.1. Avaliação dos perfis hemodinâmicos

A maioria dos pacientes apresenta pelo menos um sintoma e um sinal de congestão que podem ser rastreados como alvos durante a descongestão e podem servir de sintomas de alarme para recorrência da congestão após a alta (70, 74, 77, 78) (Tabela 3). A pressão venosa jugular (PVJ) reflete uma elevação da pressão de enchimento do lado direito, sendo também um indicador sensível de elevação da pressão de enchimento do lado esquerdo em pacientes com IC (75, 79). Os estertores, quando presentes, costumam indicar pressões de enchimento mais altas do que os valores basais, mas geralmente estão ausentes na IC crônica devido à compensação linfática pulmonar. Edemas depressíveis extensos, ascite ou grandes derrames pleurais refletem grandes reservatórios extravasculares que podem levar muitos dias para serem mobilizados.

Os perfis clínicos dos pacientes com IC são mostrados na Figura 3. Os pacientes identificados com congestão devem ser avaliados ainda em relação à presença ou não de elevação proporcional das pressões de enchimento nos lados direito e esquerdo (pressão atrial direita >10 mmHg e pressão de capilar pulmonar >22 mmHg; entre 75% e 80% dos pacientes com ICFe; percentual menos definido para ICFeP) (42, 80). O perfil clínico quente-congesto sem evidência de hipoperfusão caracteriza mais de 80% dos pacientes admitidos com FE reduzida e quase todos com FE preservada, exceto aqueles com pequenas cavidades ventriculares esquerdas de cardiomiopatias restritivas ou hipertróficas (39, 42). O perfil frio-congesto descreve congestão acompanhada de evidência clínica de hipoperfusão, a partir da suspeita

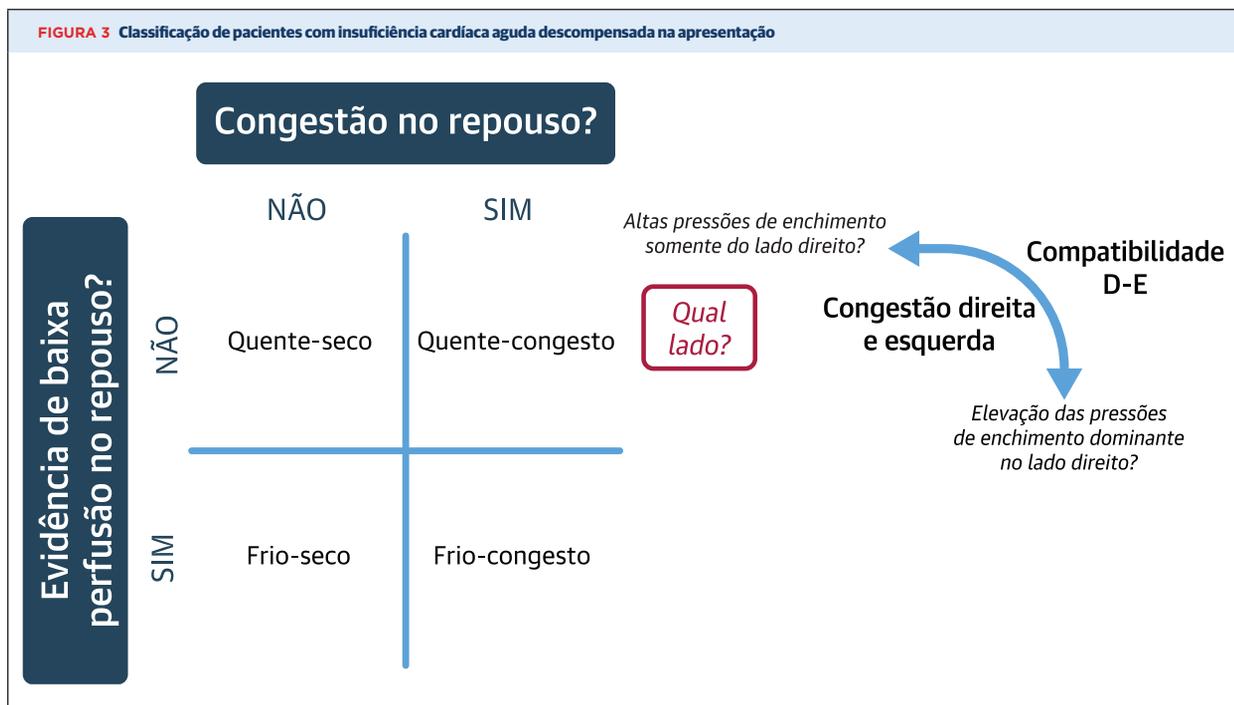


TABELA 4 Principais comorbidades a serem consideradas

Comorbidade	Manejo	Diretrizes/Fluxogramas relevantes
Cardiovascular		
Doença arterial coronariana/síndrome coronariana aguda	Avaliar e tratar isquemia e considerar revascularização.	Diretriz AHA/ACC 2014 para o manejo de pacientes com síndromes coronarianas agudas sem supradesnível do segmento ST Diretriz ACCF/AHA 2013 para o manejo do infarto do miocárdio com supradesnível do segmento ST
Fibrilação arterial/flutter atrial	Obter controle ideal de frequência. Considerar restauração do ritmo sinusal normal. Anticoagulação, conforme necessário.	Diretriz ACC/AHA/HRS 2014 para o manejo de pacientes com fibrilação atrial Atualização focada AHA/ACC/HRS 2019 da Diretriz AHA/ACC/HRS 2014 para o manejo de pacientes com fibrilação atrial
Doença cerebrovascular, AIT/AVC	Tratar de acordo com as diretrizes atuais.	Diretrizes para a prevenção de AVC em pacientes com AVC e ataque isquêmico transitório
Doença vascular periférica	Tratar de acordo com as diretrizes atuais.	Diretriz AHA/ACC 2016 sobre o manejo de pacientes com doença arterial periférica em membros inferiores
Estenose aórtica	Tratar de acordo com as diretrizes atuais.	Atualização AHA/ACC 2017 da Diretriz AHA/ACC 2014 para o manejo de pacientes com doença valvar cardíaca
Regurgitação mitral	Encaminhar a um especialista em doenças cardíacas estruturais e tratar de acordo com as diretrizes atuais.	Atualização AHA/ACC 2017 da diretriz AHA/ACC 2014 para o manejo de pacientes com doença valvar cardíaca
Hipertensão	Otimizar TMOd para IC para controle da PA. Considerar vasodilatadores IV além de diuréticos IV em caso de urgência ou emergência hipertensiva. IECA/BRA/IRAN/betabloqueador/antagonistas da aldosterona são primeira linha para ICFE. Evitar bloqueadores de canal de cálcio (BCCs) não diidropiridínicos e alfabloqueadores em ICFE; BCCs diidropiridínicos são permitidos para o controle da PA em caso de terapias baseadas em evidências.	Diretriz ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA 2017 para prevenção, detecção, avaliação e manejo da hipertensão arterial em adultos Atualização focada ACC/AHA/HFSA 2017 da diretriz ACCF/AHA 2013 para o manejo da insuficiência cardíaca
Doença sistêmica		
Diabetes melito	Monitorar hiperglicemia durante o período de hospitalização, otimizar terapia, evitar tiazolidinedionas, considerar metformina, inibidores da SGLT2, seguir os padrões atuais de tratamento.	Padrões de cuidado médico da <i>American Diabetes Association</i> - 2019 Fluxograma de decisão do consenso de especialistas do ACC 2018 sobre novas terapias para redução de risco cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular aterosclerótica
Doença renal crônica	Avaliar etiologia, evitar agentes nefrotóxicos. Quelantes de potássio podem ser considerados para maximizar o bloqueio neuro-hormonal. Manejo conjunto com médico nefrologista. Pacientes em diálise são particularmente problemáticos.	Diretriz de prática clínica KDIGO 2012 para avaliação e tratamento da doença renal crônica
Piora aguda da função renal	Avaliar etiologia, reconhecer que o aumento transitório da creatinina com estratégias de descongestão apropriadas ou o início de SRAA geralmente não estão associados a piores desfechos.	Diretriz de prática clínica KDIGO 2012 para avaliação e tratamento da doença renal crônica
Doença hepática	Avaliar etiologia e estratégias de tratamento adequadas em caso de doença hepática primária. Observar aumento da prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica que pode progredir para esteato-hepatite não alcoólica.	O diagnóstico e manejo da doença hepática gordurosa não alcoólica: diretriz de prática clínica da <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
Exacerbação aguda da doença pulmonar crônica	Monitorar oxigenação, otimizar terapia, tratar hipóxia, considerar ventilação não invasiva.	Estratégia global para o diagnóstico, manejo e prevenção da doença pulmonar obstrutiva crônica: relatório de 2019
Infecção		
Apneia do sono	Facilitar diagnóstico através do estudo do sono para distinguir apneia central e obstrutiva do sono e iniciar tratamento apropriado.	Manejo da apneia obstrutiva do sono em adultos: diretriz de prática clínica do <i>American College of Physicians</i> .
Anemia/deficiência de ferro	Avaliar e tratar de acordo com a etiologia subjacente. Considerar carboximaltose férrica por via IV ou ferro não dextrano IV ou substituição intravenosa de ferro para melhorar os sintomas e a capacidade funcional, mesmo se a anemia for leve. Considerar transfusão para anemia grave e sintomática.	Tratamento de anemia em pacientes com doença cardíaca: diretriz de prática clínica do <i>American College of Physicians</i> .
Doenças reumatológicas	Tratar de acordo com diretrizes atuais, reconhecer que alguns agentes biológicos podem ter cardiotoxicidade ou efeitos adversos em pacientes com IC.	Diretriz do <i>American College of Rheumatology</i> 2015 para o tratamento da artrite reumatoide
Amiloidose	Triar amiloidose cardíaca ou sistêmica com ou sem polineuropatia, com teste genético conforme apropriado; considerar tratamento para TTR e AL.	Diretrizes sobre o manejo da amiloidose AL
Câncer	Avaliar envolvimento cardíaco ou cardiotoxicidade da quimioterapia ou radioterapia.	Documento de posição do CES 2016 sobre tratamentos de câncer e toxicidade cardiovascular desenvolvido sob os auspícios do Comitê de Diretrizes Prática da ESC: a força-tarefa para tratamentos de câncer e toxicidade cardiovascular da <i>European Society of Cardiology</i> (ESC)
Tireoide	Tentar gradualmente atingir o estado eutireoideo.	Diretrizes para o tratamento do hipotireoidismo Diretrizes da <i>American Thyroid Association</i> 2016 para diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo e outras causas de tireotoxicose

Continua na próxima página

TABELA 4 Continuação

Comorbidade	Manejo	Diretrizes/Fluxogramas relevantes
<i>Condição geral</i>		
Obesidade	Triar para diabetes e apneia do sono, educar sobre a modificação do estilo de vida. Encaminhar para nutricionista. Considerar cirurgia de <i>bypass</i> gástrico. Programa de exercícios/reabilitação cardíaca.	Intervenções comportamentais de perda de peso para prevenir a morbimortalidade relacionada à obesidade em adultos: declaração de recomendação da força-tarefa de serviços preventivos dos EUA
Desnutrição	Avaliar desnutrição calórica proteica. Encaminhar para nutricionista.	Diretrizes para o fornecimento e avaliação de terapia de suporte nutricional em pacientes adultos críticos
Fragilidade, descondicionamento	Avaliar fragilidade, considerar fisioterapia e/ou encaminhamento para reabilitação.	
<i>Psicossocial</i>		
Demência/declínio cognitivo	Avaliar fatores precipitantes, possível delírio, avaliar função executiva cognitiva e mental.	Relatório do subcomitê de desenvolvimento, disseminação e implementação de diretrizes da <i>American Academy of Neurology</i>
Depressão	Triar para depressão e outros transtornos de humor. Considerar encaminhamento (87) para aconselhamento e possível farmacoterapia.	Tratamento não farmacológico versus tratamento farmacológico de pacientes adultos com transtorno depressivo maior: diretriz de prática clínica do <i>American College of Physicians</i>
Abuso de substâncias	Monitorar e tratar cardiotoxicidade e abstinência, instruir sobre cardiotoxicidade, encaminhar para reabilitação por abuso de substâncias.	Políticas públicas e de saúde para facilitar prevenção e tratamento eficazes de transtornos por uso de substâncias envolvendo medicamentos ilícitos e prescritos: documento de posição do <i>American College of Physicians</i>
Tabagismo	Aconselhamento para abandono do tabagismo.	Intervenções comportamentais e farmacoterapêuticas para abandono do tabagismo em adultos, incluindo mulheres grávidas: declaração de recomendação da força-tarefa dos serviços preventivos dos EUA Fluxograma de decisão do consenso de especialistas do ACC de 2018 sobre o tratamento para abandono do tabagismo
Alcoolismo	Monitorar e tratar abstinência, educar sobre cardiotoxicidade, encaminhar para reabilitação.	Diretrizes para o tratamento biológico do uso de substâncias e distúrbios relacionados, parte 1: alcoolismo, primeira revisão
Apoio social inadequado	Avaliar autonegligência, barreiras ao cuidado, capacidade e sistemas de apoio necessários para o autocuidado. Encaminhar ao serviço social.	
Não adesão	Avaliar motivos da não adesão, incluindo falta de conhecimento em saúde; abordar objetivos do cuidado; possibilitar educação e apoio para superar barreiras.	Fluxograma de decisão do consenso de especialistas do ACC de 2017 para otimização do tratamento da insuficiência cardíaca: respostas a 10 questões fundamentais sobre insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (Tabela 9, Tabela 10, Tabela 11)

ACC = *American College of Cardiology*; AHA = *American Heart Association*; AL = amiloidose de cadeia leve; BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; IAMCSST = infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST; IC = insuficiência cardíaca; ICFE = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; SGLT2 = cotransportador de sódio e glicose 2; SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona; TMO = terapia medicamentosa orientada por diretrizes; TTR = amiloidose da transtirretina.

de pressão arterial com largura de pulso limitada, extremidades frias, oligúria, estado de alerta reduzido e, com frequência, intolerância recente à inibição neuro-hormonal. Sonolência, dificuldade de concentração e débito urinário muito baixo também podem estar presentes. Esses pacientes podem necessitar de terapia adjuvante com vasodilatadores ou agentes inotrópicos ou diminuição de medicamentos com efeitos inotrópicos negativos para melhorar o débito cardíaco e facilitar a diurese. Pacientes que parecem ter baixo débito cardíaco sem congestão clínica (perfil frio-seco) costumam apresentar elevação não detectada das pressões de enchimento, que pode ser confirmada por avaliação hemodinâmica invasiva. A incerteza quanto ao estado hemodinâmico está associada a piores desfechos, sendo uma indicação para avaliação hemodinâmica invasiva (15, 81). A verdadeira hipoperfusão sem elevadas pressões de enchimento representa menos de 5% dos pacientes admitidos (39) e, em geral, reflete uma terapia anterior agressiva com firme adesão. Um paciente hospitalizado com descompensação aparente, no qual a pressão de enchimento e a perfusão parecem normais,

deve ser cuidadosamente avaliado quanto a outras causas de sintomas, como isquemia transitória ou arritmias, ou diagnósticos não cardíacos, como doença pulmonar.

6.2.2. Consideração de comorbidades

Um dos principais componentes da avaliação inicial detalhada é a abordagem das comorbidades do paciente (Tabela 4). Essas comorbidades e suas terapias devem ser cuidadosamente consideradas por seu papel na descompensação da IC e como alvos independentes para intervenção. Por exemplo, diabetes melito e doença pulmonar estão presentes em 30% a 40% dos pacientes hospitalizados com IC e têm impacto na gravidade da doença e no risco de descompensação (82). A disfunção renal pode precipitar a congestão e limitar o início da TMO. A fragilidade é outra comorbidade comum na IC, principalmente em idosos (83, 84), e sua associação com saúde, estado funcional e incapacidade no fim da vida é um foco cada vez mais importante para pacientes com IC e seus cuidadores. Aproximadamente 50% a 70% dos pacientes idosos admitidos com ICAD apre-

TABELA 5 Avaliação de risco durante a hospitalização

Histórico crônico anterior à admissão	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Idade avançada (robusta em todos os modelos) ■ Número de hospitalizações anteriores por IC (41, 92) ■ Comorbidades, principalmente diabetes, DPOC, doença hepática, câncer, demência (41, 82) ■ Fragilidade (54, 85) ■ Confirmação de baixa FEVE na ICFer (39, 41, 91) ■ Disfunção VD 	
Avaliação na admissão	Reavaliação na alta
Sintomas de classe IV (39, 91, 99)	Descongestão eficaz melhora o prognóstico.
Não adesão a medicamentos ou restrição de sal/líquidos (37, 76)	Educação focada durante a hospitalização com maior suporte domiciliar e comunitário pode melhorar a adesão (107, 108).
Risco progressivamente maior com níveis mais altos de peptídeo natriurético (NP) na admissão (24, 51, 55, 63, 68)	Maior redução (>30%-60%) nos níveis de NP associados a melhores desfechos (68, 109-112). Risco progressivamente maior com níveis mais altos de NP na alta (51, 113).
Marcadores de disfunção renal: ■ Creatinina sérica elevada ou baixo <i>clearance</i> (41, 49)	Risco aumentado, mas pequenos aumentos na creatinina que acompanham a descongestão bem-sucedida estão associados a um melhor prognóstico (118-120).
■ Risco adicional de alto BUN (49, 62)	Alto BUN na alta aumenta o risco (66).
■ Baixa concentração de sódio na urina após a primeira dose de diurético IV (114)	Baixa excreção total de sódio na urina pode ser um marcador mais importante do que o débito urinário total durante a hospitalização (121).
■ Resistência diurética com altas doses ambulatoriais (115-117)	Resistência diurética hospitalar associada a maior tempo de internação e piores desfechos (66, 77). Alto risco se receber alta com doses altas de diurético de alça (66, 115-117).
Grau de congestão na admissão não preditivo do desfecho, exceto maior tempo de internação com maior excesso de volume (39, 67, 70, 104)	Congestão residual após o tratamento confere alto risco (67, 70, 78, 104, 122). <ul style="list-style-type: none"> ■ Altas pressões de enchimento mensuradas (78) ■ Ortopneia (67, 70, 104) ■ Edema (67, 70, 104) ■ Escores compostos de congestão (67, 104) ■ Ausência de hemoconcentração (118, 120, 123)
Perfil hemodinâmico de "frio-congesto" na admissão (39, 65, 124)	Alta com perfil frio ou congesto associado a maior risco (65, 124).
Baixa pressão arterial sistólica (39, 49, 60, 91, 124)	Baixa pressão arterial sistólica na alta também identifica alto risco (65-67, 124).
Elevação de troponina (57, 64)	Risco se elevado a qualquer momento durante a hospitalização.
Hiponatremia (39, 41, 61, 91)	Sódio mais baixo na alta prediz maior risco (66).
Maior risco na admissão se: ■ Sem terapia com SRA (39, 88) ■ Sem terapia com betabloqueador (66, 88)	Interrupção de IECA/BRA no hospital para hipotensão ou disfunção renal está associada a desfechos desfavoráveis (90). Impacto desconhecido do reinício após interrupção por razões circulatórias e/ou renais. Alta sem inibição do SRA ou alta sem betabloqueador associadas a alto risco (88, 103, 106).
Eventos hospitalares inesperados que conferem riscos adicionais	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Reanimação ou intubação (66) ■ Terapia inotrópica intravenosa, mesmo que breve (125) 	
Risco integrado na transição para alta = risco na admissão + trajetória hospitalar + eventos inesperados	

A modificação dos itens em negrito/italico diminui o risco. Observar que as referências para os fatores de risco são fornecidas como exemplos e não buscam listar todas as fontes de validação.
BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; BUN = nitrogênio da ureia sanguínea (*blood urea nitrogen*); DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IC = insuficiência cardíaca; IV = intravenoso; NP = peptídeo natriurético (*natriuretic peptide*); SRA = sistema renina-angiotensina; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

sentam algum grau de fragilidade, embora isso possa ser revertido ou atenuado com intervenções (85, 86). Deve-se considerar, no momento da hospitalização, a necessidade de consulta fisioterapêutica.

6.2.3. Avaliação inicial de riscos

Este documento centra-se na avaliação da trajetória clínica da IC em termos tanto do progresso clínico diário quanto do curso da doença em longo prazo, incorporando o histórico do paciente com fatores de risco específicos na admissão, o progresso diário em direção aos objetivos da hospitalização e a reavaliação antes da alta. Os fatores de

risco incluídos nessa avaliação podem ser fixos, como idade ou número de hospitalizações anteriores, ou potencialmente modificáveis, como níveis de peptídeos natriuréticos. Muitos dos dados disponíveis sobre riscos na IC podem ser analisados por seu impacto na trajetória. A melhora dos fatores de risco modificáveis, como congestão clínica, níveis elevados de peptídeos natriuréticos e inadequação da terapia medicamentosa recomendada, está associada a um melhor prognóstico.

Vários fatores foram identificados como responsáveis por aumentar o risco de mortalidade por IC e reinternação (22-24, 39, 47, 49, 51, 54-67, 69, 70, 72, 88-92). Muitos desses

TABELA 6 Intervenções para pacientes com alto risco de desfechos desfavoráveis

Discussão do prognóstico
Avaliação de terapias avançadas*, se apropriado
Revisão de objetivos do cuidado e diretivas antecipadas
Consideração antes de intervenções [†] que possam ser difíceis de interromper
Educação sobre cuidados paliativos e opções para pacientes terminais

*Transplante, assistência circulatória mecânica. [†]Terapia inotrópica intravenosa, assistência circulatória temporária, ventilação mecânica, diálise.

fatores, obtidos a partir de registros e bancos de dados de ensaios clínicos, são variáveis contínuas, enquanto aqueles obtidos de bancos de dados administrativos costumam ser binários (isto é, histórico de doença renal). Variáveis demográficas e determinantes psicossociais de saúde (93-97), fatores de risco fisiológicos que refletem a gravidade da doença cardíaca ou a eficácia da terapia, biomarcadores séricos que refletem resposta e estresse cardíaco e sistêmico e a adequação do regime medicamentoso costumam estar envolvidos.

Fatores de risco específicos que predizem eventos em muitos modelos são idade avançada, histórico de hospitalização por IC, função renal diminuída, altas concentrações de peptídeos natriuréticos e pressão arterial baixa (58, 91). A idade é de importância central na integração do prognóstico, uma vez que a idade avançada prediz maior mortalidade, em especial quando combinada com maior número de hospitalizações anteriores por IC (92). A combinação de idade avançada, várias hospitalizações recentes por IC e doença renal crônica identifica uma população cujo prognóstico de longo prazo é particularmente desfavorável.

Vários escores de risco validados em populações ambulatoriais com IC crônica fornecem discriminação significativa entre pacientes com maior e menor probabilidade de sofrer o desfecho combinado de morte ou hospitalização (59, 98, 99). Esses modelos predizem melhor a hospitalização recorrente do que a morte, cuja calibração é fraca (100). Para pacientes hospitalizados que, segundo a predição de modelos recentes, morrerão durante a atual admissão de IC, mais de 9 a cada 10 recebem alta com vida (101).

Para ser útil, a identificação de um estado de alto risco deve ser acionável (102). Os escores de risco integrados podem ajudar a alocar recursos hospitalares limitados, bem como desencadear e informar discussões sobre prognóstico e objetivos apropriados de cuidado. Muitas vezes, no entanto, os componentes de risco devem ser analisados de forma mais aprofundada para direcionar uma intervenção mais específica. Este documento concentra-se nas avaliações de risco realizadas durante a hospitalização que podem orientar o manejo hospitalar para melhorar os desfechos após a alta (9, 33, 103-106). Por exemplo, estratégias para reduzir a readmissão relacionada à não adesão

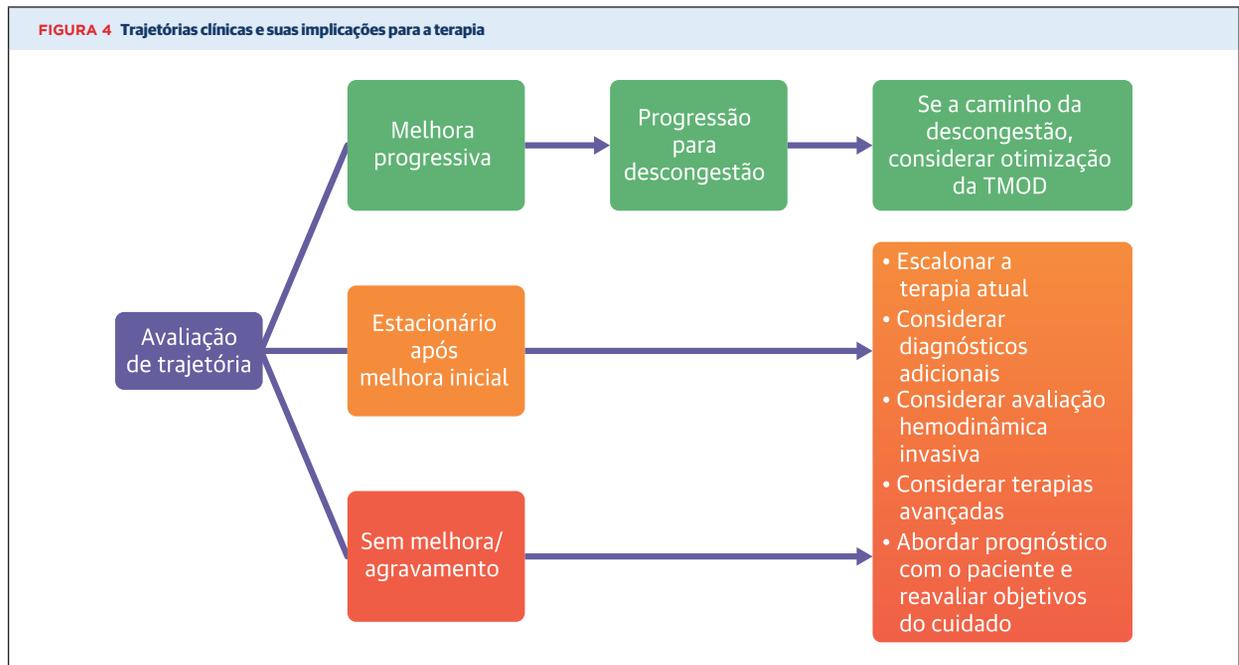
podem não ser úteis para os pacientes que se aproximam do fim da vida.

Como uma mensagem importante deste documento é a importância da avaliação seriada desde a admissão até a alta, os fatores de risco listados na Tabela 5 são categorizados de acordo com o momento em que podem ser identificados durante a hospitalização. Ao estabelecer metas para diminuir o risco e melhorar os desfechos após a hospitalização e posteriormente, pode ser útil focar nos fatores de risco com maior probabilidade de serem modificáveis.

Os fatores de risco conhecidos no momento da internação incluem idade, duração da IC e frequência de hospitalização. Os riscos crônicos anteriores ou recentes que podem ser reconhecidos no momento da admissão incluem disfunção ventricular direita, sintomas persistentes de classe IV e não adesão a medicamentos e/ou restrições de sal/líquidos. Vários correlatos de disfunção renal crônica e disfunção ventricular direita predizem maior risco, mas não está claro como e se esses riscos são modificados pelas intervenções durante a hospitalização. Dos biomarcadores mensurados clinicamente, os níveis de peptídeos natriuréticos são os preditores mais robustos de readmissões e morte (24, 55, 63, 68, 111, 112), além de altamente modificáveis com descongestão bem-sucedida, que resulta em continuação da redução dos níveis por dias após a alta. A magnitude da redução dos níveis de peptídeos natriuréticos durante a terapia está intimamente associada a um menor risco, enquanto o aumento dos níveis ou a incapacidade de reduzi-los estão associados a um maior risco (109, 110). Os níveis absolutos na alta também são fortemente preditivos de reinternação, necessidade de terapias avançadas como transplante ou assistência circulatória mecânica, e mortalidade. Há um interesse crescente na concentração de sódio na urina durante a terapia diurética intravenosa como biomarcador de melhores desfechos que se relaciona intimamente com a resposta renal, seja na coleta de 24 horas ou na primeira urina *in loco* após diurético intravenoso (114, 126).

As elevações de troponina na admissão ou durante a hospitalização por IC, mesmo na ausência de síndromes coronarianas agudas, estão associadas a piores desfechos, mas não foram amplamente integradas à avaliação geral de riscos (64). Não está claro se o risco é modificado pelas alterações que ocorrem na troponina após a admissão. Concentrações elevadas de outros biomarcadores, incluindo ST2 (68, 127), galectina 3 (68, 73), copeptina e formas de adrenomedulina (88, 128), implicam fluxogramas associados a doenças mais avançadas e piores desfechos, mas não foram validadas como resultados para orientar intervenções específicas. Os perfis multimarcadores podem combinar vários aspectos do risco (69, 71).

Os sintomas e sinais de congestão são de importância central e costumam fazer parte da apresentação para admissão. Quando presentes, graus mais altos de congestão estão associados a maior perda volêmica final e maior tempo



de internação antes da descongestão; porém, se a descongestão puder ser obtida, o grau de congestão inicial não está associado a um maior risco (67, 70, 120). A admissão ou a alta com o perfil frio-congesto estão associadas a piores desfechos (124). É improvável que a fragilidade melhore durante a hospitalização, mas ela pode ser beneficiada após a alta por melhor estado clínico, nutrição e reabilitação (83-86). A não adesão identificada no momento da admissão prediz não adesão e readmissão após a alta (76, 107), mas algumas intervenções conseguiram diminuir o risco de não adesão (108).

Neste documento, descrevemos a avaliação do risco dos pacientes na admissão, a revisão diária durante toda a fase ativa da terapia e a revisão na transição de diuréticos intravenosos para orais antes do dia da alta. Para a calibração do risco durante a hospitalização, a equipe de redação achou importante padronizar os nós e os objetivos da hospitalização o máximo possível. Na avaliação final dos riscos antes da alta, o progresso e os eventos do curso hospitalar, incluindo necessidade inesperada de reanimação ou terapia inotrópica intravenosa, são incorporados à avaliação geral para revisar a perspectiva de longo prazo da trajetória da doença após a alta. A qualquer momento entre a admissão e a alta, o reconhecimento de alto risco de desfechos desfavoráveis deve desencadear considerações específicas (Tabela 6), incluindo cautela em relação ao início de terapias que podem ser difíceis de interromper.

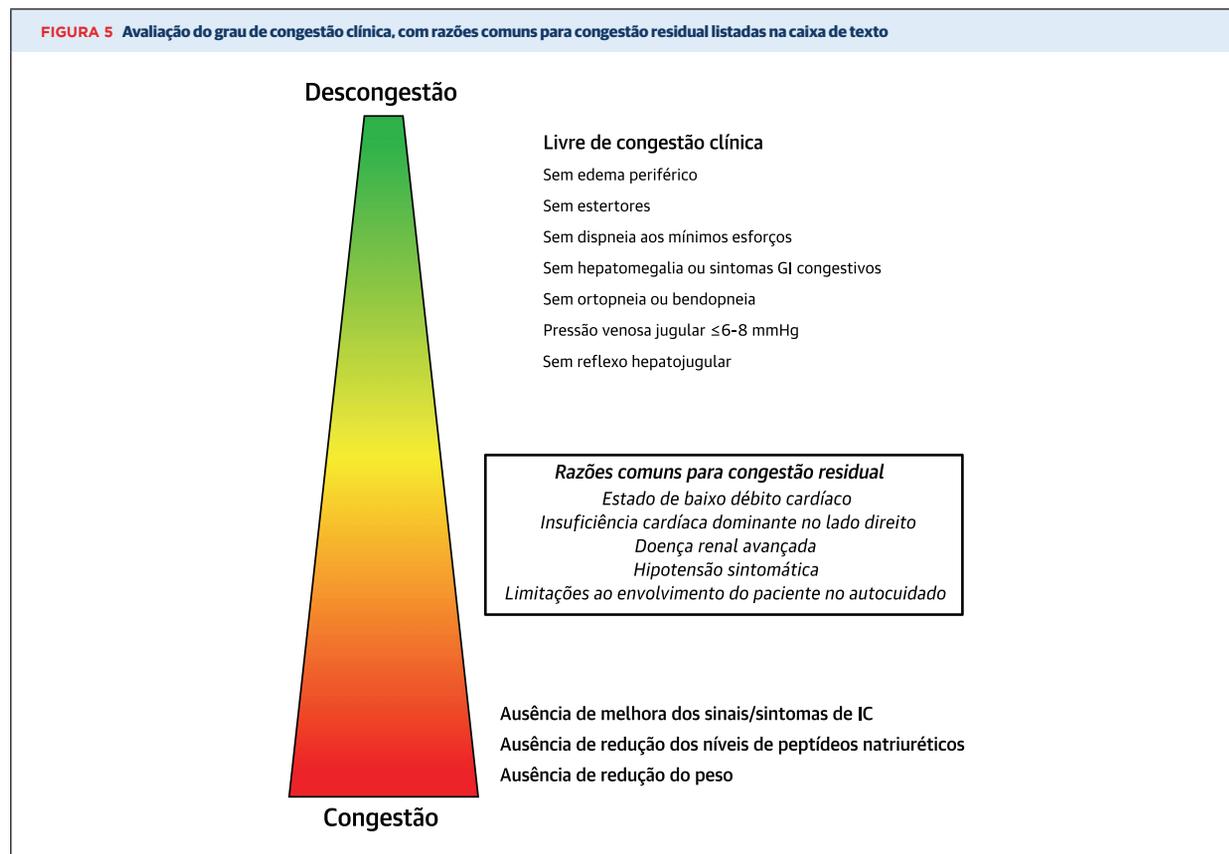
6.2.4. Documentação

Desde a admissão até a alta, as informações devem ser sistematicamente documentadas em um formato facilmente acessível aos profissionais de saúde, dentro e fora do hospital, para otimizar os cuidados e os desfechos. A disponibilidade dessas informações é crucial para um paciente que se apresenta logo após a alta e é considerado para readmissão (Figura 2).

Diversos princípios relativos a coleta e registro de informações serão enfatizados ao longo deste documento.

- A coleta e o registro das informações começam cedo (129) e continuam durante toda a hospitalização. Isso não deve ser deixado apenas para o dia da alta.
- Diferentes integrantes da equipe devem ser capazes de registrar e ter acesso às informações.
- É crucial o envio de informações apropriadas da equipe de internação a outros profissionais de saúde que interagem com o paciente fora do hospital.
- É importante a curadoria das informações para incluir os dados mais relevantes e, ao mesmo tempo, aperfeiçoar o processo de inserção de dados na medida do possível.
- Métodos padronizados de registro e transmissão de informações (usando aplicativos, prontuários eletrônicos ou formulários em papel, dependendo do local e dos recursos) podem ser úteis.

FIGURA 5 Avaliação do grau de congestão clínica, com razões comuns para congestão residual listadas na caixa de texto



GI = gastrointestinal; IC = insuficiência cardíaca

7. NÓ: AVALIAÇÃO DIÁRIA DE TRAJETÓRIA

A trajetória clínica de curto prazo durante a hospitalização representa a responsividade à terapia em termos de sintomas e sinais clínicos de IC e exames laboratoriais e diagnósticos. Essa trajetória ajuda a definir as etapas seguintes do manejo, coordenação de cuidados, risco e prognóstico de desfechos de saúde e disposição.

Também destacamos que uma avaliação de trajetória de longo prazo deve ser vista como uma avaliação específica do progresso em direção à resolução dos sintomas e sinais de congestão, adequação da perfusão, estabilidade dos sinais vitais e tendências da função renal e de outros órgãos (símbolos de bússola na Figura 1). O conceito de trajetória de longo prazo enfatiza a importância de retroceder para adquirir uma perspectiva não apenas de onde o paciente está, mas em que direção ele está indo, como um componente crucial para determinar se a terapia deve seguir o curso atual ou mudar de direção. Geralmente, a trajetória clínica do paciente é avaliada pelo menos uma vez ao dia, mas um entendimento claro da trajetória de longo prazo é especialmente importante em momentos como o dia após a admissão ou na transição para o regime de alta.

Três principais trajetórias hospitalares foram definidas de acordo com alterações nos sintomas do paciente, sinais clínicos, marcadores laboratoriais e de imagem se houver, presença ou ausência de complicações, avaliação e tratamento de comorbidades e alinhamento do tratamento com os objetivos do cuidado: 1) melhora progressiva; 2) estacionário após melhora inicial; ou 3) sem melhora/agravamento. Essas trajetórias se traduzem em diferentes estratégias de manejo ao longo da hospitalização e após a alta (Figura 4). Os pacientes com melhora progressiva devem ser considerados para o início e/ou a otimização adicional da TMOD. Naqueles sem melhora/agravamento, a terapia deve ser intensificada e diagnósticos adicionais, incluindo outras condições além da IC, devem ser considerados. Se a deterioração persistir, a avaliação hemodinâmica e as terapias avançadas merecem consideração. A intensificação da deterioração deve levar à discussão sobre prognóstico e objetivos do cuidado. Os pacientes estacionários representam aqueles cujos sintomas podem ter melhorado inicialmente, mas nos quais a congestão residual permanece e a resistência diurética e/ou a função renal, ou outros problemas, podem estar limitando o progresso. A questão principal nesses pacientes é se o escalonamento da terapia será suficiente para provocar

descongestão completa ou se essa meta precisa ser modificada, permitindo uma “cessão à congestão”.

7.1. METAS DE DESCONGESTÃO

As trajetórias de internação são definidas principalmente pelo ritmo e pela extensão da descongestão. A avaliação do grau de congestão clínica é descrita na Figura 5. A meta costuma ser a descongestão completa, com ausência de sinais e sintomas clínicos de elevadas pressões de enchimento no repouso (70, 78, 117, 130). As taxas de reinternação e morte são consistentemente mais baixas nos pacientes que estavam livres de congestão clínica no momento da alta (67, 78). Os ensaios clínicos sobre ICAD patrocinados pelo *National Heart, Lung e Blood Institute* especificaram objetivos de resolução de edema, ortopneia e distensão venosa jugular (74, 77, 78, 131, 132). A PVJ deve ser reduzida, em geral, para <8 cm, a dispnéia em repouso deve ser aliviada e não deve haver ortopneia, bendopneia ou edema residual (77, 78). Reservatórios periféricos de anasarca, grandes derrames pleurais e ascites detectáveis devem ser gradualmente esgotados; após, as pressões de enchimento intravascular, conforme indicado pela PVJ, diminuirão mais rapidamente. A quantidade de diurese final que será necessária para a descongestão completa não pode ser determinada no momento da admissão, e a diferença entre o peso na admissão e um peso-alvo anterior muitas vezes subestima o excesso de líquido. A hipotensão postural costuma ser interpretada como indicação de excesso de diurese, mas também pode refletir excesso de vasodilatação.

A maioria dos pacientes relata melhora precoce dos sintomas, principalmente da dispnéia. Nas admissões com ICFEr, a falta de ar foi relatada como o pior sintoma por cerca de metade dos pacientes, fadiga por cerca de um terço e desconforto abdominal, inchaço ou edema pelos demais

pacientes. A magnitude da melhora relatada pelo paciente foi menor entre aqueles com pior sintoma de fadiga. Os sintomas de congestão (Tabela 3) costumam melhorar antes que os sinais de congestão desapareçam completamente. Se guiada apenas pelo alívio dos sintomas, a diurese geralmente é interrompida muito cedo. Antes da alta, os sinais clínicos de congestão (Tabela 3) costumam desaparecer em 50% a 70% dos pacientes (6, 77, 78, 121, 133-139). A evidência de melhora nas pressões de enchimento está intimamente associada à melhora da respiração logo no início da hospitalização (140), além de consistentemente associada a melhores desfechos (67, 109, 113, 115, 116, 118-120). Há divergência entre relatos sobre a associação entre perda de peso e melhora dos sintomas (122, 137, 139). O alívio precoce dos sintomas correlacionou-se tanto à perda de líquidos quanto à perda de peso nos ensaios da *Heart Failure Network*, mas houve baixa correlação entre a quantidade de perda de peso e a melhora dos sintomas (122, 137, 139, 141, 142), e a perda de peso isolada não está associada a melhores desfechos (141, 142) provavelmente devido à disparidade entre eliminação de sódio na urina e eliminação de líquidos (126) e a quantidade variável de acúmulo hídrico antes da admissão. Em estudos recentes sobre internação por IC, a perda média de peso variou de 4 a 8 kg (74, 77).

É prevista uma redução substancial nos níveis de peptídeo natriurético do tipo B durante a diurese eficaz, muitas vezes chegando a 50% ou mais a desde a admissão (111), e uma diminuição nas concentrações de peptídeos natriuréticos de pelo menos 30% antes da alta está fortemente associada a melhores desfechos. Entretanto, a meta de redução das concentrações de peptídeos natriuréticos não resultou em melhores desfechos do que o tratamento da congestão e a otimização empírica de outra terapia medica-

TABELA 7 Dosagem de diuréticos

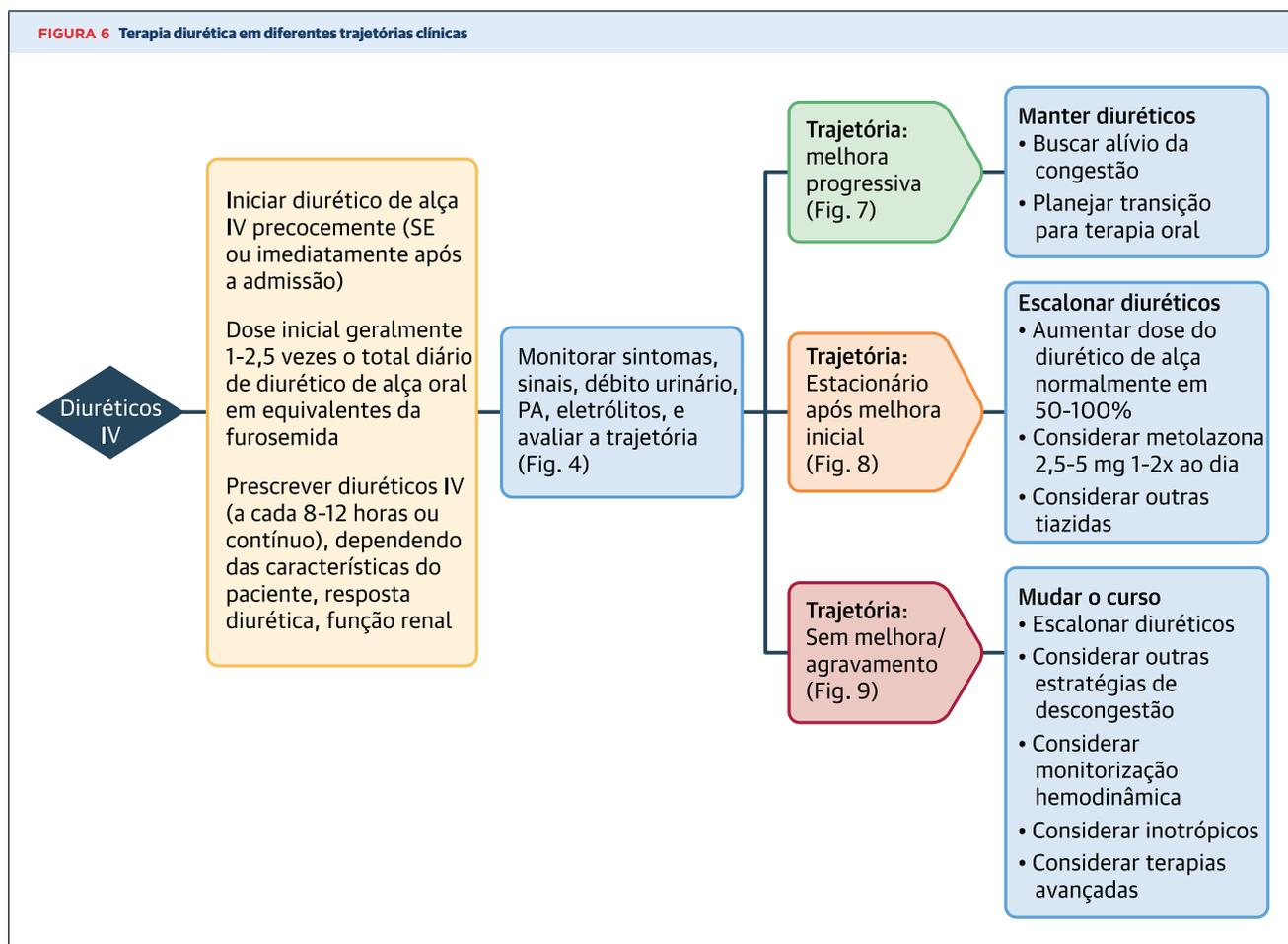
Classe	Medicamento	Dosagem usual para pacientes internados* (máxima ¹)	Dosagem usual para pacientes ambulatoriais (máxima ¹)
Diuréticos de alça	Bumetanida	0,5–4 mg/hora IV 1 a 3 vezes ao dia (5 mg/dose) ou 0,5–2 mg/hora de infusão IV (4 mg/hora)	0,5–2 mg via oral 1 a 2 vezes ao dia (10 mg/dia)
	Furosemida	40–160 mg IV 1 a 3 vezes ao dia (200 mg/dose) ou 5–20 mg/hora de infusão IV (40 mg/hora)	20–80 mg via oral 1 a 2 vezes ao dia (600 mg/dia)
	Torseמידا	N/A ²	10–40 mg via oral 1 vez ao dia (200 mg/dia)
Diuréticos tiazídicos	Clorotiazida	0,5–1 g IV 1 a 2 vezes ao dia (2 g/dia)	N/A
	Hidroclorotiazida	25–50 mg via oral 1 a 2 vezes ao dia (100 mg/dia)	25–50 mg via oral 1 vez ao dia (100 mg/dia)
	Clortalidona	12,5–25 mg via oral 1 a 2 vezes ao dia (100 mg/dia)	25–50 mg via oral 1 vez ao dia (100 mg/dia)
	Metolazona	2,5–5 mg via oral 1 a 2 vezes ao dia (20 mg/dia)	2,5–5 mg via oral 1 vez ao dia (20 mg/dia)

*Para os pacientes que recebem diuréticos de alça antes da admissão, a dose oral deve ser alterada para uma dose intravenosa de 1 a 2,5 vezes a dose domiciliar. Para os pacientes nunca expostos à terapia, deve ser usado o limite inferior do intervalo de dosagem.

¹As doses “usuais” refletem a rotulagem aprovada dos produtos e os resultados de segurança e eficácia de grandes ensaios clínicos randomizados. Doses mais altas podem ser consideradas com base em dados observacionais e experiência clínica.

²A torseמידا não está disponível como formulação intravenosa nos Estados Unidos; a terapia oral pode ser iniciada antes da alta para avaliar a resposta do paciente.

IV = intravenoso; N/A = não se aplica.



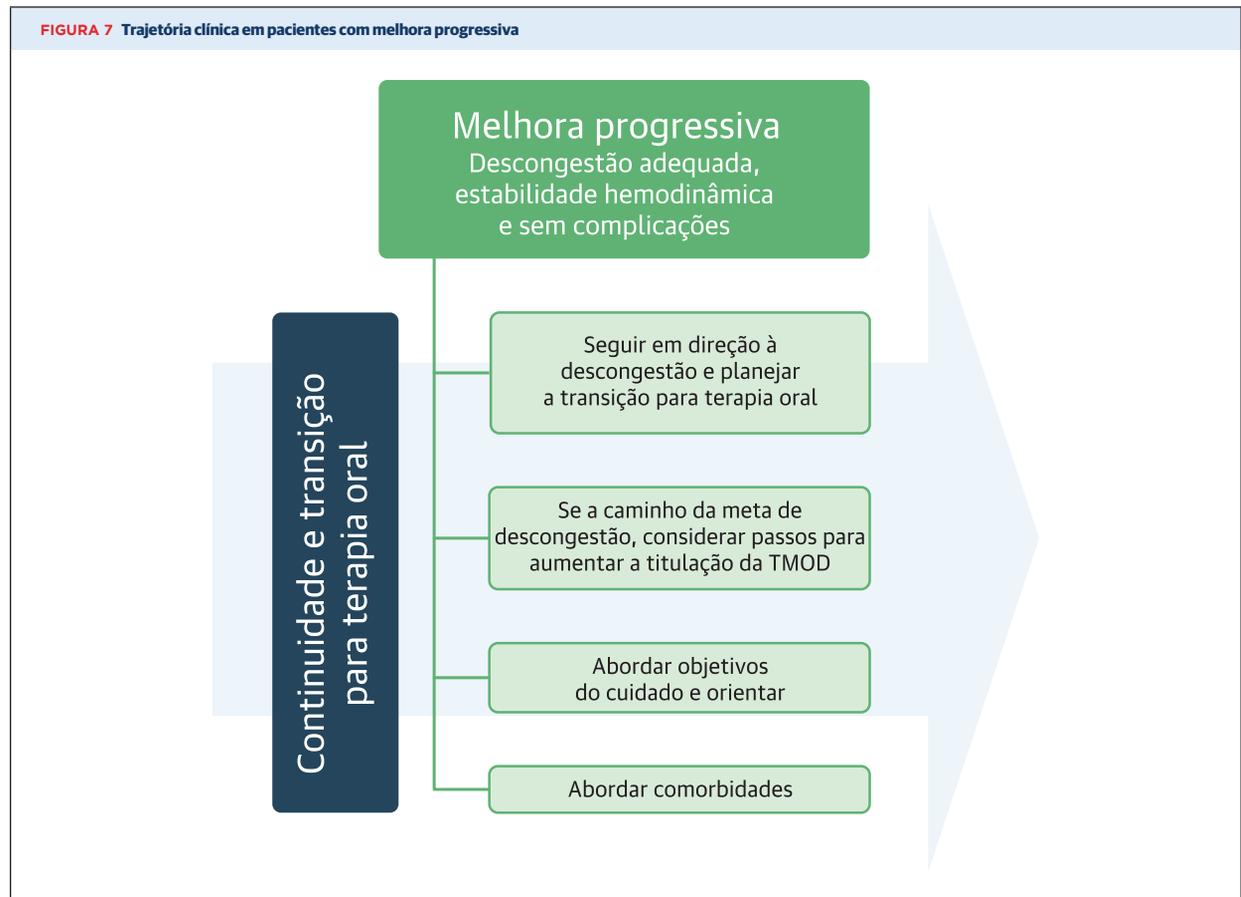
IV = intravenoso; PA = pressão arterial; SE = serviço de emergência.

mentosa orientada por diretrizes (111, 112). A função renal não é um biomarcador confiável para o estado volêmico ou alteração no estado volêmico; aumentos modestos não estão associados a piores desfechos desde que o aumento da creatinina seja transitório (143, 144) e acompanhado de descongestão bem-sucedida (118-120, 123), ou ocorra após o início do sistema renina-angiotensina (SRA) ou dos antagonistas da aldosterona (145-147).

As metas de descongestão podem necessitar de modificação por incompatibilidade das pressões de enchimento direita e esquerda (Figura 3, lado direito). Aproximadamente 70% a 75% dos pacientes com ICFer descompensada crônica apresentam concordância das pressões de enchimento relativas dos lados direito e esquerdo em torno dos limiares da pressão atrial direita de 10 mmHg e pressão de capilar pulmonar de 22 mmHg (75, 80). A avaliação clínica pode ser útil para confirmar ou contestar a concordância (42), mas as evidências clínicas de pressões do lado esquerdo elevadas podem ser sutis na presença de achados proeminentes do lado direito. Informações de

estudos invasivos recentes ou avaliação hemodinâmica ecocardiográfica devem ser apresentadas para informar as metas hemodinâmicas. Pacientes cujas elevadas pressões atriais direitas se aproximam ou excedem as pressões de enchimento do lado esquerdo não podem, muitas vezes, ser submetidos a diurese para uma PVJ normal e podem ter maior probabilidade de receber suporte inotrópico (79). Em contrapartida, pacientes com pressões elevadas do lado esquerdo na presença de pressões normais do lado direito podem continuar apresentando ortopneia e dispneia aos mínimos esforços, apesar da diurese para PVJ dentro da normalidade; as pressões ideais do lado direito podem estar na faixa mais baixa da normalidade.

Podem ser necessário moderar o objetivo de resolução do edema em pacientes com outros fatores conhecidos que contribuem para o edema periférico, como insuficiência venosa crônica. No entanto, a diurese total persistente em combinação com a compressão leve, como as bandagens elásticas esportivas, pode levar a uma melhora acentuada no edema periférico, mesmo após anos de inchaço crônico



presumidamente refratário ou atribuído a linfedema. O objetivo de eliminar o edema também deve ser revisto no cenário de baixa pressão oncótica do plasma, frequentemente observada em idosos com má nutrição. A medição da albumina sérica deve ser rotineira durante a admissão por IC para avaliar a mobilidade do edema e para lidar com a desnutrição.

7.2. Terapia diurética e adjuvante

Estabelecer um regime diurético eficaz é crucial para obter a descongestão. Em geral, os pacientes necessitam da primeira dose de diurético intravenoso (IV) na apresentação ou no SE, e os diuréticos IV são mantidos durante toda a hospitalização até que a descongestão eficaz justifique a transição para diuréticos orais antes da alta. Na admissão, para pacientes que utilizaram diurético de alça no tratamento ambulatorial, a dose diária total deve ser alterada para um equivalente de furosemida oral e administrada por via IV em 1 a 2,5 vezes a dose diária total (por exemplo, uma dose ambulatorial de 1 mg de bumetanida duas vezes ao dia seria convertida em 80 mg de equivalente de furosemida ao dia e a dose IV seria de 80 a 200 mg de furosemida ao dia). Para os pacientes que não receberam diuréticos no

tratamento ambulatorial, a dose inicial de furosemida pode variar de acordo com a sobrecarga hídrica, a função renal e a idade dos pacientes, e geralmente é uma dose IV diária de 40 a 80 mg. Os diuréticos IV geralmente são mantidos durante toda a internação hospitalar, por bolus IV a cada 8 a 12 horas ou por infusão IV contínua. As doses de diferentes diuréticos são mostradas na Tabela 7. A acetazolamida 250 a 500 mg/dia também pode ser considerada em pacientes refratários (148). O escalonamento ou a modificação da dose de diurético depende da resposta diurética, da meta de descongestão, da função renal e de outros fatores relacionados ao paciente, como fatores hemodinâmicos, comorbidades e eletrólitos séricos.

Se o paciente estiver melhorando no ritmo esperado, os diuréticos intravenosos devem ser mantidos, em geral, até que seja obtida a descongestão ideal e depois convertidos na dose oral estimada para manutenção. Se a melhora inicial for interrompida, se houver melhora inadequada ou se o paciente estiver piorando e ainda estiver congestionado, os diuréticos IV devem ser aumentados. Normalmente, a dose intravenosa do diurético de alça pode ser aumentada em 50% a 100% até a dose total exceder 400 a 500 mg da dose diária total de equivalente da furosemida. Deve-se

umentar as doses até que uma resposta seja observada. Quando a resposta é rápida, mas transitória, a frequência deve ser aumentada para 3 ou 4 vezes ao dia. O estudo DOSE (*Diuretic Optimization Strategies Evaluation/Avaliação de Estratégias de Otimização Diurética*) não demonstrou melhora com a infusão contínua de furosemida IV, mas esses pacientes também eram menos propensos a demandar aumentos de dose ou adição de diurético tiazídico; além disso, foram excluídos os pacientes com equivalentes crônicos da furosemida acima de 240 mg ao dia (77). Conseqüentemente, observou-se que alguns pacientes respondem melhor à infusão contínua. Quando doses altas de furosemida não são eficazes, a metolazona pode ser adicionada em doses de 2,5 a 5 mg uma ou duas vezes ao dia. Outros diuréticos tiazídicos podem ser adicionados aos diuréticos de alça e administrados por via IV, se necessário (Figura 6).

Durante a hospitalização, os eletrólitos devem ser medidos pelo menos uma vez ao dia e corrigidos. Da mesma forma, devem ser monitorados peso diário, ingestão e débito urinário, função renal por medida da creatinina sérica e ureia (*blood urea nitrogen* - BUN). A creatinina sérica costuma se elevar levemente durante a descongestão eficaz (143, 144), mas geralmente retorna ao nível basal logo após a alta e não está associada a piores desfechos (118-120, 123).

Para pacientes com sobrecarga volêmica refratária a diuréticos, pode ser considerada ultrafiltração extracorpórea ou hemodiálise. Embora essas estratégias removam os fluidos de maneira eficaz e possam melhorar o sódio sérico, os estudos não mostraram melhora dos desfechos clínicos ou da função renal (74, 139). A ultrafiltração continua sendo uma opção para os pacientes que não respondem ao manejo medicamentoso intensificado.

Os vasodilatadores IV (por exemplo, nitroglicerina, nitroprussiato) representam outra estratégia em pacientes com sintomas congestivos refratários. Quando adicionados à terapia diurética, os vasodilatadores IV melhoram os sintomas e as evidências hemodinâmicas de congestão, mas não estão associados a reduções no tempo de internação ou na mortalidade. Os vasodilatadores podem ser especialmente úteis em pacientes com edema agudo de pulmão com ativação simpática de início abrupto, que é um subconjunto de pacientes com pressão arterial sistólica elevada que requer tratamento urgente (149). Algumas evidências sugerem que pacientes com ICFer podem responder de forma diferente aos vasodilatadores IV do que aqueles com ICFer (150, 151); de fato, estudos recentes com uma população mais ampla de pacientes com IC aguda não foram associados a melhores desfechos clínicos (134, 152). Na ausência de pressão arterial elevada, os vasodilatadores IV geralmente devem ser iniciados em doses baixas e titulados a cada 5 a 10 minutos, conforme tolerado.

Efeitos hemodinâmicos semelhantes podem ser obtidos com a combinação de nitratos orais de ação prolongada e hidralazina (153), uma estratégia que pode ser usada para

limitar a duração dos vasodilatadores IV e permitir o início da TMOD (154). Embora a terapia combinada de nitrato e hidralazina seja frequentemente substituída pela inibição do SRA em pacientes com disfunção renal grave persistente, não há evidências para essa indicação na IC aguda, nem há dados sobre se e como os pacientes devem retornar à inibição do SRA após a alta. Se a função renal melhorar com essa estratégia, o reinício pode ser considerado no hospital, onde há monitorização rigorosa, mas não dentro de 24 horas após a alta devido ao tempo insuficiente para avaliar a estabilidade da função renal e o manuseio de potássio.

7.3. TRAJETÓRIA: Melhora progressiva

Nessa trajetória (Figura 7), o paciente apresenta sinais vitais estáveis e está progredindo continuamente em direção à resolução dos sinais e sintomas de congestão (Tabela 30), sem grandes complicações, tendo um alinhamento adequado das estratégias do manejo com os objetivos do cuidado. Alguns pacientes, especialmente aqueles com fator desencadeante claro que foi revertido, como rápida fibrilação atrial, podem apresentar melhora imediata. Esses pacientes podem diferir daqueles com disfunção miocárdica crônica.

São esperadas perda hídrica final e perda de peso com diuréticos intravenosos, em geral de pelo menos 1 quilo por dia (77, 78, 137, 139). No entanto, essa resposta pode variar dependendo das doses do diurético, função renal basal, resistência diurética e comorbidades (77, 139, 155, 156, 157). As doses do diurético devem ser tituladas conforme necessário (Figura 6, Tabela 7). Pacientes com evidentes reservatórios de grande volume, como anasarca, às vezes perdem vários quilos por dia, dependendo da velocidade da redistribuição volêmica no espaço intravascular. Nesses pacientes, a flutuação de líquidos da periferia para o compartimento intravascular pode causar atraso ou variação na redução dos sintomas e da PVJ.

Quando houver progresso suficiente para tornar provável que as metas de descongestão sejam atingidas, geralmente é apropriado iniciar ou aumentar a titulação de componentes do regime de TMOD (ver Seções 7.4 e 8.3). Durante a hospitalização, é importante adaptar a educação às necessidades do paciente e seguir abordando e manejando as comorbidades.

7.4. Otimização da TMOD

Os antagonistas neuro-hormonais melhoraram drasticamente os desfechos da ICFer. Quando possível, a continuação da TMOD na hospitalização ou o início antes da alta estão associados a desfechos substancialmente melhores, tanto pelo benefício das terapias quanto pelo melhor perfil prognóstico dos pacientes que podem tolerá-las (106). Recomendações de especialistas sobre o início de TMOD para IC crônica podem ser encontradas no Fluxograma de Decisão do Conselho de Especialistas do ACC 2017 para Otimização do Tratamento da Insuficiência Cardíaca (13).

TABELA 8 Elegibilidade e dosagem inicial no estudo PIONEER-HF

Pacientes elegíveis	Exclusões dos estudos	Dosagem
ICFEr (FE ≤40%)	SCA, AVC ou revascularização em até 1 mês	Dose inicial
NT-proBNP ≥1.600 pg/mL ou BNP ≥400 pg/mL	Revascularização planejada em até 6 meses	PAS 100-120 mmHg: sacubitril/valsartana 24/26 mg duas vezes ao dia
>24 horas e <10 dias após hospitalização inicial por IC e ainda no hospital	Ressincronização cardíaca nos últimos 3 meses ou planejada	PAS ≥120 mmHg: sacubitril/valsartana 49/51 mg duas vezes ao dia
Hemodinâmica estável: PAS ≥100 mmHg por pelo menos 6 horas	TFGe <30 mL/min/1,73 m ²	Dose ajustada após a alta a cada 1-2 semanas, de acordo com a PAS
Sem aumento na dose de diurético ou vasodilatador por pelo menos 6 horas	Potássio >5,2 mEq/L	
Sem inotrópicos intravenosos por 24 horas	Insuficiência hepática com bilirrubina >3 mg/dL	

IC = insuficiência cardíaca; ICFEr = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; NT-proBNP = fragmento N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B; PAS = pressão arterial sistólica; SCA = síndrome coronariana aguda; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.

A maioria dos estudos que demonstraram a segurança e a eficácia da TMod, no entanto, incluiu pacientes estáveis e excluiu especificamente aqueles com descompensação recente [com exceção do uso precoce de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) no CONSENSUS e de betabloqueadores no COPERNICUS] (158, 159). A hospitalização oferece uma oportunidade primordial para diminuir o risco e melhorar a trajetória clínica em pacientes que respondem bem à diurese e que não receberam anteriormente ensaios adequados de TMod. Essa terapia modifica e, muitas vezes, reverte a progressão da doença (9). A introdução de TMod durante a hospitalização por IC com fração de ejeção reduzida é, portanto, uma das principais metas para reduzir o risco (9, 160). Isso foi demonstrado para IECA, betabloqueadores e, mais recentemente, para inibidor de receptor da angiotensina–neprililina (IRAN). Pacientes com boa resposta inicial à diurese devem ser considerados para adição de terapias recomendadas ou titulação crescente em direção aos alvos experimentais da terapia antagonista neuro-hormonal à medida que se aproxima a descongestão, reconhecendo que a resposta diurética pode diminuir agudamente com o aumento do antagonismo neuro-hormonal, principalmente se a pressão arterial for reduzida.

A maioria dos estudos sobre TMod investigou a adição ou titulação de um único agente à terapia secundária estável. Não há bases de evidências para pacientes nos quais betabloqueadores ou IECA/bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) tenham sido reduzidos ou interrompidos durante a hospitalização, mais comumente para hipotensão, disfunção renal progressiva ou uso de terapia inotrópica intravenosa (161). As

diretrizes da ACCF/AHA de 2017 enfatizam que “deve-se ter cuidado ao iniciar betabloqueadores em pacientes que necessitam de inotrópicos durante o curso hospitalar ou ao iniciar IECAs, BRAs ou antagonistas da aldosterona nos pacientes que sofreram azotemia acentuada ou estão em risco de hipercalcemia” (26). Por esses motivos, as expectativas em relação à prescrição e dosagem de TMod em pacientes com ICAD são mais conservadoras e individualizadas do que em pacientes estáveis no manejo ambulatorial da IC. Para pacientes com ICFEp, além dos diuréticos, as evidências de ensaios clínicos de que a terapia medicamentosa melhora os desfechos são limitadas, mas parece razoável titular os inibidores do SRA pelas pressões arteriais desejadas no hospital.

Um princípio comum importante é começar com uma dose baixa e aumentar a titulação lentamente, conforme tolerado [Tabela 1 em Yancy et al. (13)]. Altas doses iniciais e/ou titulação excessivamente agressiva podem resultar em hipotensão e piora da função renal, contratempos que limitam a descongestão e o início de diferentes componentes da TMod.

7.4.1. Terapia com SRA

A inibição do SRA faz parte da TMod para pacientes com ICFEr e deve ser mantida ou iniciada na ausência de hipotensão ou função renal instável. Se a terapia prévia foi realizada durante a hospitalização, doses mais baixas podem ser necessárias quando a terapia é retomada. A transição através de um agente de curta duração como o captopril raramente é necessária, embora possa ser mais bem tolerada por alguns pacientes com IC avançada (105, 154, 162, 163). A inibição do SRA pode diminuir a pressão arterial em pacientes com intensa ativação neuro-hormonal preexistente; portanto, deve-se tomar cuidado especial em pacientes recentemente retirados da terapia inotrópica intravenosa ou naqueles submetidos a diurese extensa antes do início da inibição. Deve-se ter cuidado também em pacientes com lesão renal aguda ou hipercalcemia (143). As informações sobre a alta para o cuidado ambulatorial devem incluir um lembrete para considerar o reinício das terapias neuro-hormonais interrompidas no hospital.

7.4.2. Inibidores do receptor de angiotensina–neprililina

As recomendações atuais incluem IECA, BRA e IRAN como inibidores aprovados do SRA na IC crônica (164). Embora haja vasta experiência com o início de IECA e BRA como terapias recomendadas para pacientes hospitalizados por IC, o estudo fundamental PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure/Comparação Prospectiva entre IRAN e IECA para Determinar o Impacto na Mortalidade e Morbidade Global na Insuficiência Cardíaca*) sobre IRAN centrou-se exclusivamente na IC crônica estável e excluiu pacientes que se recuperavam de IC aguda descompensada; esse estudo também incluiu um período



IV = intravenoso.

pré-tratamento com enalapril (165). O estudo PIONEER-HF (*Comparison of Sacubitril-Valsartan versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized from an Acute Heart Failure Episode/Comparação do Sacubitril-Valsartan versus Enalapril no Efeito do NT-proBNP em Pacientes Estabilizados após Episódio de Insuficiência Cardíaca Aguda*) vem fornecendo evidências para apoiar a segurança do início cuidadoso de sacubitril-valsartana em pacientes hospitalizados com e sem exposição prévia a IECA ou BRA, selecionados para estabilidade hemodinâmica, com pressão arterial sistólica ≥ 100 mmHg e sem escalonamento de diuréticos ou vasodilatadores intravenosos por 6 horas e sem terapia inotrópica intravenosa nas últimas 24 horas (166). Comparados com os pacientes que iniciaram enalapril, os pacientes randomizados para sacubitril/valsartana 24/26 mg duas vezes ao dia (ou 49/51 mg para PAS ≥ 120 mmHg) tiveram maior redução nos níveis do fragmento N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B e no desfecho clínico exploratório da reinternação por IC, semelhante aos resultados anteriores no contexto ambulatorial (167). Na primeira semana, um maior número de indivíduos tratados com IRAN do que os tratados com IECA apresentaram pressão arterial sistólica < 100 mmHg (22% vs. 13%, respectivamente), sem diferenças nos sintomas relatados

de hipotensão (15% vs. 12,7%). Esses dados sugerem que é justificável a consideração do início de IRAN durante a hospitalização, seja na Avaliação de trajetória em pacientes que se estabilizaram após a diurese inicial ou no período de Transição. A Tabela 8 descreve a elegibilidade e a dosagem inicial no estudo PIONEER-HF, que inclui pacientes com doença mais avançada do que no PARADIGM-HF, mas ainda exclui pacientes com hipotensão recente ou disfunção renal acentuada. Diante disso, a taxa semelhante de eventos adversos nos dois estudos pode refletir a menor dosagem inicial no PIONEER-HF. Como no contexto ambulatorial, os pacientes devem suspender a terapia com IECA por 36 horas antes de iniciar a terapia com IRAN para diminuir o risco de angioedema. Pode ser necessário ajustar a dosagem de diurético pós-IRAN, pois as exigências diuréticas às vezes diminuem, mas reduções antecipadas não são recomendadas (166). Além disso, antes de iniciar a terapia com IRAN no hospital, é importante determinar que o paciente terá acesso ininterrupto à terapia no contexto ambulatorial após a alta (isto é, considerando custo e cobertura do seguro) (13). A mudança de IECA para BRA no início da hospitalização para facilitar o início de IRAN sem aumentar indevidamente o tempo de internação pode ser considerada para alguns pacientes.

7.4.3. Betabloqueadores

Nos pacientes com IC com perfil quente-congesto que tomam betabloqueadores na admissão, os medicamentos, em geral, devem ser mantidos, a menos que a pressão arterial esteja baixa. Se a IC permanecer refratária aos diuréticos, a dose deve ser reduzida pela metade. A interrupção deve ser considerada se a congestão permanecer sem resposta e certamente se a adição de terapia inotrópica intravenosa for contemplada. Se reduzidos ou mantidos, os betabloqueadores podem ser iniciados ou retomados na ausência de bradicardia ou hipotensão sintomática, mas é necessária uma margem de estabilidade em vista dos efeitos agudos conhecidos para diminuir o débito cardíaco e aumentar as pressões de enchimento. Doses baixas e aumento da titulação de forma lenta são recomendados para um paciente após descompensação recente. No caso do metoprolol, é razoável administrar doses de teste de 6,25 mg do tartarato de metoprolol de ação curta, mas o escalonamento das doses de ação curta pode ser, paradoxalmente, menos tolerável devido aos efeitos de pico mais altos e mais rápidos (168). De forma alternativa, podem ser administradas doses de teste de carvedilol 3,125 mg. O teste com aumento de doses de betabloqueadores deve fazer parte do plano de tratamento durante a hospitalização de referência ou após a alta. Em pacientes hospitalizados nos quais os medicamentos da TMOD foram mantidos ou não iniciados, a sequência ideal de reinício de IECA e betabloqueadores não foi estabelecida, embora estudos ambulatoriais sugiram que tanto um IECA quanto um betabloqueador possa ser iniciado primeiro (169, 170).

Deve-se considerar o início ou a retomada dos betabloqueadores após a descongestão, principalmente em pacientes com doença mais avançada ou naqueles em que outra TMOD foi titulada. Estudos com pacientes estáveis selecionados mostraram que a terapia com dose baixa de betabloqueador pode ser iniciada com segurança até meio dia antes da alta (121, 171), mas isso requer vigilância pós-alta muito precoce e frequente. Pacientes que necessitaram de terapia inotrópica intravenosa temporária durante a hospitalização representam uma coorte de maior risco e exigem períodos mais longos de observação antes e após o início do betabloqueador. Quando é difícil retirar a terapia inotrópica, o uso de betabloqueadores costuma ser adiado até que a estabilidade seja confirmada após a alta.

7.4.4. Antagonistas da aldosterona

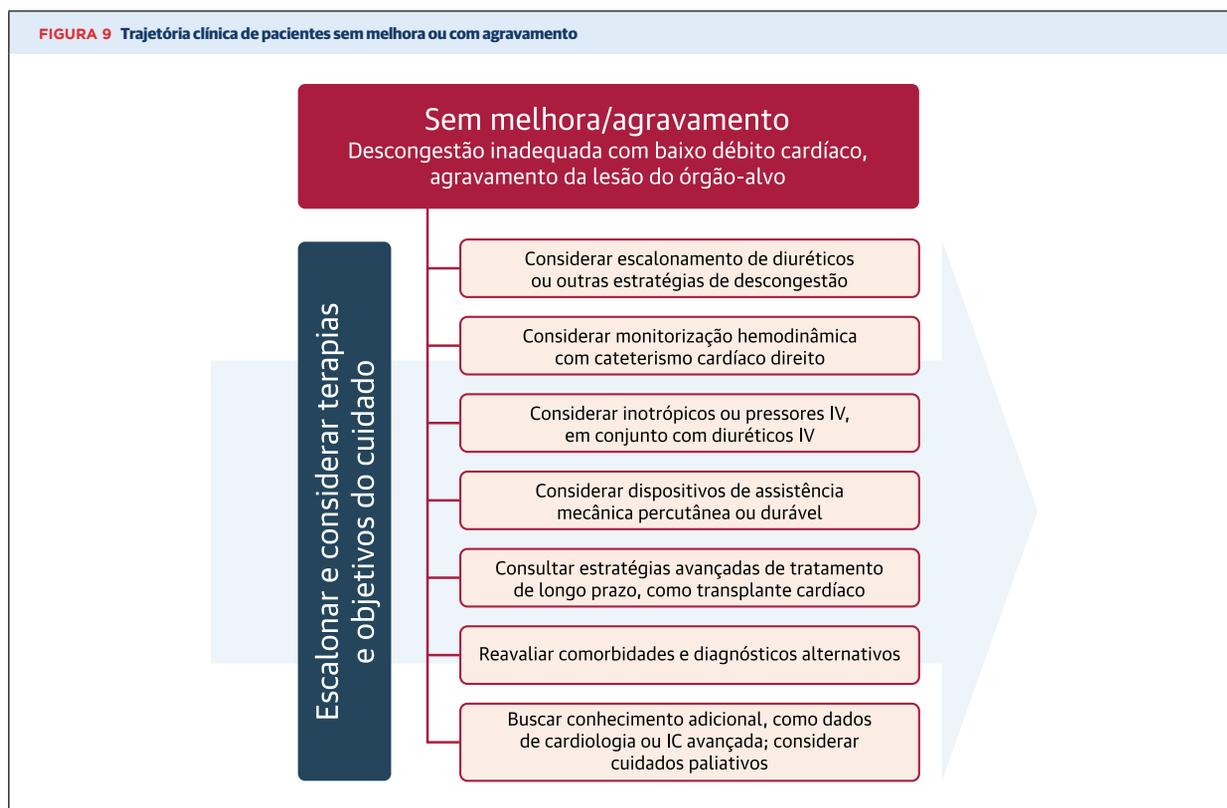
O início ou a retomada da terapia com antagonista da aldosterona requer atenção especial, dada a evidência de que o uso menos criterioso e a incapacidade de aderir às recomendações de monitorização aumentam os riscos de hipercalemia e outros eventos adversos (172). Os pacientes nos quais um antagonista da aldosterona foi iniciado ou mantido durante o tratamento com diuréticos intravenosos devem ser monitorados de perto quanto à

hipercalcemia rebote, à medida que a dose de diurético for reduzida ou convertida para terapia oral. A interrupção da suplementação de potássio também pode ser necessária. Doses mais baixas que o padrão (isto é, menos que 50 mg de eplerenona ou 25 mg de espironolactona por dia) também podem ser consideradas naqueles com pelo menos disfunção renal moderada ou outros riscos de hipercalemia. Nos pacientes em que dois inibidores do sistema renina-angiotensina estão sendo reiniciados ou titulados de forma crescente, deve ser permitido um período suficiente para observar os efeitos combinados das duas terapias na função renal e nas concentrações séricas de potássio. Deve-se enfatizar que o efeito de pico na retenção de potássio geralmente não é observado por vários dias; a função renal e o potássio devem ser verificados dentro de 72 horas após a alta. No entanto, o início no hospital é seguro com monitorização cuidadosa e provavelmente levará a um maior uso em longo prazo.

7.5. TRAJETÓRIA: Estacionário após melhora inicial

Esta trajetória representa o paciente que teve alguma melhora nos sintomas e sinais de congestão, mas não atingiu os objetivos de descongestão (Figura 8). Esses pacientes tendem a apresentar doenças mais avançadas, histórico de hospitalizações frequentes e pior função renal basal. Em geral, eles recebem altas doses de diuréticos no contexto ambulatorial e a função renal pode piorar progressivamente com diurese, um padrão associado a congestão residual e piores desfechos (119). Em alguns casos, uma alta perda hídrica final calculada não se reflete nas alterações de peso devido à alta ingestão não registrada. A adição de doses elevadas de amiodarona para o tratamento de arritmias atriais ou ventriculares pode impedir o progresso da diurese. Aproximadamente 30% a 40% dos pacientes com ICAD que recebem alta do hospital ainda apresentam congestão moderada a grave no momento da liberação (77, 135, 137, 138, 173).

Não há grandes evidências de ensaios clínicos randomizados para orientar o manejo adequado desses pacientes, mas considera-se razoável intensificar o regime diurético com doses mais altas de diuréticos de alça intravenosos ou com a adição de um segundo diurético (por exemplo, tiazida), ou considerar outras terapias como nitroglicerina intravenosa como adjuvante à terapia diurética se hipotensão sintomática estiver ausente (15). Pode ser necessária a titulação decrescente temporária de antagonistas neuro-hormonais. Em estudos recentes sobre descompensação com disfunção renal durante a hospitalização por IC, nem a dopamina em doses baixas nem a nesiritida em doses baixas aumentaram a descongestão ou melhoraram a função renal quando adicionadas à terapia diurética, mas houve uma interação significativa, com tendência a aumento da diurese com ambas as terapias em pacientes com FE mais baixa (<0,50) e pressão arterial mais baixa (PAS <114 mmHg) (132).



IC = insuficiência cardíaca; IV = intravenoso.

Se o paciente melhorou, mas continuou com sintomas e/ou sinais, é importante verificar se os sinais e sintomas são predominantemente devidos à IC. Sintomas persistentes podem refletir comorbidades, conforme detalhado na Tabela 4, especialmente doença pulmonar, renal ou hepática crônica. Em alguns casos, pode haver incompatibilidade entre as pressões de enchimento do lado direito e esquerdo, o que pode exigir elucidação da hemodinâmica. A PVJ ideal pode ser maior que o nível normal no cenário de pressões do lado direito desproporcionalmente altas. Por outro lado, a ortopneia que não se resolve apesar de PVJ normal pode ser causada por pressões de enchimento do ventrículo esquerdo desproporcionalmente elevadas em comparação com as pressões de enchimento do lado direito, de modo que diurese adicional ou terapia com vasodilatadores podem ser necessárias. A incerteza sobre a contribuição e as metas hemodinâmicas é uma indicação razoável para medida hemodinâmica invasiva em pacientes que não estão clinicamente estáveis (15).

Uma proporção significativa de pacientes não recebe TMOD otimizada durante a hospitalização. O escalonamento do tratamento em pacientes que estão estacionários também pode implicar o ajuste da TMOD, com medidas como doses mais altas de diuréticos e otimização de doses de antagonismo neuro-hormonal e outras terapias (103,

174). Em alguns casos, isso pode implicar redução da terapia antagonista neuro-hormonal, principalmente no cenário de hipotensão e disfunção renal progressiva. Além da otimização da TMOD e da consideração de escalonamento das terapias de IC, a educação continuada do paciente e dos familiares, incluindo prognóstico e objetivos do cuidado, e o tratamento de comorbidades são de vital importância. A coordenação multidisciplinar do cuidado e as interconsultas, conforme apropriado, também são importantes.

Para alguns pacientes, o estado hemodinâmico ideal não é o que se esperava da apresentação inicial. O paciente pode apresentar melhora sintomática suficiente para receber alta, mas ainda mostrar evidências de congestão persistente nos exames. Outras tentativas de descongestão podem ter resultado em hipotensão ou piora progressiva da creatinina e/ou nitrogênio da ureia sanguínea. Nesse ponto, pode ser necessário revisar os objetivos do cuidado e “ceder à congestão”. No entanto, a congestão persistente define uma pior trajetória após a alta. Antes de aceitar essa cessão, a situação e as opções devem ser cuidadosamente revisadas, conforme delineado na Figura 8.

7.6. TRAJETÓRIA: Sem melhora ou agravamento

Essa trajetória representa um paciente que não está respondendo à terapia, que não melhorou ou que piorou

durante a hospitalização (Figura 9). Alguns pacientes que parecem estacionários, conforme descrito no texto anterior, podem progredir para essa categoria. Aproximadamente 20% a 30% dos pacientes não apresentam melhora nos sintomas ou sinais durante a hospitalização (175, 176) e, da mesma forma, 15% a 20% dos pacientes de ensaios clínicos apresentam IC agravada que necessita de terapia de resgate com diuréticos adicionais, agentes vasoativos IV ou assistência circulatória ou respiratória mecânica (77, 81, 89, 135, 137, 138, 177).

Esses pacientes apresentam, em geral, sintomas refratários e sinais de congestão. Eles costumam ter histórico de hospitalizações frequentes, após as quais continuaram os sintomas de classe III ou IV. Aqueles com ICFEP costumam apresentar resistência diurética e evidências de hipertensão pulmonar e IC do lado direito. Pacientes com ICFER podem apresentar hipotensão ou hipoperfusão limitrofe, evidência de lesão de órgãos-alvo como deterioração progressiva da função renal e resistência diurética, intolerância à TMOD, peptídeo natriurético persistentemente alto e níveis positivos de troponina cardíaca. Esses fatores estão associados a piores taxas de mortalidade hospitalar e prognóstico geral muito desfavorável.

A trajetória hospitalar de agravamento pode refletir a aceleração de um declínio gradual anterior ou um processo mais agudo, possivelmente desencadeado por isquemia, arritmias ou estimulação do VD, infecção, efeitos colaterais dos medicamentos ou agravamento de comorbidades (Tabela 4). Não é incomum que esses pacientes demonstrem acúmulo de hospitalizações com frequência crescente, o que pode ser um reflexo de IC refratária (102, 178).

Se um paciente não estiver melhorando ou piorando, estratégias adicionais de diagnóstico ou consultas com especialistas podem ser consideradas. A intensificação da terapia diurética é apropriada, mesmo se a função renal piorar, porque a congestão geralmente é o principal problema (Figura 5). É crucial reavaliar o nível de cuidado, o que pode justificar o escalonamento, incluindo a admissão em uma unidade de terapia intensiva. É razoável considerar a monitorização hemodinâmica invasiva para elucidar as pressões de enchimento dos lados direito e esquerdo e as resistências vasculares. Em alguns casos, pode haver mais contribuição da doença vascular ou pulmonar parenquimatosa intrínseca do que avaliado clinicamente. O conhecimento da hemodinâmica pode orientar uma diurese mais eficaz, em alguns casos facilitada por vasodilatadores intravenosos ou terapia inotrópica. A terapia inotrópica intravenosa costuma ser considerada, com previsão de assistência breve até a melhora clínica. No entanto, é comum que pacientes com trajetória descendente se tornem difíceis de retirar da terapia inotrópica intravenosa. Essa terapia não deve ser iniciada sem considerar os planos de longo prazo para uma estratégia de saída, incluindo o reconhecimento de que a terapia inotrópica domiciliar contínua pode apresentar uma carga financeira e logística substancial

para as famílias. As estratégias de saída também devem ser cuidadosamente consideradas antes de se iniciar diálise ou assistência circulatória mecânica temporária, mesmo que prevista para ser temporária (15).

Especialmente no cenário de congestão refratária ou agravada, que geralmente é acompanhada por piora da função renal, estado hemodinâmico instável, hipotensão e/ou estado de baixa perfusão, pode não ser viável ou seguro escalonar a TMOD, e pode ser necessário diminuir ou manter as doses. Após a melhora da estabilidade clínica e a obtenção do estado volêmico ideal, no entanto, é importante reorientar a otimização da TMOD.

A revisão da trajetória de longo prazo do paciente que continua piorando pode justificar a aceleração da discussão sobre prognóstico e objetivos do cuidado (ver Seção 12). Alinhar pacientes com familiares próximos e distantes para compartilhar informações prognósticas e opções de cuidados pode exigir dias de planejamento. Isso inclui a seleção e a organização de opções de cuidados pós-alta, como cuidados domiciliares, centros de cuidados especializados de enfermagem, centros de cuidados de longo prazo, cuidados paliativos domiciliares ou centros para pacientes terminais.

7.6.1. Evento repentino inesperado

O estado dos pacientes pode se deteriorar repentinamente devido a um evento inesperado, como parada cardíaca ou respiratória, choque ou arritmia. As possíveis etiologias incluem taquicardia ou fibrilação ventricular, embolia pulmonar, síndrome coronariana aguda, falência grave da bomba cardíaca, choque ou outros diagnósticos diferenciais, como insuficiência renal aguda, infecção ou sepse aguda, insuficiência respiratória, sangramento gastrointestinal e outros eventos repentinos. Os fatores precipitantes agudos devem ser buscados e abordados, se possível, incluindo a consideração de que a descompensação pode ser causada por outro motivo que não a IC.

Esses pacientes podem apresentar níveis distintos de gravidade da IC, variando desde a primeira ocorrência até a doença crônica avançada, e o tratamento deve ter como alvo a etiologia subjacente, com a intenção de restaurar a estabilidade hemodinâmica e melhorar a perfusão do órgão. No cenário de choque, a avaliação hemodinâmica com cateterismo e monitorização do lado direito deve ser fortemente considerada. Os níveis de lactato podem indicar hipoperfusão mais crítica do que a identificada. Pode ser necessário manter ou administrar medicamentos para baixar a pressão arterial em doses reduzidas, e pode ser necessária assistência inotrópica ou vasoativa intravenosa. Para instabilidade hemodinâmica por arritmia, os medicamentos devem ser reavaliados, com interrupção de medicamentos pro-arrítmicos e consideração de novos medicamentos, em conjunto com correção de anormalidades eletrolíticas, ajuste de parâmetros do cardioversor-desfibrilador implantável

e tratamento da isquemia. Pode ser difícil distinguir a sepse do estado inflamatório sistêmico relacionado ao colapso circulatório.

A assistência circulatória mecânica percutânea pode ser instituída como uma ponte para uma decisão sobre outras terapias avançadas ou transplante cardíaco em pacientes para os quais existe um fator reversível e/ou opções avançadas de terapia definitiva. Como em pacientes com piora gradual da trajetória, as estratégias de saída devem ser cuidadosamente consideradas ao iniciar uma assistência prevista para ser temporária. É fundamental determinar se esse evento é realmente inesperado ou se é um reflexo da IC em estágio final, para a qual os cuidados paliativos e as opções de fim de vida podem ser mais apropriados do que intervenções invasivas agressivas. No entanto, muitos eventos repentinos podem ser tratados eficazmente para recolocar o paciente em uma trajetória favorável.

8. NÓ: PONTO DE TRANSIÇÃO

8.1. Necessidade de uma fase de transição distinta

O ponto de transição sinaliza uma fase distinta do cuidado, que começa após a descompensação responsável pela admissão ter sido resolvida ou tratada dentro das limitações do perfil clínico crônico. O foco muda, então, para a melhor forma de manter a estabilidade da compensação. Isso ocorre mais comumente quando a avaliação clínica revela a resolução completa da congestão e a terapia diurética é alterada da dosagem intravenosa para oral.

As evidências sugerem que muitos pacientes hospitalizados com IC recebem alta muito cedo, antes de atender aos critérios descritos na Seção 7.1 e mostrados na Figura 5. O tempo médio de internação nos EUA diminuiu para 4 dias, em comparação com uma média de pelo menos 7 dias no resto do mundo (179). O risco de readmissão por IC tem sido associado a períodos mais curtos de internação, o que pode levar a descongestão incompleta, titulação inadequada da TMO e tradução incompleta dos planos para os cuidados pós-alta (21, 104, 180, 181). Assim, a alta precoce pode levar ao excesso de dias em cuidados agudos (*excess days in acute care*, EDAC), uma medida de tempo de cuidados agudos em até 30 dias após a alta que está sendo incorporada aos padrões de qualidade.

A verificação da eficácia da terapia diurética oral antes da alta, conforme recomendado pelas diretrizes (14, 15, 25), geralmente requer pelo menos 24 horas de observação após a interrupção dos diuréticos intravenosos. Em um estudo retrospectivo recente, a observação de pacientes no regime diurético do plano de alta por ≥ 24 horas se associou a uma redução significativa nas readmissões de IC em 30 e 90 dias (182). A alta antes de 24 horas de estabilidade com diuréticos orais pode ser apropriada em alguns casos, especialmente para pacientes hospitalizados com frequência cujo fator desencadeante da descompensação é óbvio, cuja

diurese final foi facilmente obtida e cujo seguimento inicial pode ser realizado com um profissional de saúde conhecido. Dados de uma pesquisa unicêntrica recente sobre atitudes de médicos em relação ao preparo para alta questionaram a utilidade de obter descongestão completa e observar pacientes com diuréticos orais por um dia (183). No entanto, as práticas pós-alta não foram pesquisadas, e as taxas de readmissão não incluíram os pacientes internados em outros hospitais (87).

Ao se fazer a separação entre o ponto de transição e o dia da alta, são reconhecidas as etapas sequenciais e o tempo das equipes normalmente necessários para as complexas etapas de coordenação da alta, o que é particularmente importante para pacientes de alto risco. Embora a avaliação de lacunas educacionais e outros desafios para a alta seja iniciada logo após a admissão, um alerta multidisciplinar direcionado, desencadeado pela identificação do ponto de transição, pode enfocar e finalizar os planos para dar suporte à estabilidade e à otimização adicional das terapias recomendadas no contexto ambulatorial (13).

8.2. Planejamento da terapia diurética da alta

O papel dominante da recorrência da congestão nas readmissões por IC sugere que as estratégias atuais para implementação do plano diurético de alta não são confiáveis. É provável que isso esteja relacionado a uma dosagem inadequada no momento da alta e à falta de um plano de resposta adequado que inclua o aumento da dose de diurético e o fator desencadeante correto para seu uso. O regime adotado antes da admissão e a dosagem IV necessária para obter balanço negativo no hospital devem influenciar o planejamento de um novo regime de alta.

A dosagem de diurético de manutenção deve ser planejada tendo em vista que doses mais baixas são necessárias para o balanço hídrico do que para a diurese final, mas também que o balanço hídrico costuma ser mais difícil de manter no domicílio do que no hospital, onde os pacientes contam com controle da ingestão e passam mais tempo em decúbito dorsal, uma posição que melhora o fluxo sanguíneo nos rins. A torsemida e a bumetanida são absorvidas de maneira mais confiável que a furosemida e podem ser consideradas quando as doses diárias de furosemida são altas. A disfunção renal pode levar os profissionais de saúde a uma subdosagem de diuréticos, apesar das evidências de que uma piora transitória da creatinina durante a descongestão eficaz não causa decréscimos de longo prazo na função renal (143, 184) e que a própria disfunção renal diminui a responsividade diurética.

Um plano de dosagem de resgate deve ser incluído no regime de alta para especificar não apenas o aumento da terapia diurética, mas também o fator desencadeante personalizado que deve provocar o resgate; os pacientes devem ser incentivados a ligar para o profissional de saúde se não tiverem certeza e a evitar atrasos no início da terapia. No recente estudo PIONEER-HF, que comparou o início de sa-

cubitril/valsartana ao de enalapril antes da alta hospitalar, metade dos pacientes necessitou de aumento da dosagem de diurético durante as 6 semanas seguintes (166). Mudanças de peso ou sintomas de congestão são mais frequentemente usados para esse fim, apesar da baixa sensibilidade e da cinética tardia para predizer IC descompensada (185). Quando possível, o sintoma de alarme de congestão deve ser lembrado e enfatizado, com o cuidado de não depender do aparecimento de edema ou ortopneia para pacientes que nunca os apresentaram. Os ajustes na terapia podem incluir aumentos na dose e/ou na frequência da terapia com diurético de alça ou doses únicas de diuréticos tiazídicos para bloqueio sequencial de néfrons. Aumentos na dosagem de mineralocorticoides raramente são eficazes para resgate em pacientes ambulatoriais e não devem ser feitos quando a função renal estiver em declínio. As recomendações de dosagem estão na Tabela 7. Os pacientes devem ser incentivados a ligar para o profissional de saúde para esclarecimentos se não tiverem certeza do plano de resgate.

Também deve ser tomada uma decisão referente à restrição hídrica após a alta, que costuma ser feita no hospital para acelerar a perda hídrica final. Pode não ser necessária uma restrição hídrica rigorosa em pacientes que respondem a doses baixas de diurético e não costumam apresentar alta ingestão de líquidos. Por consenso, dois litros é o limite prático usual, especialmente para pacientes que tomam muitos medicamentos.

A transição para diuréticos orais também deve levar em consideração se e como os suplementos de potássio devem ser prescritos para uso domiciliar. A necessidade de suplementação é menor na dosagem oral de diurético destinada a manter, e não diminuir, o balanço hídrico final. É preferível testar o esquema de substituição oral de potássio na mudança para diuréticos orais, em vez de depender da dosagem da escala de potássio até o momento da alta. As principais considerações incluem mudanças nas terapias que alteram a eliminação do potássio (IECA, BRA, IRAN e, principalmente, antagonistas da aldosterona), bem como condições associadas ao aumento do risco de hipercalemia (doença renal crônica e diabetes melito). Pacientes submetidos a grandes volumes de diurese sem necessidade de maior reposição de potássio no hospital requerem vigilância especial em relação ao risco de hipercalemia após a alta.

8.3. Avaliação da tolerância à TMOD e das oportunidades de otimização

Os pacientes que receberam todas as terapias recomendadas para ICFer apresentam desfechos de longo prazo consistentemente melhores do que pacientes que não receberam, para os quais a otimização da TMOD é uma alta prioridade durante e após a hospitalização (15). Para aqueles cuja TMOD prévia foi realizada durante a hospitalização, deve-se tentar reiniciar a terapia na ausência de contraindicações. Doses mais baixas podem ser necessárias quando

a terapia é retomada. É igualmente importante avaliar o grau de progressão do paciente em relação às doses-alvo (Tabela 1 em Yancy et al. [13]). Quando as terapias antagonistas neuro-hormonais são reduzidas ou interrompidas durante a hospitalização, pode ser necessário continuar a titulação crescente da TMOD nas consultas de seguimento ambulatorial. Orientações abrangentes para otimização da TMOD após a alta são fornecidas no Fluxograma de Decisão do Consenso de Especialistas do ACC 2017 para Otimização do Tratamento da Insuficiência Cardíaca (13).

O ponto de transição oferece aos profissionais de saúde uma nova oportunidade de considerar o aumento da TMOD no ambiente ambulatorial (88, 103, 106, 121, 160). Para pacientes sem medicação recomendada, indica-se o início da terapia se o histórico detalhado não revelar contraindicações (89). Alguns pacientes com histórico longo ou complexo podem não se lembrar do motivo da interrupção anterior; um histórico de angioedema seria particularmente preocupante. Uma etapa da titulação crescente para a dose-alvo deve ser considerada novamente se ainda não tiver sido tentada, tendo em vista a necessidade de limitar o número de mudanças no cenário de descompensação recente.

O período entre o ponto de transição e a alta deve incluir a confirmação de que o paciente tolera o regime de TMOD planejado para a alta. A absorção e a vasodilatação geralmente aumentam após a descongestão e podem exigir uma redução da dose. A confirmação da tolerabilidade inclui a documentação da ausência de hipotensão postural e a administração de todas as doses conforme planejado, sem que nenhuma delas seja realizada por hipotensão ou tontura (179, 182, 186). Os sintomas posturais logo após a alta podem às vezes levar a uma redução indiscriminada ou interrupção das terapias recomendadas. Além disso, alguns medicamentos podem ter sido alterados no hospital devido a restrições nas fórmulas; portanto, é crucial a reconciliação medicamentosa.

A possível necessidade de titulação ambulatorial adicional e os fatores que podem limitar essa titulação são informações cruciais a serem repassadas aos profissionais de saúde que assumem os cuidados após a hospitalização. Há um espaço para essas informações no documento de Transferência do Cuidado Focado na Alta (Seção 10), e os profissionais de saúde são incentivados a começar a pensar nessas questões e a documentar planos no início da hospitalização, bem antes do dia da alta. Esta é uma parte crítica da lista de tarefas a serem feitas para o seguimento inicial pós-alta.

8.4. Considerações adicionais sobre terapia medicamentosa

Embora a maioria das decisões sobre terapia medicamentosa para ICAD envolva a otimização da TMOD principal, alguns pacientes podem ser elegíveis para otimização adicional, como adição ou titulação de nitratos de ação prolongada de dose fixa e hidralazina em afroamericanos

que já recebem IECA, BRA ou IRAN e um betabloqueador (13). Um cuidado importante relativo à otimização da TMOD é a adição prematura de ivabradina em pacientes que não recebem a dose máxima tolerada de terapia com betabloqueadores. Como os betabloqueadores às vezes são reduzidos ou interrompidos durante um episódio de ICAD, pode ser necessário adiar a avaliação da tolerabilidade para o seguimento de longo prazo, pois a ivabradina foi avaliada em pacientes ambulatoriais e a elegibilidade do estudo exigia frequência cardíaca persistentemente elevada na dose-alvo ou na dose máxima tolerada de betabloqueadores (187). A digoxina pode ser considerada em pacientes com doença avançada especificamente para fins de alívio sintomático e redução do risco de hospitalização, além de facilitar o controle da frequência de repouso na fibrilação atrial, embora deva-se tomar cuidado naqueles com insuficiência renal ou outras características de alto risco para toxicidade medicamentosa (por exemplo, idade avançada, baixo peso corporal, sexo feminino), pois as concentrações séricas alvo são $<1,0$ ng/mL (188).

Os regimes medicamentosos para comorbidades também merecem consideração, especialmente no que diz respeito a potenciais interações com a IC. A importância de considerar o impacto dos medicamentos para diabetes no risco cardiovascular é cada vez mais reconhecida (189). Embora os dados de novas terapias, incluindo inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (-gliflozinas) e antagonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (-glutídeos), sejam limitados a pacientes ambulatoriais, o início da terapia em pacientes internados pode permitir, em alguns contextos, uma avaliação da tolerabilidade e do impacto da terapia concomitante de IC por uma equipe multidisciplinar e aumentar o potencial para melhora da adesão (189). Como a terapia do diabetes no hospital geralmente se limita ao regime de insulina escalonado para evitar hipoglicemia, deve-se tomar cuidado e compartilhar informações com os profissionais de saúde ambulatorial sobre os pacientes que recebem alta sob diferentes regimes diabéticos. Se inibidores de cotransportador de sódio e glicose 2 forem iniciados no hospital, deve-se dar atenção à dose da terapia diurética, pois esses agentes têm efeitos diuréticos osmóticos potentes. Independentemente disso, recomenda-se um seguimento rigoroso com profissional de atenção primária, endocrinologista ou educador de diabetes dentro de 2 a 4 semanas para pacientes com hiperglicemia no hospital, especialmente quando os medicamentos foram alterados (190).

8.5. Avaliação de riscos na alta

É possível que a visão da trajetória e do perfil de risco na admissão inclua fatores posteriormente modificados de modo favorável durante a hospitalização por IC. Embora, idealmente, a trajetória hospitalar seja monitorada durante toda a hospitalização, o ponto de transição oferece a última oportunidade antes da alta para reavaliação do prognóstico

de longo prazo. Essa revisão é importante para o paciente e sua família e para os profissionais de saúde que prestarão cuidados após a alta.

A modificação favorável dos riscos da admissão relacionada com maior frequência à eficácia da descongestão, ao aumento das terapias recomendadas por diretrizes para pacientes com FEVE reduzida (Tabela 4) e a uma melhor educação do paciente quanto à adesão. É fundamental reconhecer que o grau de congestão clínica na admissão não confere risco aumentado após a alta, desde que a descongestão tenha sido obtida (67, 104). Independentemente de como é feita a medição, vários fatores relacionados à gravidade da congestão na alta predizem pior qualidade de vida, reinternação e mortalidade. Esses fatores incluem não apenas os sintomas e sinais individuais ou combinados em escores de congestão (67, 70, 104), mas também os níveis de peptídeos natriuréticos, com risco progressivamente maior conferido por altos níveis absolutos ou incapacidade de reduzir os níveis em pelo menos 30% (24, 55, 63, 68, 109-113).

A alta com congestão residual pode refletir diferentes limitações. Independentemente da fração de ejeção, a doença renal subjacente grave pode levar à refratariedade diurética e retenção hídrica persistente. A recorrência da alta com congestão residual pode ser inevitável quando a educação e o suporte no seguimento não melhoram a adesão ao regime ambulatorial, o que pode exigir a inclusão de diferentes intervenções motivacionais (76). Uma hospitalização prolongada pode ser inútil quando um alto débito diário de sódio e urina é excedido por uma ingestão diária ainda maior, apesar das restrições. Na era contemporânea de crescente TMOD, os pacientes hospitalizados mesmo com adesão podem estar em estágios mais avançados da IC, principalmente com IC do lado direito, limitações cardiorrenais ou hipoperfusão crônica (161). É urgente o aumento da informação para reconhecer quando as metas de descongestão devem ser modificadas e como os cuidados devem ser redesenhados para diminuir o risco de descompensação adicional após a alta com congestão residual (161).

Para pacientes hospitalizados nos quais IECAs/BRAS foram tolerados anteriormente, mas depois interrompidos devido a hipotensão ou disfunção renal (90), a mortalidade em 1 ano pode chegar a 50%, principalmente se for adicionada terapia inotrópica intravenosa. A alta sem terapia com betabloqueador também está associada a desfechos desfavoráveis. Se a instabilidade hemodinâmica avançada impedir a tolerabilidade das terapias antagonistas neuro-hormonais, o paciente está em trajetória descendente e deve ser considerado para terapias avançadas ou para revisão dos objetivos do cuidado. Outro componente do regime de alta que tem significância prognóstica é a dose do diurético de alça (66). Altas doses necessárias para manter o balanço hídrico indicam resistência diurética, que tem como um dos principais fatores a doença renal crônica (107, 108).

FIGURA 11 Modelo de transferência do cuidado focada na alta

TRANSFERÊNCIA DO CUIDADO FOCADA NA ALTA

Nome _____ Idade _____ Nº prontuário _____ Data da alta ____/____/____ Dias no hospital _____

TIPO DE IC: ICFEr ICFEp ICFei ICFEr com melhora da FE ETIOLOGIA DA IC: Isquêmica Não isquêmica Infiltrante Outra

Última FEVE _____ Fatores desencadeantes _____

Histórico de arritmia FA TV OUTRA _____ Tipo de dispositivo _____

CONDIÇÃO NA ALTA:

PA na alta: Sentado ____/____ Em pé ____/____ FC Ritmo Sinusal FA sinusal estimulado FA estimulada CVPs freq CAPs freq Congestão na alta? Sim Não

Edema (0-4+) PVJ _____ Ortopneia Sim Não Estertores Nenhum ¼ ½ sibilos derr pleu Ascite Sim Não Fígado _____ cm

Peso na alta _____ kg Peso na admissão _____ kg Peso-alvo est _____ kg Se ainda congesto, devido a

IC direita dominante Insuficiência renal Hipotensão Excesso de fluidos no hospital Reinternações frequentes Outro _____

Biomarcadores: Admissão: BNP _____ ou NT-proBNP _____ Troponina _____ Alta: BNP (se houver) _____ ou NT-proBNP _____

Função renal: BUN/Cr na alta _____ Pior no hospital _____ Cr basal (se houver) _____

Comorbidades: _____

Fatores psicossociais: _____

Outros eventos hospitalares: Medida Sepsis Diálise Intubação Inotrópicos IV usados?: Sim Não Tipo: _____

Medidas de reanimação: Reanimar Reanimar, mas com discussão recente ONR/ONI ONI apenas Requer discussão

MEDICAÇÕES DE IC NA ALTA:

DIURÉTICO: De alça _____, Dose _____ mg/dia. Metolazona _____ mg, _____ (frequência ou a critério).

Fatores desencadeantes p/ dose de resgate: Se _____ kg acima ou _____ (sintomas de alarme)

Dose de resgate _____ VO e/ou metolazona _____ mg por _____ dias antes da reavaliação

Dose eficaz de diurético de alça no hospital _____ mg IV 1x dia 2x dia 3x dia gotejamento em _____ mg/h Metolazona usada? Sim Não

Substituição de K+ _____ mEq/dia _____ Plano de K+ com dose de resgate? Sim Não

TERAPIA MEDICAMENTOSA ORIENTADA POR DIRETRIZES (apenas p/ histórico de FE < 40):

Medicações p/ SRA: IECA _____ mg/dia BRA _____ mg/dia IRAN _____ mg/dia _____ Redução da dose no hospital? Sim Não

Se nenhuma ou redução de dose, motivo: Hipotensão ortostase/ontura piora da função renal hiperpotassemia angioedema tosse outra

→ Há um PLANO para aumento ou início ambulatorial? Sim Não

Betabloqueador: _____ mg/dia Redução da dose no hospital? Sim Não

Se não ou aumento da dose, motivo: Hipotensão bradicardia piora da função renal hiperpotassemia fadiga outra _____

→ Há um PLANO para aumento ou início ambulatorial? Sim Não

Espironolactona ou eplerenona Sim Não se não, motivo: Hipotensão piora da função renal hiperpotassemia

Outras medicações de IC: Digoxina iniciada mantida interrompida Ivabradina iniciada mantida interrompida

Hidral/Iso iniciada mantida interrompida

Anticoagulação para FA TVP/EP Válvula mec. hist de embolismo trombo VE com Varfarina Apixabana Rivaroxabana Outro ACOD

Antiplaquetário para SCA ICP DAC AVC/AIT com AAS clopidogrel ticagrelor prasugrel Histórico de sangramento? Sim Não

Medicamentos antiarrítmicos Amiodarona Dofetilida Sotalol Mexiletina Outro _____

Ver documento de alta do paciente e sumário de alta para lista completa de medicamentos

SEGUIMENTO: Equipe de cuidados pós-alta _____, Data e hora da consulta _____

Encaminhamentos p/ cuidado domiciliar (enfermeiro, fisio, infusão) _____

Exames lab pós-alta: Serão extraídos em: _____ Resultados enviados p/: _____

Renovações de medicamentos de IC p/ _____

Em caso de piora da IC, contatar _____ Telefone _____

Para problemas não cardíacos, contatar _____ Telefone _____

Dispositivo de ritmo cardíaco _____

Outros prestadores de cuidados _____

É necessário suporte adicional para cuidados ideais? _____

FIGURA 12 Checklist para comunicação com profissionais de cuidados continuados**COMUNICAÇÃO COM PROFISSIONAIS DE CUIDADOS CONTINUADOS****CURSO HOSPITALAR**

- Motivo da admissão
- Sintomas de alarme
- Estado da congestão
 - Admissão, alta e peso-alvo
 - Função renal na admissão e na alta
 - Dosagem diurética
 - Dosagem de resgate
- Eventos inesperados

PLANO DE TERAPIAS E MONITORIZAÇÃO

- Plano de início, titulação e otimização de TMO
 - IECA/BRA
 - Betabloqueadores
 - Antagonistas da aldosterona
 - IRAN
 - Ivabradina
 - Hidralazina/isossorbida
- Plano de monitorização de eletrólitos e função renal
- Seguimento para testes de diagnóstico pendentes ou planejados
- Plano de EEF se houver risco repentino de morte de possível candidato a uso de dispositivo
- Recomendações sobre quando avaliar resposta à terapia
- Vacinas influenza e pneumocócica

SEGUIMENTO PARA COMORBIDADES

- Função renal
- Diabetes
- Respiração alterada no sono
- Depressão
- Anemia
- Outra

QUESTÕES PSICOSSOCIAIS RELEVANTES PARA ADESÃO CONTÍNUA**PLANO DE CONTINGÊNCIA**

- Incerteza diagnóstica
- O que pode dar errado e plano de ação esperado

PLANEJAMENTO ANTECIPADO DO CUIDADO OU DICUSSÕES SOBRE OBJETIVOS DO CUIDADO

e os resultados devem ser enviados ao profissional de saúde identificado no formulário de transferência do cuidado.

9. NÓ: DIA DA ALTA

Idealmente, o planejamento da alta é iniciado na admissão, levando em consideração os objetivos do cuidado de longo prazo, as lacunas na compreensão e na adesão do paciente

e a otimização do regime crônico, enquanto o paciente está em avaliação e tratamento da descompensação que levou à admissão. Uma transição bem-sucedida do hospital para o ambiente domiciliar é fundamental. Foram criadas *checklists* gerais para a alta de pacientes do Medicare (<https://www.medicare.gov/pubs/pdf/11376-discharge-planning-checklist.pdf>) e para pessoas com cardiopatia nas iniciativas de transição hospital/domicílio do ACC. O programa

Target: HF (<https://www.heart.org/en/professional/quality-improvement/target-heart-failure>) fornece uma *checklist* para preenchimento no momento da alta do paciente com IC, e o programa *Optimize Heart Failure Care* adaptou os protocolos de melhores práticas para atender às preferências e necessidades de diversos países (191). Os pacientes também devem ser considerados para participar da reabilitação com exercícios em um centro próximo ao seu domicílio.

O nó de alta foi organizado em três áreas principais de comunicação: 1) sumário incluindo curso clínico, trajetória e planejamento; 2) orientações para o paciente e sua família que sejam culturalmente apropriadas, fornecidas verbalmente e por escrito (Figura 10); e 3) identificação dos profissionais de cuidados continuados que receberão a transferência do cuidado. Os planos são multidisciplinares e devem facilitar os cuidados relativos à alta e vinculá-los às ligações telefônicas de alta e ao ambulatório. As *checklists* fornecem formas de organização para otimizar a comunicação, mas há vários formatos e estruturas possíveis. Vários integrantes da equipe se envolvem no preenchimento de documentos e *checklists* entre o nó de transição e o dia da alta, mas é recomendável que a instituição atribua funções e responsabilidades claras aos integrantes da equipe de saúde para garantir o preenchimento dos principais dados.

10. TRANSFERÊNCIA DO CUIDADO FOCADA NA ALTA

Propusemos uma seleção focada de informações cruciais, que poderia estar no início ou no final do sumário de alta ou como comunicação independente (Figura 11). Muitos profissionais de saúde acham difícil e demorado localizar essas informações cruciais nos sumários de alta normalmente usados. Apesar da utilidade de um sumário cronológico com detalhamento do curso hospitalar, a falta de um formato padrão limita a sua aplicação como ferramenta de referência a ser usada na transição para cuidados continuados. Por exemplo, um estudo analisou quase 700 sumários de alta hospitalar e constatou que apenas metade mencionou o profissional da atenção primária que assumiria o cuidado do paciente (192). O referencial a seguir foi projetado como um esquema previsível para aqueles que fazem ligações telefônicas e consultas clínicas pós-alta. Ele também deve ser incluído nas informações fornecidas aos enfermeiros ou outros profissionais de saúde que fazem visitas domiciliares. Além disso, deve estar prontamente disponível para revisão de um paciente que retorne ao SE logo após a alta. A transferência do cuidado focada na alta foi projetada com menus de seleção para facilitar o uso em uma ferramenta de suporte a decisões clínicas (registro eletrônico de saúde ou dispositivo móvel), mas também pode ser impressa como documento completo em papel. Uma versão com sombreado indicando os menus de

seleção em uma ferramenta de suporte a decisões clínicas está incluída no Apêndice 5.

Várias versões do documento de transferência do cuidado podem ser criadas para atender às necessidades de diferentes instituições e diferentes contextos. No entanto, o ideal seria dispor a maioria desses componentes em uma ordem comum, pois há vantagens na uniformidade das ferramentas de comunicação. Uma quantidade considerável desses dados pode ser recuperada automaticamente do registro eletrônico de saúde (RES). Assim, há uma necessidade premente de soluções de tecnologia da informação a serem desenvolvidas em uma base ampla para facilitar a adoção generalizada de ferramentas de comunicação para todos os pacientes que recebem alta do hospital por IC descompensada, a fim de melhorar a continuidade dos cuidados durante essa fase de transição.

Embora a lista completa de medicamentos seja um componente necessário em um sumário completo de alta e em um documento formal de alta, a lista pode ser muito longa. A transferência focada destaca os medicamentos mais importantes para otimizar os desfechos de longo prazo da IC. As lições aprendidas com a hospitalização colocam a equipe de internação na melhor posição para estimar doses diárias de diuréticos de manutenção, bem como possíveis doses de resgate e os fatores desencadeantes para seu uso. Os planos de otimização da TMOD, um processo que geralmente requer titulação crescente em contexto ambulatorial estável, também devem ser formulados e transmitidos. Os pacientes devem ser fortemente incentivados a se tornarem participantes ativos de seus próprios programas de cuidados, e esse formulário fornece informações sobre a monitorização do autocuidado (por exemplo, peso diário, PA, FC e sintomas) e quem deve ser contatado em caso de problemas.

É fundamental identificar os profissionais de saúde ambulatorial que assumem a responsabilidade após a alta. A dificuldade em preencher esses nomes ou os horários das consultas deve fazer com que os profissionais de saúde reflitam durante o processo de alta. A última linha referente à necessidade de suporte adicional para otimizar o cuidado oferece uma oportunidade para refletir sobre o cuidado recebido pelo paciente, que inclui não apenas o seguimento clínico, mas também a disponibilidade e o suporte de medicamentos, o acesso a cuidados e aconselhamento médico, e fatores psicossociais.

A Transferência do Cuidado Focada na Alta foi projetada especificamente para acompanhar o paciente e fornecer as informações mais importantes para os profissionais de cuidados continuados de várias áreas. Esse documento, no entanto, não pretende substituir a comunicação direta com os profissionais de cuidados continuados. Uma *checklist* de possíveis questões que podem ser discutidas nessa comunicação é apresentada na Figura 12.

FIGURA 13 Checklist para ligação telefônica pós-alta

CHECKLIST PARA LIGAÇÃO TELEFÔNICA EM 48-72 HORAS PÓS-ALTA

INTRODUÇÃO: Meu nome é _____. Estou ligando do (consultório ou hospital do prestador, dependendo da estrutura de coordenação dos cuidados) para saber como você está se sentindo após a recente alta do hospital.

TÓPICO	PERGUNTA VITAL	MOTIVO DE PREOCUPAÇÃO IMEDIATA	PONTOS A SEREM ABORDADOS NA LIGAÇÃO/ CLÍNICA PELO TEACH BACK
Sintomas - Sintoma de alarme da hospitalização - Falta de ar - Ortopneia - Edema	Como está _____? <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Melhor <input type="checkbox"/> Pior que na alta	Alertar se PIOR	Você sabe quais sintomas exigem atenção?
Tontura	Você tem sentido tontura? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não É só quando você se levanta ou dura mais tempo? _____	TONTURA FREQUENTE	Revisar tontura como possível sintoma preocupante
Peso diário	Você está se pesando todos os dias? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Se não, você tem balança? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Qual foi o seu primeiro peso em casa após a alta? _____ Qual é o seu peso agora? _____	ALERTA Se não se pesa ou aumento de peso > fator desencadeante	Importância do peso como indicativo em curto prazo do balanço hídrico. Revisar plano diurético de alta Você sabe o que fazer caso seu peso aumente?
Medicamentos (consultar lista de alta)	Você tem esses medicamentos prescritos na alta? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Você sabe como tomá-los? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Você acha que está tendo efeitos colaterais com algum deles? _____	ALERTA Se não obtidos ou não tomados corretamente	Tipos e propósitos dos medicamentos de IC
Restrição de sal	Você está cuidando a ingestão de sal? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Qual é o seu limite diário? _____ O que você está fazendo para não exagerar no sal? _____		Revisar contribuição do sal para retenção hídrica Itens comuns com alto teor de sal Como ler os rótulos
Restrição hídrica (para pacientes que tenham alguma)	Você está registrando sua ingestão de líquidos? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Qual é o seu limite diário? _____ O que você está fazendo para ficar dentro do limite? _____ _____		Revisar contribuição dos líquidos para os sintomas, importância da restrição de líquidos para o balanço hídrico e como considerar a quantidade de líquidos em alimentos e bebidas. Tranquilizar: isso geralmente não é um sinal de desidratação na IC Apresentar truques como frutas congeladas, etc.
Seguimento	Quando é a sua consulta de acompanhamento? _____ Você tem como chegar lá? _____	Sem consulta ou sem meio de transporte	
Atividade física			

As perguntas vitais são listadas por tópico, com destaques nas respostas que devem suscitar preocupações imediatas. A inclusão de tópicos de aprendizado é desejável se o tempo permitir.

11. NÓ: SEGUIMENTO INICIAL PÓS-ALTA

O paciente recentemente hospitalizado está mais vulnerável à descompensação após a alta. Nos primeiros 30 dias após a admissão por IC, até 25% dos pacientes são readmitidos (193). Os fatores de risco para descompensação incluem não apenas a recuperação incompleta da doença aguda, mas também questões nutricionais, privação de sono e descondiçãoamento (194). Problemas não abordados durante a hospitalização, ou aqueles abordados mas cujo acompanhamento foi incompleto, também podem

contribuir. O manejo da transição entre cuidado hospitalar e ambulatorial é crucial, e a primeira consulta pós-alta pode servir de apoio fundamental para esses esforços (195). O seguimento pós-alta compreende dois eventos distintos: 1) uma ligação telefônica em 2 a 3 dias após a alta; e 2) uma consulta clínica em 7 a 14 dias após a alta hospitalar.

11.1. Ligação telefônica em 48 a 72 horas pós-alta

A ligação telefônica pós-alta deve avaliar os sinais clínicos de congestão, verificar a disponibilidade (e a viabilidade, quando pertinente) dos medicamentos, confirmar

FIGURA 14 Checklist da primeira consulta pós-alta

PRIMEIRA CONSULTA PÓS-ALTA

Histórico

- Sumário de alta revisado.
- Etiologia da cardiomiopatia identificada.
- Fator precipitante da exacerbação identificado.
- Insuficiência cardíaca compensada?
 - Classe NYHA.
 - Anotações de peso revisadas?
 - Sintomas revisados?
- Doenças concomitantes importantes
 - DRC
 - Diabetes
 - Hipertensão
 - DPOC
 - AOS
 - Outras

Exame físico

- Sinais vitais
- IMC
- Pressão arterial em posição ortostática
- Distensão venosa jugular
- Estertores +/-
- Perfil “frio/quente” e “seco/congesto”
- S3 presente/ausente

Testes diagnósticos

- Painel metabólico básico
- Hemograma completo
- BNP ou NT-proBNP
- Painel de função renal (a critério do profissional de saúde)
- Exames de ferro (a critério do profissional de saúde)
- Troponina de alta sensibilidade, sST2, galectina-3 (a critério do profissional de saúde)
- ECG de 12 derivações
- Radiografia de tórax (a critério do profissional de saúde)
- Revisar FEVE (___%). Se indisponível, obter ETT
- FE no seguimento:
 - 40 dias após IM
 - 3 meses após CMNI
- Avaliação de isquemia necessária?

Medicamentos

- Reconciliação medicamentosa detalhada?
- Betabloqueador?
 - Dose otimizada?
- IECA/BRA/IRAN
 - Dose otimizada?
 - Contraindicação para IRAN?
- Antagonista da aldosterona
 - Dose otimizada?
- Diuréticos?
 - Ajuste de dose?
- Ivabradina (considerar início se a frequência cardíaca permanecer elevada apesar da otimização com betabloqueador)

Terapias intervencionistas (se aplicável)

- Revascularização
- TRC
- CDI
- Intervenção valvar

Educação do paciente

- Importância da adesão
- Educação medicamentosa
- Educação alimentar
- Educação de atividade física
- Abandono do hábito de fumar
- Abandono do consumo de álcool
- Consulta pós-alta agendada

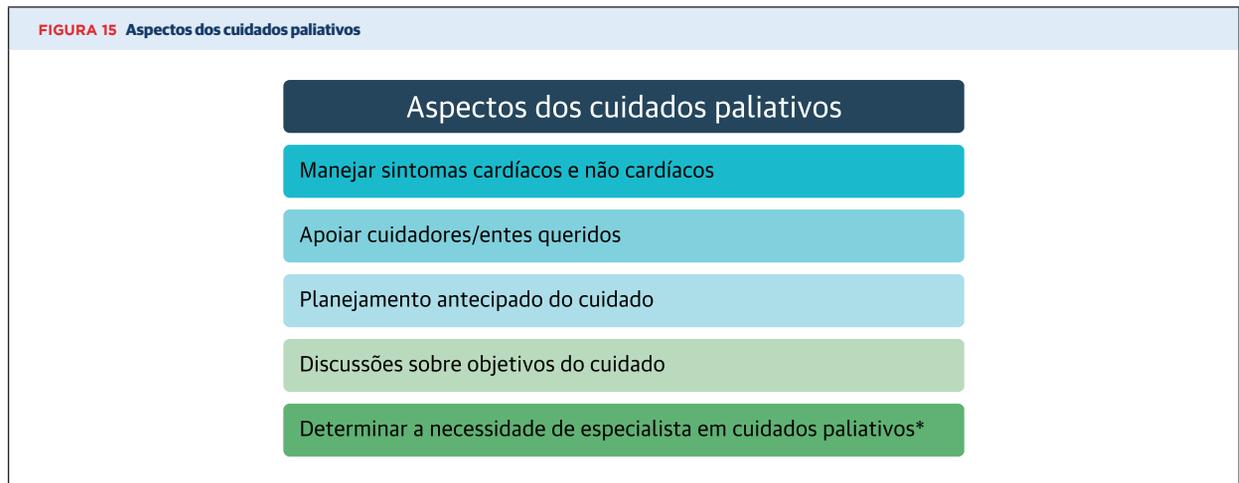
Interconsultas

- Serviços de cuidados domiciliares
- Encaminhamento para reabilitação cardíaca
- Encaminhamento para clínica de IC avançada
- Encaminhamento para cuidados paliativos/terminais

AOS = apneia obstrutiva do sono; BNP = peptídeo natriurético do tipo B; BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; CDI = cardioversor-desfibrilador implantável; CMNI = cardiomiopatia não isquêmica; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DRC = doença renal crônica; ECG = eletrocardiograma; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IM = infarto do miocárdio; IRAN = inibidor dos receptores de angiotensina e neprilisina; NT-proBNP = fragmento N-terminal do pró-peptídeo natriurético do tipo B; TRC = terapia de ressincronização cardíaca.

a compreensão e a adesão ao regime medicamentoso e garantir que as consultas de seguimento tenham sido feitas e que o transporte para essas consultas não seja um problema. Uma pergunta importante a ser feita é se o paciente acredita que há problemas que não foram abordados durante a hospitalização. Uma abordagem sistemática

com uso de *checklist* pode ajudar a organizar e otimizar a ligação telefônica para garantir que seja abrangente, porém focada. A *checklist* de ligação telefônica pós-alta (Figura 13) pode ser usada de forma isolada ou integrada ao RES. Um componente importante dessa avaliação é garantir que o paciente (ou o cuidador) possa verbalizar

FIGURA 15 Aspectos dos cuidados paliativos

*Para o manejo de comorbidades não cardíacas complexas (incluindo sofrimento psicossocial-espiritual), controle de sintomas no fim da vida, planejamento antecipado de cuidados complexos, discordâncias entre profissionais de saúde e paciente/família, sofrimento acentuado do cuidador ou da família e encaminhamento para cuidados a doentes terminais.

a compreensão da discussão (método de confirmação do aprendizado/*teach back*) (196).

As perguntas vitais são listadas por tópico, com destaques nas respostas que devem suscitar preocupações imediatas. A inclusão de tópicos de aprendizado é desejável se o tempo permitir.

11.2. Primeira consulta pós-alta

A primeira consulta pós-alta oferece a oportunidade de reavaliar o estado clínico, fornecer orientação adicional ao paciente, revisar medicamentos e ajustar doses, além de abordar questões que possam levar a readmissão ou piora da IC. A avaliação de risco pós-alta deve ser adaptada à situação e às necessidades únicas do paciente. Os determinantes sociais de risco geralmente são subestimados; alguns dos riscos mais importantes relacionados à readmissão por IC incluem renda (94), nível socioeconômico (95, 197), emprego (97), situação do seguro (198, 199), falta de apoio social (96) e fatores de localização (93, 129, 198).

Embora a estrutura da consulta pós-alta possa variar entre os centros médicos dependendo dos recursos disponíveis, acreditamos que os principais componentes listados na Figura 14 devem ser considerados, idealmente vinculados a recomendações específicas e possivelmente integrados ao RES para facilitar a documentação. De especial importância são as avaliações indicadas por profissionais de saúde com experiência em IC e outras consultas (em áreas como nutrição e assistência social), testes laboratoriais, manejo de comorbidades e educação. Os serviços ambulatoriais que foram designados antes da alta devem ser vinculados, tanto para informar quanto para serem informados sobre o progresso contínuo após a alta.

AOS = apneia obstrutiva do sono; BNP = peptídeo natriurético do tipo B; BRA = bloqueador dos receptores de

angiotensina; CDI = cardioversor-desfibrilador implantável; CMNI = cardiomiopatia não isquêmica; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DRC = doença renal crônica; ECG = eletrocardiograma; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IM = infarto do miocárdio; IRAN = inibidor dos receptores da angiotensina e neprilisina; NT-proBNP = fragmento N-terminal do pró-peptídeo natriurético do tipo B; TRC = terapia de ressincronização cardíaca.

TABELA 9 Objetivos do cuidado/planejamento antecipado do cuidado

Avaliar o preparo para discutir os objetivos do cuidado
Avaliar a compreensão do prognóstico
Confirmar/discutir objetivos do cuidado
<ul style="list-style-type: none"> ■ Confirmar/obter valores e preferências (culturais, religiosos) do paciente referentes à qualidade de vida e ao prolongamento da vida. ■ Discutir aspectos relativos ao que o paciente consideraria uma qualidade de vida inaceitável. ■ Discutir benefícios/ônus de opções terapêuticas razoáveis.
Confirmar/escolher tomador de decisão substituto
<ul style="list-style-type: none"> ■ Pessoa mais capaz e disposta a representar os valores e as preferências do paciente e os melhores interesses do paciente.
Estabelecer/reavaliar as medidas de reanimação
<ul style="list-style-type: none"> ■ Com base na discussão sobre objetivos do cuidado. ■ Ordem de não reanimar (ONR). ■ Reanimar. ■ Tentar choque sem outras medidas.
Discutir manejo do desfibrilador quando apropriado
<ul style="list-style-type: none"> ■ A função de estimulação geralmente é deixada intacta, mesmo se a desfibrilação estiver desativada.
Determinar a necessidade de interconsulta com especialista em cuidados paliativos

Manejo de comorbidades. Os pacientes com IC geralmente são readmitidos com outros diagnósticos que não IC e, portanto, comorbidades ativas (Tabela 4) devem ser abordadas de forma agressiva no momento da consulta pós-alta. Dada a interação entre esses distúrbios e a complexidade associada, pode ser necessário que os profissionais de saúde de IC atuem como supervisores de distúrbios cardíacos e extracardíacos e coordenem os cuidados de subespecialidades (200). O cuidado de pacientes com IC requer, portanto, uma compreensão especial das informações mais recentes sobre as comorbidades comuns à IC e o desenvolvimento de estratégias para interagir perfeitamente com outras áreas, incluindo profissionais da atenção primária e outros especialistas.

Reconciliação medicamentosa. Em geral, vários medicamentos crônicos são prescritos para pacientes com IC, e erros na prescrição são particularmente comuns durante a transição do cuidado. O período inicial pós-alta oferece a oportunidade para uma reconciliação medicamentosa abrangente e centrada no paciente e um progresso contínuo para a otimização das terapias e dos dispositivos médicos recomendados (<https://www.cardiosmart.org/SDM/Decision-Aids/Find-Decision-Aids/Heart-Failure>).

Como os medicamentos para IC costumam permanecer em doses abaixo do ideal, talvez devido à “inércia terapêutica” (201, 202), recomenda-se uma abordagem padronizada para a titulação de medicamentos, como abordado em fluxogramas de decisão anteriores (*TreatHF*). A otimização de dosagens é abordada nos nós de Trajetória e Transição, e informações sobre planos futuros e possíveis impedimentos ao aumento da dosagem fazem parte da Transferência do Cuidado Focado na Alta (Figura 11).

Testes laboratoriais. Os estudos laboratoriais geralmente realizados durante a consulta pós-alta incluem uma avaliação da função renal quando os pacientes estão no período de transição com medicamentos. Eletrólitos e função renal devem ser monitorados de forma rigorosa, principalmente após grandes mudanças nos diuréticos, IECA, BRA, IRAN ou antagonistas da aldosterona. Os níveis de peptídeos natriuréticos podem ser úteis para acompanhar a gravidade e o prognóstico da doença em pacientes ambulatoriais com IC crônica (26). (Deve-se tomar cuidado para medir o fragmento N-terminal do pró-BNP em vez do BNP em pacientes que tomam IRAN, pois os IRANs aumentam os níveis de BNP devido à inibição da degradação do BNP.) Novos biomarcadores podem acrescentar informações sobre risco, mas são necessários estudos adicionais para estabelecer a utilidade e a custo-efetividade de painéis multimarcadores (127).

Trajetória de declínio clínico. Um subconjunto de pacientes com IC segue apresentando sintomas e rápida progressão da doença apesar de estar recebendo a dose máxima tolerada de TMO, podendo até necessitar de titulação decrescente de bloqueio neuro-hormonal (196). Quando

estratégias avançadas de tratamento, como transplante ou assistência circulatória mecânica, são possíveis opções, o encaminhamento a especialistas em IC avançada pode ser indicado, ou então uma mudança de foco para cuidados paliativos pode ser apropriada para muitos pacientes em estágio D (203). O algoritmo I-NEED-HELP pode ser útil para orientar a seleção de pacientes para encaminhamento a um especialista em IC avançada (13). Os profissionais de saúde responsáveis pelo cuidado devem considerar atentamente a variação entre os pacientes com relação a expectativas e prioridades (204). Objetivos do cuidado que incluem um potencial foco no conforto devem ser um componente-chave das discussões entre profissionais de saúde e pacientes durante o período pós-alta, principalmente em pacientes de alto risco.

12. CUIDADOS PALIATIVOS

Os cuidados paliativos levam em consideração os objetivos do cuidado, o planejamento antecipado do cuidado e o manejo de sintomas para pacientes com condições de risco à vida ou doença debilitante. Os cuidados paliativos buscam avaliar e mitigar a carga da doença experimentada pelos pacientes, seus cuidadores e seus entes queridos, incluindo sofrimento físico e psicossocial-espiritual (Figura 15). Há um reconhecimento crescente da importância dos cuidados paliativos no manejo de pacientes com IC (109, 110), e uma base de evidências vem surgindo para apoiar sua incorporação rotineira (205). Princípios importantes relativos à integração dos cuidados paliativos foram delineados no documento do consenso de especialistas de 2017 para otimização do tratamento (13). Os cuidados paliativos podem coexistir com tratamentos ativos e até mesmo invasivos até o ponto de transição para os cuidados a doentes terminais. Os dados mostram que o encaminhamento desses pacientes aos cuidados paliativos permanece subutilizado (54).

Em termos práticos, o planejamento antecipado do cuidado envolve a identificação prospectiva de um tomador de decisão substituto e a consideração do tipo e do grau de cuidado que os pacientes escolheriam em caso de perda da capacidade de tomada de decisão. Idealmente, todos os pacientes com IC deveriam ter discussões de planejamento antecipado do cuidado sobre essas questões enquanto pacientes ambulatoriais estáveis, mas às vezes é necessário considerá-los no contexto hospitalar ou pós-alta. Mesmo que o paciente não esteja pronto para discutir os objetivos do cuidado na admissão, ele ainda deve ser questionado sobre a confirmação ou a escolha de um tomador de decisão substituto. As discussões sobre objetivos do cuidado devem desempenhar um papel importante no cuidado de muitos pacientes admitidos com IC (196), especialmente no momento da avaliação de trajetória (Figura 4). Essas discussões podem consistir em apenas revisar e confirmar planos antecipados de cuidados ou podem ser mais extensas e complexas (Tabela 9 e Apêndice 4).

Os valores e as preferências do paciente devem ter sido explorados antes do planejamento antecipado do cuidado, mas geralmente é necessário fazer reavaliação ou esclarecimento. Uma etapa crucial no processo é avaliar o preparo do paciente para se envolver em discussões sobre objetivos do cuidado. Compreender a perspectiva do paciente permitirá que os profissionais de saúde abordem o problema de maneira sensível. O profissional de saúde deve, então, avaliar a compreensão do prognóstico pelo paciente, uma base fundamental para as discussões sobre objetivos do cuidado. Recursos úteis para pacientes e médicos nessas discussões podem ser encontrados em [acc.org \(https://www.cardiosmart.org/Palliative-Care/Planning-Your-Care\)](https://www.cardiosmart.org/Palliative-Care/Planning-Your-Care) e no Módulo de Treinamento em Cuidados Avançados da HFSA (<http://www.hfsa.org/wp-content/uploads/2018/03/HFSA-Module-9-03.14.2018-LR.pdf>); há linguagem útil disponível no **Apêndice 4**.

As decisões compartilhadas entre pacientes, familiares e profissionais de saúde devem harmonizar os objetivos do cuidado considerando as novas intervenções relacionadas à hospitalização atual, especialmente terapias como infusões inotrópicas intravenosas, assistência circulatória mecânica, diálise e a função de desfibrilação de cardioversores-desfibriladores implantáveis. Essas intervenções requerem consideração cuidadosa, comparando benefícios para qualidade de vida e longevidade com carga e consequências posteriores. Por exemplo, muitas dessas terapias, uma vez instituídas, podem complicar as opções e o momento das decisões relativas ao início dos cuidados terminais. Parte do planejamento antecipado do cuidado inclui considerar em quais circunstâncias essas terapias devem ser encerradas/interrompidas.

Idealmente, decisões sobre encerramento de terapias, desativação de dispositivos e medidas de reanimação devem ser congruentes entre si e também com prognóstico, opções terapêuticas razoáveis e objetivos gerais dos pacientes. No entanto, essas decisões podem conter carga emocional para pacientes e familiares (que podem desempenhar um papel significativo na tomada de decisão, mesmo quando os pacientes mantêm tal capacidade) e, às vezes, podem ser incongruentes por um tempo. Para muitos pacientes, haverá um afastamento progressivo do prolongamento da vida pelas intervenções disponíveis em direção à simplificação dos cuidados para gerar conforto. A atenção à qualidade de vida dos pacientes e a oferta de aconselhamento de luto para as famílias podem ajudar a aliviar o sofrimento e, muitas vezes, são melhor alcançadas sob a égide dos cuidados paliativos. No entanto, muitos pacientes que compreendem seu prognóstico continuam valorizando a extensão da vida, mesmo em um contexto de sofrimento (196, 206), e podem não optar pelos cuidados terminais até poucas horas ou dias antes da morte. Os profissionais de saúde que participam do planejamento antecipado do cuidado e das discussões sobre objetivos do cuidado devem estar sintonizados com essas questões para ajudar pacientes e cuidadores/entes queridos a explorar seus valores, medos e esperanças.

Os especialistas em cuidados paliativos podem ser úteis em diversos momentos durante a hospitalização. Eles são particularmente hábeis em ajudar pacientes e famílias a lidar com o difícil processo de planejamento antecipado do cuidado e discussões sobre objetivos do cuidado, principalmente no contexto de expectativas irreais, que podem representar demandas por cuidado médico inadequado. Trabalhar para estabelecer expectativas realistas desde o início, como parte das avaliações de trajetória, pode ajudar a evitar essa situação. Quando ela ocorrer, além dos especialistas em cuidados paliativos, os orientadores de ética podem desempenhar um papel importante. Os especialistas em cuidados paliativos também oferecem experiência no manejo de sintomas não cardíacos e na melhora holística da qualidade de vida na proximidade do fim da vida. Embora o tratamento para aliviar os sintomas de congestão geralmente continue até a morte e seja da competência dos profissionais de saúde que cuidam de pacientes com IC, os especialistas em cuidados paliativos podem oferecer ajuda com relação ao uso de opioides para dispnéia refratária e dor e ao tratamento de outros sintomas da fase terminal, como agitação e insônia. Os especialistas em cuidados paliativos também podem facilitar a transição para os cuidados terminais.

O envolvimento de profissionais de cuidados continuados é de óbvia importância; a transferência do cuidado focada na alta deve especificar a medida de reanimação e também observar quando a discussão dos objetivos foi adiada para o contexto ambulatorial (Tabela 9).

13. DISCUSSÃO E IMPLICAÇÕES DO FLUXOGRAMA DE DECISÃO

Este Fluxograma de Decisão do Consenso de Especialistas complementa as diretrizes atuais, abordando questões ainda não resolvidas sobre pacientes hospitalizados com IC. Construímos nosso documento de maneira ampla, compreendendo a avaliação que vai da visita original ao SE até a primeira consulta pós-alta, com foco maior na otimização do cuidado ao paciente e na melhora dos desfechos do que no tempo de internação e na prevenção da readmissão. Também nos centramos mais nas avaliações e nos objetivos da terapia do que em terapias específicas, que são discutidas extensamente em outros documentos de consenso. Embora este documento siga o percurso para pacientes admitidos com diagnóstico primário de IC, as evidências sugerem cada vez mais que pacientes admitidos com diagnóstico secundário de IC também apresentam uma alta taxa de eventos de IC, incluindo readmissão hospitalar. Acreditamos que muitos desses princípios poderiam ser adaptados para uma abordagem mais integrada da IC e de suas comorbidades no hospital, independentemente do diagnóstico primário listado no momento da admissão.

A avaliação de riscos envolve a coleta de informações, mas é mais útil quando essas informações são traduzidas em es-

estratégias para abordar os fatores de risco e, assim, minimizar os riscos futuros. A avaliação inicial detalhada oferece uma oportunidade para revisar dados e formular um plano de cuidados multifacetado e multidisciplinar que inclua não apenas problemas cardíacos relevantes, mas também comorbidades e barreiras ao cuidado específicas do paciente.

Delineamos o manejo de pacientes com base na trajetória clínica. Enquanto a trajetória de curto prazo orienta o manejo diário do paciente hospitalizado por IC, uma visão mais ampla da trajetória de longo prazo é crucial para antecipar problemas e planejar a terapia futura. A hospitalização oferece uma excelente oportunidade para melhorar a trajetória clínica, reduzindo a congestão e otimizando a TMOD, tanto no hospital quanto após a alta. Em pacientes com descompensação clínica e/ou resolução incompleta da congestão, pode ser apropriado reorientar os objetivos da terapia.

Tão importante quanto formular um plano terapêutico futuro é comunicar esse plano aos pacientes e profissionais de cuidados continuados. A transferência do cuidado focada na alta apresentada neste documento fornece uma estrutura para integrar os dados mais cruciais para a continuidade do cuidado após a alta em um formato facilmente acessível aos integrantes da equipe.

Este fluxograma tem como objetivo auxiliar os profissionais de saúde na tomada de decisões, mas não substitui o bom julgamento clínico; as estratégias devem ser adaptadas às situações individuais dos pacientes. Essas estratégias

continuarão evoluindo à medida que novas evidências se tornarem disponíveis.

AGRADECIMENTOS

A Dra. Stevenson agradece a dedicação da equipe interdisciplinar, com a qual aprendeu muito durante o *Lean Event* de março de 2018 para reformular o fluxograma da admissão por insuficiência cardíaca no Vanderbilt Heart and Vascular Institute.

PRESIDENTE E EQUIPE

Richard J. Kovacs, MD, FACC, Presidente

Timothy W. Attebery, DSc, MBA, FACHE, Diretor executivo

William J. Oetgen, MD, MBA, FACC, Vice-presidente executivo, Ciência & qualidade, educação e publicações

Joseph M. Allen, MA, Diretor sênior, Padrões clínicos e conjuntos de soluções

Amy Dearborn, Líder de equipe, Desenvolvimento de conteúdos clínicos

Ashleigh Covington, MA, Team Leader, Fluxogramas clínicos e mesas-redondas de cardiologia

Severa Chavez, Gerente, Diretrizes e fluxogramas clínicos

Amelia Scholtz, PhD, Gerente de publicações, Ciência & qualidade, educação e publicações

REFERÊNCIAS

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56-528.
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6:606-19.
3. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116:1482-7.
4. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18:74.
5. Kilgore M, Patel HK, Kielhorn A, et al. Economic burden of hospitalizations of Medicare beneficiaries with heart failure. *Risk Manag Healthc Policy*. 2017;10:63-70.
6. Adams KF Jr., Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149:209-16.
7. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24:442-63.
8. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med*. 2011;37:619-26.
9. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Influence of a performance-improvement initiative on quality of care for patients hospitalized with heart failure: results of the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF) [see comment]. *Archives of Internal Medicine*. 2007;167:1493-502.
10. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. The EuroHeart Failure Survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J*. 2003;24:464-74.
11. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006;27:2725-36.
12. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med*. 2009;360:1418-28.
13. Yancy CW, Januzzi JL Jr., Allen LA, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:201-30.
14. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:776-803.
15. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-239.
16. Givertz MM, Teerlink JR, Albert NM, et al. Acute decompensated heart failure: update on new and emerging evidence and directions for future research. *J Card Fail*. 2013;19:371-89.
17. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:e1-90.
18. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for

- the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1343-82.
19. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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;18:891-975.
20. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:57-64.
21. Gheorghide M, Pang PS, Ambrosy AP, et al. A comprehensive, longitudinal description of the in-hospital and post-discharge clinical, laboratory, and neurohormonal course of patients with heart failure who die or are re-hospitalized within 90 days: analysis from the EVEREST trial. *Heart Fail Rev*. 2012;17:485-509.
22. Chin MH, Goldman L. Correlates of early hospital readmission or death in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1997;79:1640-4.
23. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA*. 2003;290:2581-7.
24. Maisel A, Hollander JE, Guss D, et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1328-33.
25. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An 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. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1476-88.
26. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:776-803.
27. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e67-492.
28. Storrow AB, Jenkins CA, Self WH, et al. The burden of acute heart failure on U.S. Emergency departments. *J Am Coll Cardiol*. 2014;2:269-77.
29. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388-442.
30. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al. HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail*. 2010;16:e1-194.
31. Collins SP, Peacock WF, Lindsell CJ, et al. S3 detection as a diagnostic and prognostic aid in emergency department patients with acute dyspnea. *Ann Emerg Med*. 2009;53:748-57.
32. Weintraub NL, Collins SP, Pang PS, et al. Acute heart failure syndromes: emergency department presentation, treatment, and disposition: current approaches and future aims: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122:1975-96.
33. Gheorghide M, Braunwald E. A proposed model for initial assessment and management of acute heart failure syndromes. *JAMA*. 2011;305:1702-3.
34. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med*. 2008;168:847-54.
35. Collins SP, Pang PS, Lindsell CJ, et al. International variations in the clinical, diagnostic, and treatment characteristics of emergency department patients with acute heart failure syndromes. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1253-60.
36. Beemath A, Stein PD, Skaf E, et al. Risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. *Am J Cardiol*. 2006;98:793-5.
37. Collins SP, Storrow AB. Moving toward comprehensive acute heart failure risk assessment in the emergency department: the importance of self-care and shared decision making. *J Am Coll Cardiol HF*. 2013;1:273-80.
38. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:768-77.
39. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1797-804.
40. Tang L, Wu YY, Lip GY, et al. Heart failure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2016;3:e30-44.
41. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Day of admission and clinical outcomes for patients hospitalized for heart failure: findings from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Circ Heart Fail*. 2008;1:50-7.
42. Thibodeau JT, Drazner MH. The role of the clinical examination in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol HF*. 2018;6:543-51.
43. Rame JE, Sheffield MA, Dries DL, et al. Outcomes after emergency department discharge with a primary diagnosis of heart failure. *Am Heart J*. 2001;142:714-9.
44. Pang PS, Collins SP, Gheorghide M, et al. Acute dyspnea and decompensated heart failure. *Cardiol Clin*. 2018;36:63-72.
45. Peacock WF, Fonarow GC, Ander DS, et al. Society of Chest Pain Centers recommendations for the evaluation and management of the observation stay acute heart failure patient: a report from the Society of Chest Pain Centers Acute Heart Failure Committee. *Crit Pathw Cardiol*. 2008;7:83-6.
46. Auble TE, Hsieh M, Gardner W, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with heart failure. *Acad Emerg Med*. 2005;12:514-21.
47. Collins SP, Jenkins CA, Harrell FE Jr, et al. Identification of emergency department patients with acute heart failure at low risk for 30-day adverse events: the STRATIFY decision tool. *J Am Coll Cardiol HF*. 2015;3:737-47.
48. Diercks DB, Peacock WF, Kirk JD, et al. ED patients with heart failure: identification of an observational unit-appropriate cohort. *Am J Emerg Med*. 2006;24:319-24.
49. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005;293:572-80.
50. Hsieh M, Auble TE, Yealy DM. Validation of the acute heart failure index. *Ann Emerg Med*. 2008;51:37-44.
51. Lassus J, Gayat E, Mueller C, et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol*. 2013;168:2186-94.
52. Lee DS, Stitt A, Austin PC, et al. Prediction of heart failure mortality in emergent care: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156:767-75.
53. Stiell IG, Clement CM, Brison RJ, et al. A risk scoring system to identify emergency department patients with heart failure at high risk for serious adverse events. *Acad Emerg Med*. 2013;20:17-26.
54. Montero-Perez-Barquero M, Manzano L, Formiga F, et al. Utility of the SENIORS elderly heart failure risk model applied to the RICA registry of acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2015;182:449-53.
55. Scrutinio D, Ammirati E, Guida P, et al. Clinical utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk stratification of patients with acute decompensated heart failure. Derivation and validation of the ADHF/NT-proBNP risk score. *Int J Cardiol*. 2013;168:2120-6.
56. Wussler D, Kozhuharov N, Sabti Z, et al. External validation of the MEESI acute heart failure risk score: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2019;170:248-56.
57. Lee DS, Ezekowitz JA. Risk stratification in acute heart failure. *Can J Cardiol*. 2014;30:312-9.
58. Passantino A, Monitillo F, Iacoviello M, et al. Predicting mortality in patients with acute heart failure: role of risk scores. *World J Cardiol*. 2015;7:902-11.
59. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34:1404-13.
60. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA*. 2006;296:2217-26.
61. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZEHF registry. *Eur Heart J*. 2007;28:980-8.
62. Filippatos G, Rossi J, Lloyd-Jones DM, et al. Prognostic value of blood urea nitrogen in patients hospitalized with worsening heart failure: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) study. *J Card Fail*. 2007;13:360-4.
63. Januzzi J, Camargo C, Anwarduddin S, et al. N-terminal proBNP for urgent investigation of shortness of breath: the ProBNP Investigation of

- Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Am J Cardiol.* 2005;95:948-54.
64. Peacock WFT, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2117-26.
65. Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV, et al. Value of clinician assessment of hemodynamics in advanced heart failure: the ESCAPE trial. *Circ Heart Fail.* 2008;1:170-7.
66. O'Connor CM, Hasselblad V, Mehta RH, et al. Triage after hospitalization with advanced heart failure: the ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) risk model and discharge score. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:872-8.
67. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J.* 2013;34:835-43.
68. Januzzi JL Jr., Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:607-13.
69. Ky B, French B, Levy WC, et al. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012;5:183-90.
70. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, et al. Relief and recurrence of congestion during and after hospitalization for acute heart failure: insights from Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail.* 2015;8:741-8.
71. Lindman BR, Clavel MA, Abu-Alhayja'a R, et al. Multimarker approach to identify patients with higher mortality and rehospitalization rate after surgical aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2018;11:2172-81.
72. Maisel A, Xue Y, Shah K, et al. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circ Heart Fail.* 2011;4:613-20.
73. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:826-32.
74. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2296-304.
75. Drazner MH, Hamilton MA, Fonarow G, et al. Relationship between right and left-sided filling pressures in 1000 patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18:1126-32.
76. Rosen OZ, Fridman R, Rosen BT, et al. Medication adherence as a predictor of 30-day hospital readmissions. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:801-10.
77. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364:797-805.
78. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA.* 2005;294:1625-33.
79. Drazner MH, Brown RN, Kaiser PA, et al. Relationship of right- and left-sided filling pressures in patients with advanced heart failure: a 14-year multiinstitutional analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:67-72.
80. Campbell P, Drazner MH, Kato M, et al. Mismatch of right- and left-sided filling pressures in chronic heart failure. *J Card Fail.* 2011;17:561-8.
81. Allen LA, Rogers JG, Warnica JW, et al. High mortality without ESCAPE: the registry of heart failure patients receiving pulmonary artery catheters without randomization. *J Card Fail.* 2008;14:661-9.
82. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: a Scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134:e535-78.
83. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M146-56.
84. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005;173:489-95.
85. Chiarantini D, Volpato S, Sioulis F, et al. Lower extremity performance measures predict long-term prognosis in older patients hospitalized for heart failure. *J Card Fail.* 2010;16:390-5.
86. Vidan MT, Sanchez E, Fernandez-Aviles F, et al. FRAIL-HF, a study to evaluate the clinical complexity of heart failure in nondependent older patients: rationale, methods and baseline characteristics. *Clin Cardiol.* 2014;37:725-32.
87. Fendler TJ, Dunlay SM. Time to Go Home, Yet? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018;11:e005092.
88. Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. Initiation, Continuation, Switching, and Withdrawal of Heart Failure Medical Therapies During Hospitalization. *J Am Coll Cardiol HF.* 2019;7:1-12.
89. Gilstrap LG, Stevenson LW, Small R, et al. Reasons for guideline nonadherence at heart failure discharge. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e008789.
90. Kittleson M, Hurwitz S, Shah MR, et al. Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2029-35.
91. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, et al. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *J Am Coll Cardiol HF.* 2014;2:440-6.
92. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J.* 2007;154:260-6.
93. Bickdeli B, Wayda B, Bao H, et al. Place of residence and outcomes of patients with heart failure: analysis from the telemonitoring to improve heart failure outcomes trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014;7:749-56.
94. Philbin EF, Dec GW, Jenkins PL, et al. Socioeconomic status as an independent risk factor for hospital readmission for heart failure. *Am J Cardiol.* 2001;87:1367-71.
95. Rathore SS, Masoudi FA, Wang Y, et al. Socioeconomic status, treatment, and outcomes among elderly patients hospitalized with heart failure: findings from the National Heart Failure Project. *Am Heart J.* 2006;152:371-8.
96. Struthers AD, Anderson G, Donnan PT, et al. Social deprivation increases cardiac hospitalisations in chronic heart failure independent of disease severity and diuretic non-adherence. *Heart.* 2000;83:12-6.
97. Tsuchihashi M, Tsutsui H, Kodama K, et al. Medical and socioenvironmental predictors of hospital readmission in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2001;142:E7.
98. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation.* 1997;95:2660-7.
99. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006;113:1424-33.
100. Allen LA, Matlock DD, Shetterly SM, et al. Use of risk models to predict death in the next year among individual ambulatory patients with heart failure. *JAMA Cardiol.* 2017;2:435-41.
101. Stevenson LW, Davis RB. Model building as an educational hobby. *Circ Heart Fail.* 2016;9.
102. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? *Circulation.* 2012;126:501-6.
103. Fonarow GC, Yancy CW, Hernandez AF, et al. Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. *Am Heart J.* 2011;161:1024-30.e3.
104. Gheorghiane M, Follath F, Ponikowski P, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:423-33.
105. Packer M, Lee WH, Yushak M, et al. Comparison of captopril and enalapril in patients with severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1986;315:847-53.
106. Tran RH, Aldemerdash A, Chang P, et al. Guideline-directed medical therapy and survival following hospitalization in patients with heart failure. *Pharmacotherapy.* 2018;38:406-16.
107. Cohen MJ, Shaykevich S, Cawthon C, et al. Predictors of medication adherence postdischarge: the impact of patient age, insurance status, and prior adherence. *J Hosp Med.* 2012;7:470-5.
108. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012;157:785-95. 109. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation.* 2004;110:2168-74.
110. Dhaliwal AS, Deswal A, Pritchett A, et al. Reduction in BNP levels with treatment of decompensated heart failure and future clinical events. *J Card Fail.* 2009;15:293-9.
111. Stienen S, Salah K, Moons AH, et al. NT-proBNP (N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: PRIMA II Randomized Controlled Trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?). *Circulation.* 2018;137:1671-83.
112. Zalawadiya S, Stevenson LW. Getting to Dry. *Circulation.* 2018;137:1684-7.
113. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. Pre-discharge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.*

2004;43:635-41.

114. Luk A, Roarke JD, Desai AS, et al. First spot urine sodium after initial diuretic identifies patients at high risk for adverse outcome after heart failure hospitalization. *Am Heart J.* 2018;203:95-100.

115. Mecklai A, Subacius H, Konstam MA, et al. In-hospital diuretic agent use and post-discharge clinical outcomes in patients hospitalized for worsening heart failure: insights from the EVEREST Trial. *J Am Coll Cardiol HF.* 2016;4:580-8.

116. ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, et al. Diuretic response in acute heart failure: pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:184-92.

117. Valente MA, Voors AA, Damman K, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J.* 2014;35:1284-93.

118. Greene SJ, Gheorghide M, Vaduganathan M, et al. Haemoconcentration, renal function, and postdischarge outcomes among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:1401-11.

119. Metra M, Davison B, Bettari L, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail.* 2012;5:54-62.

120. Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation.* 2010;122:265-72.

121. Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, et al. Predischarge initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management Predischarge: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1534-41.

122. Kociol RD, McNulty SE, Hernandez AF, et al. Markers of decongestion, dyspnea relief, and clinical outcomes among patients hospitalized with acute heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6:240-5.

123. van der Meer P, Postmus D, Ponikowski P, et al. The predictive value of short-term changes in hemoglobin concentration in patients presenting with acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1973-81.

124. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, et al. Acute heart failure congestion and perfusion status—impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2019 May 24 [E-pub ahead of print].

125. Elkayam U, Tasissa G, Binanay C, et al. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. *Am Heart J.* 2007;153:98-104.

126. Hodson DZ, Griffin M, Mahoney D, et al. Natriuretic response is highly variable and associated with 6-month survival: insights from the ROSE-AHF Trial. *J Am Coll Cardiol HF.* 2019;7:383-91.

127. Emdin M, Aimo A, Vergaro G, et al. sST2 predicts outcome in chronic heart failure beyond NT-proBNP and high-sensitivity troponin T. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2309-20.

128. Butler J, Binney Z, Kalogeropoulos A, et al. Advance directives among hospitalized patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol HF.* 2015;3:112-21.

129. Krumholz HM, Parent EM, Tu N, et al. Readmission

after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med.* 1997;157:99-104.

130. Pang PS, Gheorghide M, Dihi J, et al. Effects of tolvaptan on physician-assessed symptoms and signs in patients hospitalized with acute heart failure syndromes: analysis from the efficacy of vasopressin antagonist in heart failure outcome study with tolvaptan (EVEREST) trials. *Am Heart J.* 2011;161:1067-72.

131. Greene SJ, Felker GM, Gicewska A, et al. Spironolactone in acute heart failure patients with renal dysfunction and risk factors for diuretic resistance: from the ATHENA-HF trial. *Can J Cardiol.* 2019;35:1097-105.

132. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, 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;310:2533-43.

133. 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;287:1531-40.

134. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;365:32-43.

135. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:997-1003.

136. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA.* 2007;297:1883-91.

137. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381:29-39.

138. Teerlink JR, Metra M, Felker GM, et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet.* 2009;373:1429-39.

139. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:675-83.

140. Solomonica A, Burger AJ, Aronson D. Hemodynamic determinants of dyspnea improvement in acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6:53-60.

141. Mehta RH, Rogers JG, Hasselblad V, et al. Association of weight change with subsequent outcomes in patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2009;103:76-81.

142. Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC Jr., 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;297:1332-43.

143. Aronson D, Burger AJ. The relationship between transient and persistent worsening renal function and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2010;16:541-7.

144. Krishnamoorthy A, Greiner MA, Sharma PP, et al. Transient and persistent worsening renal function

during hospitalization for acute heart failure. *Am Heart J.* 2014;168:891-900.

145. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol.* 1992;70:479-87.

146. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, et al. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail.* 2011;4:685-91.

147. Vardeny O, Wu DH, Desai A, et al. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients with severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2082-9.

148. Imiela T, Budaj A. Acetazolamide as add-on diuretic therapy in exacerbations of chronic heart failure: a pilot study. *Clin Drug Investig.* 2017;37:1175-81.

149. Paone S, Clarkson L, Sin B, et al. Recognition of Sympathetic Crashing Acute Pulmonary Edema (SCAPE) and use of high-dose nitroglycerin infusion. *Am J Emerg Med.* 2018;36:1526.e5-7.

150. Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, et al. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:442-51.

151. Wan SH, Stevens SR, Borlaug BA, et al. Differential response to low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with reduced or preserved ejection fraction: results from the ROSE AHF Trial (Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure). *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002593.

152. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, et al. Effect of ularotide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med.* 2017;376:1956-64.

153. Pierpont GL, Cohn JN, Franciosa JA. Combined oral hydralazine-nitrate therapy in left ventricular failure. Hemodynamic equivalency to sodium nitroprusside. *Chest.* 1978;73:8-13.

154. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Sodium nitroprusside for advanced low-output heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:200-7.

155. Salvador DR, Rey NR, Ramos GC, et al. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD003178.

156. McMurray JJ, Teerlink JR, Cotter G, et al. Effects of tezosentan on symptoms and clinical outcomes in patients with acute heart failure: the VERITAS randomized controlled trials. *JAMA.* 2007;298:2009-19.

157. Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:1064-9.

158. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316:1429-35.

159. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344:1651-8.

160. Allen LA, Fonarow GC, Liang L, et al. Medication initiation burden required to comply with heart failure guideline recommendations and hospital quality

measures. *Circulation*. 2015;132:1347-53.

161. Gilstrap LG, Snipelisky D, AbouEzzeddine O, et al. Unanswered questions in contemporary heart failure. *J Card Fail*. 2017;23:770-4.

162. Osterziel KJ, Dietz R, Harder K, et al. Comparison of captopril with enalapril in the treatment of heart failure: influence on hemodynamics and measures of renal function. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1992;6:173-80.

163. Van Mieghem W, Van Hedent T, Byttebier G. Acute haemodynamic effects of lisinopril and captopril in patients with severe congestive heart failure. *Acta Cardiol*. 1993;48:43-53.

164. Parikh KS, Lippmann SJ, Greiner M, et al. Scope of sacubitril/valsartan eligibility after heart failure hospitalization: findings from the GWTG-HF Registry (Get With The Guidelines-Heart Failure). *Circulation*. 2017;135:2077-80.

165. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.

166. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2018;380:539-48.

167. Desai AS, Claggett BL, Packer M, et al. Influence of sacubitril/valsartan (LCZ696) on 30-day readmission after heart failure hospitalization. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:241-8.

168. Talbert RL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta blockers in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2004;9:131-7.

169. Komajda M, Lutiger B, Madeira H, et al. Tolerability of carvedilol and ACE-inhibition in mild heart failure. Results of CARMEN (Carvedilol ACE-Inhibitor Remodelling Mild CHF Evaluation). *Eur J Heart Fail*. 2004;6:467-75.

170. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 2005;112:2426-35.

171. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA*. 2003;289:712-8.

172. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*. 2004;351:543-51.

173. Lala A, Dunlay S, Vader J, et al. The tides of congestion during and after hospitalization for acute decompensated heart failure (abstr). *J Cardiac Fail*. 2013;19:S81.

174. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, et al. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2007;153:1021-8.

175. Allen LA, Metra M, Milo-Cotter O, et al. Improvements in signs and symptoms during hospitalization for acute heart failure follow different patterns and depend on the measurement scales used: an international, prospective registry to evaluate the Evolution of measures of disease severity in acute heart failure (MEASURE-AHF). *J Card Fail*. 2008;14:777-84.

176. Fonarow GC, ADHERE Scientific Advisory Committee. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4 Suppl 7:S21-30.

177. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: inotropic infusions during hospitalization. *Circulation*. 2003;108:367-72.

178. Chun S, Tu JV, Wijeyesundera HC, et al. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012;5:414-21.

179. O'Connor CM. What's one more day? *J Am Coll Cardiol HF*. 2018;6:438.

180. Gupta A, Allen LA, Bhatt DL, et al. Association of the Hospital Readmissions Reduction Program implementation with readmission and mortality outcomes in heart failure. *JAMA Cardiol*. 2018;3:44-53.

181. Khan H, Greene SJ, Fonarow GC, et al. Length of hospital stay and 30-day readmission following heart failure hospitalization: insights from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:1022-31.

182. Laliberte B, Reed BN, Devabhakthuni S, et al. Observation of patients transitioned to an oral loop diuretic before discharge and risk of readmission for acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2017;23:746-52.

183. Bhatt AB, Cheeran DD, Shemisa K, et al. Physicianspecific practice patterns about discharge readiness and heart failure utilization outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11:e004365.

184. Kiernan MS, Stevens SR, Tang WHW, et al. Determinants of diuretic responsiveness and associated outcomes during acute heart failure hospitalization: an analysis from the NHLBI Heart Failure Network Clinical Trials. *J Card Fail*. 2018;24:428-38.

185. Adamson PB, Abraham WT, Aaron M, et al. CHAMPION trial rationale and design: the long-term safety and clinical efficacy of a wireless pulmonary artery pressure monitoring system. *J Card Fail*. 2011;17:3-10.

186. American Heart Association. TARGET: HF Discharge Criteria for Patients Hospitalized with Heart Failure. Available at: http://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@hcm/@gwtg/documents/downloadable/ucm_496869.pdf. Accessed June 6, 2018.

187. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875-85.

188. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, et al. Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1063-74.

189. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2018 ACC expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3200-23.

190. Professional Practice Committee. Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41:S3.

191. Cowie MR, Lopatin YM, Saldarriaga C, et al. The Optimize Heart Failure Care Program: initial lessons from global implementation. *Int J Cardiol*.

2017;236:340-4.

192. Were MC, Li X, Kesterson J, et al. Adequacy of hospital discharge summaries in documenting tests with pending results and outpatient follow-up providers. *J Gen Intern Med*. 2009;24:1002-6.

193. Chang PP, Wruck LM, Shahar E, et al. Trends in hospitalizations and survival of acute decompensated heart failure in four US communities (2005-2014): ARIC Study Community Surveillance. *Circulation*. 2018;138:12-24.

194. Krumholz HM. Post-hospital syndrome—an acquired, transient condition of generalized risk. *N Engl J Med*. 2013;368:100-2.

195. Soufer A, Riello RJ, Desai NR, et al. A blueprint for the post discharge clinic visit after an admission for heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60:237-48.

196. Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, et al. Decision making in advanced heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:1928-52.

197. Amarasingham R, Moore BJ, Tabak YP, et al. Na automated model to identify heart failure patients at risk for 30-day readmission or death using electronic medical record data. *Med Care*. 2010;48:981-8.

198. Philbin EF, DiSalvo TG. Prediction of hospital readmission for heart failure: development of a simple risk score based on administrative data. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1560-6.

199. Chamberlain RS, Sond J, Mahendraraj K, et al. Determining 30-day readmission risk for heart failure patients: the Readmission After Heart Failure scale. *Int J Gen Med*. 2018;11:127-41.

200. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:998-1005.

201. Fonarow GC. Biomarker-guided vs guideline-directed titration of medical therapy for heart failure. *JAMA*. 2017;318:707-8.

202. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:351-66.

203. Ahmad T, Patel CB, Milano CA, et al. When the heart runs out of heartbeats: treatment options for refractory end-stage heart failure. *Circulation*. 2012;125:2948-55.

204. Warraich HJ, Xu H, DeVore AD, et al. Trends in hospice discharge and relative outcomes among medicare patients in the Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. *JAMA Cardiol*. 2018;3:917-26.

205. Kavalieratos D, Gelfman LP, Tycon LE, et al. Palliative care in heart failure: rationale, evidence, and future priorities. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1919-30.

206. O'Donnell AE, Schaefer KG, Stevenson LW, et al. Social Worker-Aided Palliative Care Intervention in High-risk Patients With Heart Failure (SWAP-HF): a pilot randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2018;3:516-9.

PALAVRAS-CHAVE Fluxograma de Decisão do Consenso de Especialistas do JACC, inibidores dos receptores de angiotensina-neprilissina, betabloqueadores, ICC, comorbidades, diuréticos, terapia medicamentosa orientada por diretrizes, insuficiência cardíaca

APÊNDICE 1. RELAÇÕES DOS AUTORES COM A INDÚSTRIA E OUTRAS ENTIDADES (RELEVANTES) - FLUXOGRAMA DE DECISÃO DO CONSENSO DE ESPECIALISTAS DO ACC 2019 SOBRE AVALIAÇÃO DE RISCOS, MANEJO E TRAJETÓRIA CLÍNICA DE PACIENTES HOSPITALIZADOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Para evitar conflitos de interesse reais ou potenciais que possam surgir como resultado de relações com a indústria ou de interesses pessoais no comitê de redação, solicita-se a todos os membros do comitê de redação, bem como aos revisores do documento, que divulguem todas as relações atuais relacionadas à saúde, incluindo aquelas existentes 12 meses antes do início do trabalho de escrita. O Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções do ACC revisa essas divulgações para determinar quais empresas fazem produtos (no mercado ou em desenvolvimento) que pertencem ao escopo do documento em desenvolvimento. Com base nessas informações, é formado um comitê de redação cuja maioria dos membros não apresenta relações relevantes com a indústria (*relationships with industry*, RWIs), liderado por um

presidente sem RWI relevante. As RWIs são revisadas em todas as teleconferências e atualizadas conforme houver mudanças. As RWIs de autores consideradas pertinentes a este documento são divulgadas na tabela abaixo, enquanto as RWIs de revisores são divulgadas no Apêndice 2. Além disso, para garantir uma transparência completa, informações detalhadas sobre divulgação dos autores – incluindo RWIs não pertinentes a este documento – estão disponíveis *on-line*. Informações de divulgação para o Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções do ACC também estão disponíveis *on-line*, bem como a política de divulgação do ACC para o desenvolvimento de documentos, em <http://www.acc.org/guidelines/about-guidelines-and-clinical-documents/relationships-with-industry-policy>.

Membro do comitê	Ocupação	Consultoria	Palestras	Propriedade/ parceria/ principal	Pesquisa pessoal	Benefício institucional, organizacional ou outro benefício financeiro	Perícia
Steven M. Hollenberg (Presidente)	Hackensack Meridian School of Medicine at Seton Hall University—Professor de Medicina	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Lynne Warner Stevenson (Vice-presidente)	Vanderbilt University School of Medicine—Professora de Medicina	Nenhum	Nenhum	Nenhum	■ Abbott* ■ Novartis*	■ Abbott	Nenhum
Tariq Ahmad	Yale University School of Medicine—Professor Doutor de Medicina	Amgen	■ Novartis†	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Vaibhav J. Amin	Piedmont Heart Institute Newnan	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Biykem Bozkurt	Baylor College of Medicine—Professora de Medicina	■ Bayer Health Care Pharmaceuticals ■ Bristol-Myers Squibb ■ LAntheus Medical Imaging ■ Respicardia ■ scPharmaceuticals, Inc.	Nenhum	Nenhum	■ Abbott Guide HF Trial (CEC) ■ Liva Nova, Anthem Trial (CMDS)	■ Novartis‡	Nenhum

Membr o do comitê	Ocupação	Consultoria	Palestras	Propriedade/ parceria/ principal	Pesquisa pessoal	Benefício institucional, organizacional ou outro benefício financeiro	Perícia
Javed Butler	University of Mississippi—Professor de Medicina	<ul style="list-style-type: none"> ■ Adrenomed ■ AstraZeneca ■ Bayer† ■ Berlin Cures ■ Boehringer Ingelheim† ■ Boston Scientific ■ CVRx ■ G3 Pharmaceuticals ■ Janssen† ■ Luitpold Pharmaceuticals ■ Medtronic ■ Merck† ■ Novartis† ■ Relypsa† ■ Roche ■ Sanofi-Aventis ■ Stealth Peptide ■ Vifor† ■ ZS Pharma 	Novartis†	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> ■ Amgen (CMDS) ■ Bristol-Myers Squibb (CMDS) ■ European Union† 	Nenhum	
Leslie L. Davis	University of North Carolina Chapel Hill—Professora Livre Docente de Enfermagem	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Mark H. Drazner	UT Southwestern Medical Center—Chefe de Cardiologia Clínica; Diretor Clínico do Programa de DAVE e Transplante Cardíaco; Professor de Medicina	Nenhum	Nenhum	Nenhum		<ul style="list-style-type: none"> ■ Alnylam‡ ■ DCRI/Otsuka American Pharmaceutical‡ ■ St. Jude† ■ St. Luke's Hospital (KC)‡ ■ Trevena† ■ UpToDate 	Nenhum
James N. Kirkpatrick	University of Washington Medical Center—Professor de Medicina, Divisão de Cardiologia e Departamento de Bioética e Humanidades; Chefe do Setor de Imagem Cardíaca; Diretor de Ecocardiografia; Presidente do Comitê de Ética	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Pamela N. Peterson	University of Colorado Denver, Anschutz Medical Campus—Professora de Medicina; Denver Health Medical Center	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Brent N. Reed	University of Maryland School of Pharmacy—Professor Associado, Prática e Ciência Farmacêutica; Diretor do Programa de PGY2 Cardiology Pharmacy Programa de Residência, Departamento de Prática e Ciência Farmacêutica	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Christopher L. Roy	Brigham and Women's Hospital—Diretor de Medicina Hospitalar; Harvard Medical School—Professor Doutor de Medicina	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Alan B. Storrow	Vanderbilt University School of Medicine—Vice-presidente de Pesquisa e Assuntos Acadêmicos; Professor Livre Docente de Medicina de Emergência	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alere ■ Siemens† 	Nenhum	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> ■ Trevena (CMDS) 	Nenhum	Nenhum

Essa tabela representa as relações dos membros do comitê com a indústria e outras entidades que foram entendidas como relevantes para este documento. Essas relações foram revisadas e atualizadas em conjunto em todas as reuniões e/ou teleconferências do comitê de redação durante o processo de desenvolvimento do documento. A tabela não reflete necessariamente as relações com a indústria no momento da publicação. Considera-se que uma pessoa tenha um interesse significativo em um negócio se o interesse representar propriedade ≥5% das ações com direito a voto da empresa; ou se tiver ≥US\$ 5.000 do valor justo da empresa; ou se os fundos recebidos pela pessoa oriundos da empresa forem maiores que 5% da renda bruta da pessoa no ano anterior. As relações que não envolvem benefício financeiro também estão incluídas para fins de transparência. As relações presentes nessa tabela são moderadas, salvo indicação contrária. Consulte a página <http://www.acc.org/guidelines/about-guidelines-and-clinical-documents/relationships-with-industry-policy> para definições de categorias de divulgação ou informações adicionais sobre a Política de Divulgação do ACC/AHA para Comitês de Redação.

CEC = comitê de eventos clínicos; CMDS = Conselho de Monitoramento de Dados e Segurança; KC = Kansas City.

*Sem benefício financeiro.

†Relação significativa

‡A relação com essa empresa limita-se à inscrição de pacientes em ensaios clínicos. Esta divulgação foi inserida na categoria *Clinical Trial Enroller* no sistema do ACC. Para aparecer nessa categoria, o autor reconhece que não há relação direta ou institucional com o patrocinador do estudo, conforme definido na Política de Divulgação do ACC/AHA para Comitês de Redação.

APÊNDICE 2. RELAÇÕES DOS REVISORES COM A INDÚSTRIA E OUTRAS ENTIDADES - FLUXOGRAMA DE DECISÃO DO CONSENSO DE ESPECIALISTAS DO ACC 2019 SOBRE AVALIAÇÃO DE RISCOS, MANEJO E TRAJETÓRIA CLÍNICA DE PACIENTES HOSPITALIZADOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Esta tabela representa os indivíduos, as organizações e os grupos que revisaram este documento. Uma lista com detalhamento das respectivas divulgações relacionadas à saúde de cada revisor está disponível *on-line*.

Revisor	Representação	Ocupação
Andrew M. Goldsweig	Revisor oficial-Conselho de Diretores do ACC	University of Nebraska Medical Center-Professor Doutor, Cardiologia Intervencionista; Diretor Adjunto, Cardiopatia Estrutural
Olivia N. Gilbert	Revisora de conteúdo-Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções	Wake Forest School of Medicine-Professor Doutor, Insuficiência Cardíaca Avançada e Cardiologia de Transplante
Larry A. Allen	Revisor de conteúdo-Comitê de Redação do ECDP 2017 sobre Insuficiência Cardíaca	University of Colorado, School of Medicine-Professor de Medicina; Chefe Adjunto, Assuntos Clínicos, Cardiologia; Diretor Clínico, Insuficiência Cardíaca Avançada
Nicole M. Bhave	Revisora de conteúdo-Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções	University of Michigan-Professor Doutor de Medicina Cardiovascular
Gregory J. Dehmer	Revisor de conteúdo-Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções	Virginia Tech Carilion School of Medicine; Carilion Clinic, Cardiology and Carilion Cardiovascular Institute-Diretor Clínico, Qualidade e Desfechos
Allison W. Dimsdale	Revisora de conteúdo-AANP	Duke Health-Vice-presidente, Prática Avançada
Phillip P. Duncan	Revisor de conteúdo-Especialista de outras organizações	Heart Care For You Cardiac Health Management Network, P.C.-Diretor Clínico
Howard J. Eisen	Revisor de conteúdo-AHA	Drexel University College of Medicine-Chefe, Divisão de Cardiologia
Gregg C. Fonarow	Revisor de conteúdo-Comitê de Redação do ECDP 2017 sobre Insuficiência Cardíaca	UCLA-Chefe, Divisão de Cardiologia
Nasrien E. Ibrahim	Revisora de conteúdo-Comitê de Redação do ECDP 2017 sobre Insuficiência Cardíaca	Massachusetts General Hospital-Assistente de Medicina; Harvard Medical School-Professora Doutora de Medicina
James L. Januzzi, Jr.	Revisor de conteúdo-Comitê de Redação do ECDP 2017 sobre Insuficiência Cardíaca	Massachusetts General Hospital-Diretor, Dennis and Marilyn Barry Fellowship em Pesquisa Cardiológica, Divisão de Cardiologia; Harvard Medical School-Professor de Medicina da Cátedra Hutter Family
Mariell Jessup	Revisora de conteúdo-Comitê de Redação do ECDP 2017 sobre Insuficiência Cardíaca	American Heart Association-Diretor Clínico e de Ciências
Corrine Jurgens	Revisora de conteúdo-Especialista de outras organizações	Stony Brook University School of Nursing-Professor Livre Docente, Emérito
Frederick A. Masoudi	Revisor de conteúdo-Comitê de Redação do ECDP 2017 sobre Insuficiência Cardíaca	University of Colorado Anschutz Medical Campus-Professor de Medicina
Gurusher S. Panjrath	Revisor de conteúdo-Presidente do Conselho de Insuficiência Cardíaca	George Washington University-Diretor, Programa de Insuficiência Cardíaca e Suporte Mecânico
J. Herbert Patterson	Revisor de conteúdo-Especialista de outras organizações	University of North Carolina Eshelman School of Pharmacy-Professor de Farmácia e Vice-presidente Executivo, Divisão de Farmacoterapia e Terapêutica Experimental; Professor Pesquisador de Medicina
Andrea L. Price	Revisora de conteúdo-Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções	Indiana University Health-Diretor, Bases de Dados de Qualidade
Scott M. Silvers	Revisor de conteúdo-ACEP	Mayo Clinic School of Medicine-Presidente Emérito, Departamento de Medicina de Emergência; Professor Livre Docente de Medicina de Emergência
Randall C. Starling	Revisor de conteúdo-Especialista de outras organizações	Cleveland Clinic-Professor de Medicina; Presidente, Heart Failure Society of America, Kaufman Center for Heart Failure, Heart and Vascular Institute
Mary Norine Walsh	Revisora de conteúdo-Especialista do ACC e participante do fórum	St. Vincent Heart Center-Diretora Clínico, Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco; American College of Cardiology-Presidente na gestão anterior
Alan G. Wasserman	Revisor de conteúdo-Comitê de Redação do ECDP 2017 sobre Insuficiência Cardíaca	The George Washington School of Medicine-Professor da Cátedra Eugene Meyer; Presidente, Departamento de Medicina
David E. Winchester	Revisor de conteúdo-Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções	University of Florida College of Medicine (UFCOM)-Professor Livre Docente de Medicina; Malcom Randall VAMC-Cardiologista da equipe; Diretor do Programa de Fellowship de Assistência em Cardiologia, Qualidade e Pesquisa; Codiretor, Fellowship Avançado em Imagem Cardiovascular; Codiretor, Grupo de Imagem Cardíaca em Saúde da University of Florida (UF)
Mark J. Zucker	Revisor de conteúdo-Especialista do ACC	Newark Beth Israel Medical Center-Diretor, Programas de Transplante Cardiorrástico; Rutgers University New Jersey Medical School-Professor de Medicina Clínica

APÊNDICE 3. ABREVIATURAS

ACC = American College of Cardiology

AHA = American Heart Association

BNP = peptídeo natriurético do tipo B

BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina

FE = fração de ejeção

IC = insuficiência cardíaca

ICFEp = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

ICFEr = Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina

IRAN = inibidor dos receptores de angiotensina-neprililina

NT-proBNP = fragmento N-terminal do pró-peptídeo natriurético do tipo B

RES = registro eletrônico de saúde

SE = serviço de emergência

SRA = sistema renina-angiotensina

TMOD = terapia medicamentosa orientada por diretrizes

APÊNDICE 4. PLANEJAMENTO ANTECIPADO DO CUIDADO

Esclarecimento e articulação dos valores dos pacientes

- "O que dá sentido à sua vida?"
- "Dada a sua situação atual, quais são as suas expectativas? Com o que você está mais preocupado(a)?"
- "Alguns pacientes dizem que se ficassem doentes a ponto de não poder fazer certas coisas (como reconhecer ou conversar com seus entes queridos), desejariam receber todos os tratamentos possíveis para prolongar a vida. Outros pacientes dizem que prefeririam ter o cuidado focado no conforto, e não no prolongamento da vida. Como isso se aplicaria a você?"
- "Que condição de saúde seria inaceitável a ponto de você a considerar pior que a morte?"

Escolha de um substituto

- "Se você ficar doente a ponto de não poder mais tomar decisões por si mesmo, em quem confiaria para tomar decisões médicas por você? Quem faria as mesmas escolhas de saúde que você faria por si mesmo? Quem conhece melhor os seus desejos?"
 - "Essa pessoa sabe que foi escolhida para essa função?"
 - "Você teve uma discussão com essa pessoa sobre os valores que orientam suas decisões de saúde e/ou situações em que você não deseja certos tratamentos?"
-

APÊNDICE 5. FORMATO ALTERNATIVO DA TRANSFERÊNCIA DO CUIDADO FOCADA NA ALTA

Partes sombreadas indicam respostas que devem preencher os menus de seleção, escritas conforme mostrado na segunda página ou como parte de uma ferramenta de suporte à decisão clínica.

TRANSFERÊNCIA DO CUIDADO FOCADA NA ALTA	
Nome _____	Idade _____ Nº prontuário _____ Data da alta ___/___/___ Dias no hospital ___/___/___
TIPO DE IC _____	ETIOLOGIA DA IC _____
Última FEVE _____	Fatores desencadeantes no hospital _____
Histórico de arritmia _____	Tipo de dispositivo _____
CONDIÇÃO NA ALTA	
PA na alta: Sentado ___/___ Em pé ___/___ FC_Ritmo _____ Congestão na alta? _____	
Edema (0-4+) _____ PVJ _____ Ortopneia _____ Estertores _____ Ascite _____ Fígado _____ cm	
Peso na alta _____ kg Peso na admissão _____ kg Peso-alvo est _____ kg Se ainda congesto, devido a _____	
Biomarcadores: Admissão: BNP _____ ou NT-proBNP _____ Troponina _____ Alta: BNP (se houver) _____ ou NT-proBNP _____	
Função renal: BUN/Cr na alta _____ Pior no hospital _____ Cr basal (se houver) _____	
Comorbidades: _____	
Fatores psicossociais: _____	
Outros eventos hospitalares: _____ Inotrópicos IV usados? _____ Tipo: _____	
Medidas de reanimação: _____	
MEDICAÇÕES DE IC NA ALTA:	
DIURÉTICO: De alça _____, Dose _____ mg/dia. Metolazona _____ mg, _____ (frequência ou a critério).	
Fatores desencadeantes p/ dose de resgate: Se _____ kg acima ou _____ (sintomas de alarme)	
Dose de resgate _____ VO e/ou metolazona _____ mg por _____ dias antes da reavaliação	
Dose eficaz de diurético de alça no hospital _____ mg IV _____ gotejamento em _____ mg/h Metolazona usada? _____	
Substituição de K+ _____ mEq/dia _____ Plano de K+ com dose de resgate? _____	
TERAPIA MEDICAMENTOSA ORIENTADA POR DIRETRIZES (apenas p/ histórico de FE < 40):	
Medicações p/ SRA: IECA _____ mg/dia BRA _____ mg/dia IRAN _____ mg/dia Redução da dose no hospital? _____	
Se nenhuma ou redução de dose, motivo: _____	
→ Há um PLANO para aumento ou início ambulatorial? _____	
Betabloqueador: _____ mg/dia Redução da dose no hospital? _____	
Se não ou aumento da dose, motivo: _____	
→ Há um PLANO para aumento ou início ambulatorial? _____	
Espironolactona ou eplerenona _____ se não, motivo: _____	
Outras medicações de IC: Digoxina _____ Ivabradina _____	
Hidral/Iso _____	
Anticoagulação para _____ com _____	
Antiplaquetário para _____ com _____ Histórico de sangramento? _____	
Medicamentos antiarrítmicos _____	
<i>Ver documento de alta do paciente e sumário de alta para lista completa de medicamentos</i>	
SEGUIMENTO: Equipe de cuidados pós-alta _____, Data e hora da consulta _____	
Encaminhamentos p/ cuidado domiciliar (enfermeiro, fisio, infusão) _____	
Exames lab pós-alta: Serão extraídos em: _____ Resultados enviados p/: _____	
Renovações de medicamentos de IC p/ _____	
Em caso de piora da IC, contatar _____	Telefone _____
Para problemas não cardíacos, contatar _____	Telefone _____
Dispositivo de ritmo cardíaco _____	
Outros prestadores de cuidados _____	
É necessário suporte adicional para cuidados ideais? _____	

MENUS DE SELEÇÃO

TIPO DE IC:

- ICFeR
- ICFeP
- ICFeI
- ICFeR com melhora da FE

ETIOLOGIA DA IC:

- Isquêmica
- Não isquêmica
- Infiltrante
- Outra

CONDIÇÃO NA ALTA

Ritmo

- sinusal
- FA
- estimulado
- CVP freq
- CAP freq

Esteriores

- nenhum
- ¼
- ½
- sibilos
- Derr pleu

Se ainda congesto, devido a

- IC direita dominante
- insuficiência renal
- hipotensão
- excesso de fluidos no hospital
- reinternações frequentes
- outra _____

Outros eventos hospitalares:

- medida
- sepse
- diálise
- intubação

Medidas de reanimação:

- reanimar
- reanimar, mas com discussão recente
- ONR/ONI
- ONI apenas
- requer discussão

MEDICAÇÕES DE IC NA ALTA

Dose eficaz de diurético de alça no hospital ____ mg IV

- 1x dia
- 2x dia
- 3x dia

TERAPIA MEDICAMENTOSA ORIENTADA POR DIRETRIZES

Medicações p/ SRA:

Se nenhuma ou redução de dose, motivo:

- hipotensão
- ortostático/tontura
- piora da função renal
- hiperpotassemia
- angioedema
- tosse
- outra

Betabloqueadores

Se nenhuma ou redução de dose, motivo:

- hipotensão
- bradicardia
- piora da função renal
- fadiga
- outra _____

Espironolactona ou eplerenona Sim Não

Se não, motivo:

- hipotensão
- piora da função renal
- hiperpotassemia

Outras medicações de IC:

- Digoxina Iniciada Mantida Interrompida
- Ivabradina Iniciada Mantida Interrompida
- Hidral/Iso Iniciada Mantida Interrompida

Anticoagulação para

- FA
- TVP/EP
- Válvula mec.
- Hist de embolismo
- Trombo VE com
 - Varfarina
 - Apixabana
 - Rivaroxabana
 - Outro ACOD

Antiplaquetário para

- SCA
- ICP
- DAC
- AVC/AIT com
 - AAS
 - Clopidogrel
 - Ticagrelor
 - Prasugrel

Medicamentos antiarrítmicos

- Amiodarona
- Dofetilida
- Sotalol
- Mexiletina

COMENTÁRIO EDITORIAL



Internamento por insuficiência cardíaca – tempo de mudança?

Manuel B. Campelo*

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome amplamente conhecida, com uma prevalência que continua crescente, de aproximadamente 1-2% da população adulta dos países desenvolvidos, subindo para cerca de 10% em pessoas com idade acima dos 70 anos (1). No que diz respeito ao mundo lusófono, e a título de exemplo, em Portugal, a prevalência global da IC crónica na população adulta foi estimada no estudo EPICA em 4,36%, atingindo o valor de 16,14% acima dos 80 anos (2); considerando a situação no Brasil, os números parecem igualmente pouco animadores (3, 4).

A IC é a principal causa de internamento nos EUA e na Europa, representando 1% a 2% de todas as admissões (5), sendo que cerca de 30% desses doentes irão necessitar de reinternamento dentro de 60 a 90 dias (5). Estes dados mostram o enorme custo global que o internamento por IC impõe aos prestadores de cuidados de saúde. Embora os avanços do tratamento tenham melhorado o prognóstico de muitos doentes com IC nas últimas décadas, o internamento continua a ser um dos preditores mais fortes de aumento da mortalidade (5).

É nesta realidade sombria que publicação de Hollenberg e colaboradores (6) se insere. Trata-se de um documento do ACC, relativo ao internamento por IC, que não pretende ser uma nova linha de orientação, mas antes um complemento das linhas de orientação existentes, procurando informar os clínicos em áreas onde a evidência possa ser menos robusta ou com dados mais limitados.

Nesse plano estratégico foi adotada uma metodologia que denominam “conhecimento acionável” e que coloca ênfase num objetivo de tornar a informação clínica mais acessível e amigável. Nesse sentido, o ACC tem evoluído a partir de documentos isolados para o desenvolvimento de “conjuntos de soluções” (grupos de atividades, políticas, aplicações móveis ou outras ferramentas, muito

relacionadas entre si, para transformar e melhorar os cuidados de saúde cardíaca). Este artigo (Fluxogramas de Decisão de Consenso de Peritos, Expert Consensus Decision Pathways, ECDP) pretende ser um componente chave desses “conjuntos de soluções”. Não se pretende dar “uma resposta única”, antes encorajar os clínicos a pôr questões sempre que definem um plano de tratamento para os doentes.

O documento ficou estruturado em 5 “nós”: Admissão, Avaliação de Trajetória, Ponto de Transição, Alta e Primeira Consulta Pós-Alta. Em cada um destes nós são discriminados os objetivos e as atividades correspondentes. Na Admissão é dado principal relevo a dois temas: alívio da congestão e otimização dos fármacos recomendados nessa fase, não esquecendo as comorbilidades e a avaliação inicial dos fatores de risco. Na Avaliação de Trajetória, são propostos três grandes tipos de trajetória, dependentes da evolução clínica e analítica do doente, que orientarão diferentes estratégias durante o internamento e após a alta: 1. Melhoria progressiva, 2. Estacionário após melhoria inicial e 3. Sem melhoria / agravamento; são referenciadas, com intenção prática, as medidas mais adequadas a cada fase. No Ponto de Transição dá-se ênfase, sobretudo, à passagem para a medicação oral, ou para medidas terapêuticas adicionais, tendo em vista as situações de resposta menos favorável.

Abordando a Alta Hospitalar, chama-se a tenção da importância da nota de alta e de um esquema (“focused handoff”) que facilite o acesso rápido a informação clínica mais relevante, que na consulta externa, que em eventuais futuros reinternamentos. O último nó, a Primeira Consulta Pós-Alta, merece igualmente atenção: é dado destaque a avaliação cuidadosa nos primeiros dias ou semanas, conforme a situação, com propostas de “checklist” de apoio e de

*Centro Hospitalar Universitário de S. João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

medidas recomendadas. Não é esquecida a questão do declínio clínico que pode acontecer nalguns doentes apesar da terapêutica otimizada; é abordada a questão de avaliação para medidas mais avançadas, nomeadamente a transplantação cardíaca, ou, noutra vertente, toda a problemática envolvendo o acesso a cuidados paliativos. Ao longo do texto vai sendo chamada ainda a atenção para a necessidade da abordagem multidisciplinar: além do médico experiente e do enfermeiro especialista, deverão fazer parte da equipa outros profissionais das áreas da farmácia, assistência social, psiquiatria, fisioterapia e nutrição. Este documento, não pretende aplicar novas linhas de orientação ou

novas modalidades terapêuticas, mas, e mais do que isso, uma estratégia estruturada de avaliação do doente com internamento por IC, desde a admissão hospital até à primeira consulta após a alta. Terá, como principal objetivo, evitar ou retardar o mais possível, um eventual reinternamento. Não deverá ser interpretado de forma “fundamentalista”, acrítica, mas antes adaptado às condições sociais, políticas e económicas de cada realidade nacional ou local.

Em conclusão, estamos perante uma proposta com uma abordagem feliz e pragmática desta situação clínica, com potencial para aplicação na prática clínica, que me parece de leitura obrigatória para os profissionais de saúde ligados ao seguimento de doentes com IC,

REFERÊNCIAS

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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;18:891-975.
2. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:531-9.
3. Bocchi E, Arias A, Verdejo H et al. The reality of heart failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(11):949-58.
4. Albuquerque D, Neto JD, Bacal F et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):433-42.
5. Cowie M, Lopatin Y, Saldarriaga C, et al. The Optimize Heart Failure Care Program: Initial lessons from global implementation. *Int J Cardiol.* 2017;1;236:340-344.
6. Hollenberg S, Stevenson L, Ahmad T, et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2019;15;74(15):1966-2011.

ARTIGO ORIGINAL

Duração do sono e infarto do miocárdio



Iyas Daghlas, BS,^{a,b} Hassan S. Dashti, PHD, RD,^{a,b} Jacqueline Lane, PHD,^{a,b,c} Krishna G. Aragam, MD, MS,^{a,b,d} Martin K. Rutter, MD,^{e,f} Richa Saxena, PHD,^{a,b,c} Céline Vetter, PHD^{a,g}

RESUMO

CONTEXTO Estudos observacionais sugerem associações entre os extremos de duração do sono e o infarto do miocárdio (IM), mas a contribuição causal do sono para o IM e seu potencial para mitigar a suscetibilidade genética à doença coronariana não são claros.

OBJETIVOS Este estudo buscou investigar associações entre a duração do sono e o IM incidente, incluindo efeitos conjuntos com outras características do sono e risco genético de doença arterial coronariana, além de avaliar a causalidade usando a randomização mendeliana (RM).

MÉTODOS Em 461.347 participantes do Biobanco do Reino Unido (UKB, *UK Biobank*) sem doenças cardiovasculares relevantes, os autores estimaram razões de risco (HR, *hazard ratio*) ajustadas multivariáveis para IM (5.128 casos incidentes) em duração de sono habitual autodeclarada curta (< 6 h) e longa (> 9 h), além de terem examinado efeitos conjuntos com características de distúrbios do sono e um escore de risco genético da doença arterial coronariana. Os autores realizaram a RM de duas amostras para duração curta (24 polimorfismos de nucleotídeo único) e contínua (71 polimorfismos de nucleotídeo único) com IM (n = 43.676 casos/128.199 controles) e replicaram resultados do UKB (n = 12.111/325.421).

RESULTADOS Em comparação com o sono de 6 a 9 h/noite, os dormidores curtos apresentaram um risco ajustado multivariável 20% maior de IM incidente [HR: 1,20; intervalo de confiança de 95% (IC95%): 1,07 a 1,33], e os dormidores longos apresentaram um risco 34% maior (HR: 1,34; IC95%: 1,13 a 1,58); as associações foram independentes de outras características do sono. A duração saudável do sono mitigou o risco de IM mesmo entre indivíduos com alta suscetibilidade genética (HR: 0,82; IC95%: 0,68 a 0,998). A RM foi consistente com um efeito causal da curta duração do sono no IM no CARDIoGRAMplusC4D (*Coronary ARtery Disease Genome wide Replication and Meta-analysis plus Coronary Artery Disease Genetics Consortium*/Ampla Replicação e Metanálise do Genoma da Doença Arterial Coronariana mais Consórcio Genético da Doença Arterial Coronariana) (HR: 1,19; IC95%: 1,09 a 1,29) e UKB (HR: 1,21; IC95%: 1,08 a 1,37).

CONCLUSÕES Análises prospectivas observacionais e de RM corroboram a curta duração do sono como um fator de risco potencialmente causal para IM. A investigação da extensão do sono para evitar IM pode ser justificada. (J Am Coll Cardiol 2019;74:1304-14) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.

O sono insuficiente foi identificado como uma epidemia de saúde pública (1), enfatizando a necessidade de entender os riscos associados a hábitos de sono desfavoráveis. Tanto a duração de sono curta (< 7 h) quanto a longa (> 8 h) estão associadas a maior risco de infarto do miocárdio (IM) (2-4). Entre os possíveis mediadores dessa associação, estão fatores de risco cardiometabólicos (5,



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aBroad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, Massachusetts, EUA; ^bCenter for Genomic Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, EUA; ^cAnesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; ^dCardiology Division, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, EUA; ^eDivision of Endocrinology, Diabetes and Gastroenterology, Faculty of Biology, Medicine and Health, School of Medical Sciences, University of Manchester, Manchester, Reino Unido; ^fManchester Diabetes Centre, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, Reino Unido; ^gDepartment of Integrative Physiology, University of Colorado at Boulder, Boulder, Colorado, EUA. Este trabalho recebeu financiamento do National Institutes of Health, NIH/NIDDK, subsídio R01DK105072 (Dra. Saxena) e R01DK107859 (Dra. Saxena), além do prêmio Phyllis and Jerome Lyle Rappaport MGH Research Scholar (Dra. Saxena). O Dr. Rutter é financiado pelo Fundo de infraestrutura à pesquisa da Universidade de Manchester. Os financiadores não tiveram nenhuma participação no desenho do estudo; na coleta de dados; na análise e interpretação de dados; na redação do relatório; ou na decisão de envio para publicação. O Dr. Rutter atua como consultor e membro do Conselho Consultivo da GlaxoSmithKline, Novo Nordisk, Roche e Merck Sharp & Dohme; recebeu honorários como palestrante da Merck Sharp & Dohme; e recebeu financiamento da Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme e GlaxoSmithKline. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 14 de março de 2019; manuscrito revisado recebido em 7 de junho de 2019, aceito em 2 de julho de 2019.

6), comportamentos não saudáveis no estilo de vida (7), inflamação (8) e disfunção endotelial (9). Devido ao peso global das doenças cardíacas, é fundamental entender o impacto de fatores de risco modificáveis, como a duração do sono.

Estudos prévios se concentraram predominantemente na duração do sono como fator de risco isolado para doença cardiovascular (2). No entanto, o sono é multidimensional (10), de modo que se justificam estudos sobre efeitos independentes e conjuntos da duração do sono com outras características do sono sobre os desfechos cardiovasculares, incluindo qualidade do sono (11), horário de sono (12), insônia (13) e cochilo diurno (14). Além disso, embora um estilo de vida saudável pareça reduzir o risco de doença arterial coronariana (DAC) em todos os estratos de suscetibilidade genética (15), não há nenhum trabalho que tenha investigado esse achado em relação à saúde do sono.

Estudos observacionais são suscetíveis a causalidade reversa e confusão residual, o que limita a inferência causal. Essas limitações podem ser superadas pelo uso de variantes genéticas [ou polimorfismos de nucleotídeo único (PNUs)] como substitutas para a exposição ao longo da vida a sono mais longo ou mais curto na randomização mendeliana (RM). A RM usa a atribuição aleatória de variantes genéticas na gametogênese, independentemente dos fatores de confusão ambientais, para obter estimativas causais dos riscos de exposição que são muito menos confusos e não são suscetíveis à causalidade reversa (16). Os estudos de associação ampla do genoma (GWAS, *genome-wide association studies*) identificaram variantes genéticas adequadas como substitutas para a duração do sono, possibilitando a realização de um teste para a hipótese de que a duração do sono é um fator de risco causal para IM. O estabelecimento de causalidade entre a duração do sono e a doença coronariana pode ter implicações importantes para intervenções direcionadas ao sono com o intuito de reduzir o risco cardiovascular.

Nós testamos se as durações de sono curta e longa estão associadas a maior risco de IM no Biobanco do Reino Unido (UKB, *UK Biobank*). Investigamos se as características do sono (sintomas de insônia, dificuldade em acordar, cochilar ou horário de sono tardio) ou a predisposição genética para DAC modificaram a associação entre a duração do sono e o IM. A análise de RM usando dados genéticos do UKB e do maior GWAS de DAC disponível publicamente (17) foi usada para avaliar evidências de causalidade.

MÉTODOS

POPULAÇÃO. O UKB é um estudo de coorte de base populacional prospectivo em andamento que incluiu

> 500.000 voluntários de 40 a 69 anos de idade entre 2006 e 2010 (18). Os participantes foram recrutados em todo o Reino Unido e registrados em um dos diversos centros de avaliação. Dos 9 milhões de indivíduos convidados a participar, 5,5% acabaram se registrando. No recrutamento basal, cada participante respondeu a um questionário padronizado e participou de uma entrevista padronizada com uma enfermeira do estudo, também sendo coletadas suas medidas antropométricas e fisiológicas (18). Foram coletados sangue, saliva e urina de cada participante.

APURAÇÃO DA EXPOSIÇÃO. A duração do sono foi autodeclarada a partir de uma pergunta padronizada: “Você dorme cerca de quantas horas a cada 24 horas (incluindo cochilos)?”, com respostas em incrementos de hora em hora. Foram excluídos indivíduos que não informaram a duração de sono e com duração de sono < 4 ou > 11 h (para minimizar durações de sono implausíveis e possível confusão devido a problemas de saúde). As perguntas para avaliar outras características do sono estão listadas no Apêndice On-line.

APURAÇÃO DE DESFECHOS E COVARIÁVEIS. O IM incidente foi o desfecho primário das análises observacionais, abrangendo IM com e sem supradesnível do segmento ST fatal e não fatal. Os casos foram apurados por meio de um algoritmo UKB que combina dados de hospitalizações e registros de morte (Apêndice On-line), com todos os outros participantes presumidos como sem IM. O último IM registrado foi em 21 de fevereiro de 2016, sendo essa a data de censura usada para outros participantes se nenhuma morte ou desfecho tivesse sido registrado. Isso resultou em um seguimento médio de 7,04 anos. Foram excluídos indivíduos com revascularização coronariana autodeclarada, acidente vascular cerebral isquêmico, IM, câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de próstata e câncer colorretal; as exclusões de acidente vascular cerebral e IM foram complementadas por dados de prontuários eletrônicos coletados como parte da avaliação dos desfechos do UKB. Entre as análises secundárias, estavam revascularização coronariana incidente como desfecho (com base nos códigos do banco de dados de episódios hospitalares K40-46, K49-50 e K75) (19). A menos que especificado de outra forma, todas as 32 covariáveis usadas em modelos multivariáveis foram apuradas na linha de base por meio de autodeclaração ou entrevista com a enfermeira (Apêndice On-line). Os medicamentos para dormir usados para ajuste estão listados na Tabela On-line 1.

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

- DAC** = doença arterial coronariana
- ERG** = escore de risco genético
- GWAS** = estudo de associação ampla do genoma (*genome-wide association study*)
- HR** = razão de risco (*hazard ratio*)
- IC** = intervalo de confiança
- IM** = infarto do miocárdio
- IMC** = índice de massa corporal
- OR** = razão de chances (*odds ratio*)
- PNU** = Polimorfismo de nucleotídeo único
- PVI** = ponderação de variância inversa
- RM** = randomização mendeliana
- RRAM** = razão de risco ajustada multivariável
- UKB** = Biobanco do Reino Unido (*UK Biobank*)

ANÁLISES FENOTÍPICAS. Os modelos de riscos proporcionais de Cox foram usados para estimar as razões de risco (HRs, *hazard ratios*) e os intervalos de confiança de 95% (IC95%) para IM incidente das horas de duração habitual do sono, com 7 a 8 h servindo inicialmente como um grupo de referência (mais detalhes na [Seção 4 do Apêndice On-line](#)). Relatamos modelos que são: 1) não ajustados; 2) ajustados para idade e sexo; 3) ajustados adicionalmente pelo índice de massa corporal (IMC) e pela razão cintura-quadril; e 4) totalmente ajustado, incluindo todas as covariáveis com valor de $p < 0,10$ nos modelos multivariáveis. A significância estatística da duração do sono após o ajuste multivariável orientou a criação de classificações de duração habitual do sono que agregaram indivíduos com risco semelhante atribuído à duração do sono (< 6 , 6 a 9 e > 9 h). Essas classificações foram usadas em modelos subsequentes com ajuste multivariável e são os principais resultados relatados. Para estimar o efeito independente da duração do sono, o modelo principal foi ajustado para sintomas de insônia. Em seguida, ajustamos a dificuldade em acordar, o horário do sono e o cochilo para avaliar se a associação da duração do sono com o IM é independente de outras dimensões do sono. A modelagem covariada e o tratamento de dados ausentes estão detalhados no material suplementar ([Seção 3 do Apêndice On-line](#)).

Análises envolvendo interações da duração do sono com o escore de risco genético (ERG) de DAC foram restritas a participantes não relacionados de ascendência britânica caucasiana ($n = 310.917$) que passaram nos procedimentos de controle de qualidade genômica (consulte a seção Análise genética). O ERG da DAC incluiu 68 PNUs, alcançando significância ampla do genoma em GWAS de DAC prévia, excluindo o UKB ([Tabela On-line 2](#)) (20). O ERG de cada participante do UKB foi calculado conforme descrito posteriormente no texto para análises de RM de uma amostra. Primeiro, testamos as interações multivariáveis do ERG com a duração do sono. Em seguida, estratificamos os grupos de participantes por risco genético e duração do sono desfavorável (< 6 h ou > 9 h, para maximizar a potência) e testamos associações com IM incidente; relatamos estimativas de duração favorável do sono em cada estrato de risco genético da DAC (1º quartil para baixo risco; 2º e 3º quartis para risco médio; 4º quartil para alto risco). Para avaliar a causalidade reversa da doença coronariana na duração do sono, regredimos o ERG da DAC na duração longa e curta do sono em regressões logísticas ajustadas por gênero, idade, matriz de genotipagem e 10 componentes principais de ancestralidade. Além das análises de interação genética, avaliamos as interações da duração do sono com o gênero, sintomas de insônia, dificuldade em acordar, horário do sono, cochilo, depressão, obesidade [usando pontos de corte

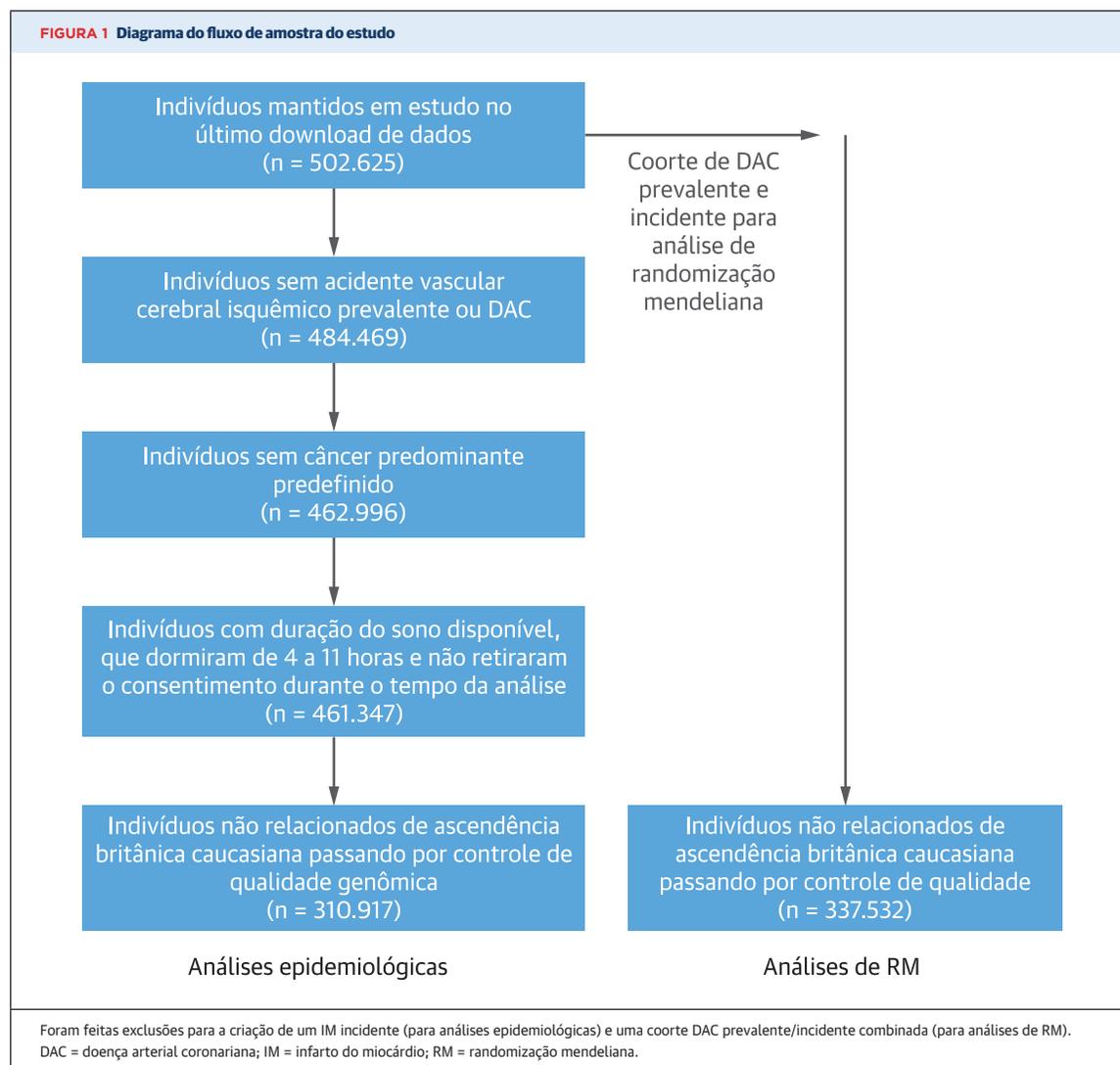
específicos de etnia (21)], hipertensão e diabetes tipo 2 ([Seção 4 do Apêndice On-line](#)).

Análises secundárias adicionaram revascularização coronária incidente ao desfecho de IM (19). Além disso, ajustamos as seguintes doenças autodeclaradas na linha de base: hipo e hipertireoidismo, enxaquecas, artrite reumatoide, osteoartrite, trombose venosa profunda e doença pulmonar obstrutiva crônica. Para determinar se a apneia do sono não diagnosticada pode ser um fator de confusão, também criamos e ajustamos uma escala de risco STOP-BANG (22) modificada para apneia do sono [retirando a pergunta “Alguém observou você parar de respirar durante o sono?” e substituindo a circunferência do pescoço pela circunferência da cintura dicotomizada até o limiar da síndrome metabólica (23)]. Nas análises de sensibilidade, excluímos os participantes com fatores de risco basais de DAC (hipertensão, diabetes, colesterol alto, uso de aspirina, angina e tabagismo) e excluímos o primeiro ano de seguimento para abordar preocupações de causalidade reversa (11). Estimamos associações sem remover participantes com durações extremas de sono (< 4 ou > 11 h). Por fim, usamos os modelos de Fine-Gray para avaliar se a inclusão do risco concorrente de morte influenciou os resultados (24).

ANÁLISE GENÉTICA. Geração de instrumentos genéticos para a duração do sono. Os procedimentos de genotipagem, controle de qualidade e imputação no UKB são descritos em outra parte (25). O GWAS em indivíduos de ascendência europeia no UKB identificou 78 PNUs associados à duração contínua do sono ($n = 446.118$), 27 PNUs associados à duração curta do sono (< 7 h; $n = 106.192$ casos/305.742 controles) e 8 PNUs associados à longa duração do sono (> 8 h; $n = 34.184$ casos/305.742 controles) ([Tabelas On-line 3 e 4](#)) (26). Nós nos referimos a um conjunto de PNUs que substituem a duração do sono como “instrumentos genéticos”. Esses instrumentos genéticos estão fortemente associados a estimativas objetivas da duração do sono em 7 dias da acelerometria ($n = 85.499$) no UKB (26).

Para minimizar o viés nas estimativas de efeito induzidas pela correlação entre PNUs, restringimos nosso instrumento genético a PNUs independentes que não estão em desequilíbrio de ligação ($R^2 < 0,1$). Analogamente à nossa análise observacional, iniciamos com amplas definições de duração curta (< 7 h) e longa (> 8 h) do sono. Não testamos o sono longo na RM devido ao número limitado de PNUs.

ANÁLISES DE RM. Este estudo de RM pode ser conceitualizado como um experimento natural pelo qual, na gametogênese, os participantes do estudo recebem variantes genéticas aleatoriamente, as quais aumentam ou diminuem a exposição a uma duração de sono mais longa ou mais curta ao longo da vida. Combinamos



essas variantes genéticas em um instrumento genético multi-PNU que se associa à duração do sono de maneira robusta e confiável. Em seguida, regredimos as associações entre PNU e IM em comparação às associações entre PNU e sono e fizemos uma metanálise de todos os PNUs no instrumento genético. Para estimativas causais válidas, a RM faz três suposições: 1) o instrumento genético está fortemente associado à exposição de interesse (nesse caso, duração do sono); 2) o instrumento genético não compartilha causas comuns com o desfecho de interesse (por exemplo, as estimativas entre PNU e sono sendo confundidas com hipercolesterolemia); e 3) o instrumento genético só influencia o desfecho apenas por meio da exposição de interesse (sem pleiotropia horizontal, por exemplo, variantes que influenciam o resultado por meio de pressão arterial mais alta) (26). Um resumo orientado clinicamente da RM está disponível em outro local (27).

Nossa análise primária de RM utilizou um desenho de duas amostras, no qual exposições e desfechos são medidos em conjuntos de dados não sobrepostos, o que minimiza a taxa de falso-positivo (27). Usamos instrumentos genéticos de duração do sono com ponderação beta como exposições e dados de desfecho de um GWAS de IM sem sobreposição de participantes ao UKB (CARDIoGRAMplusC4D; n = 43.676 casos/128.199 controles) (Seção 5 do Apêndice On-line) (17). Os participantes do GWAS eram predominantemente de ascendência europeia. Para harmonizar os efeitos com análises observacionais, o IM foi o desfecho primário na RM. Também estimamos associações de RM de duas amostras da duração do sono com DAC no CARDIoGRAMplusC4D (n = 60.801 casos/123.504 controles), as quais incluíram os seguintes desfechos: IM, síndrome coronariana aguda, angina estável crônica e estenose coronariana > 50%. A ponderação de variância inversa (PVI) de

TABELA 1 Associação da duração habitual do sono (em horas) com IM incidente no Biobanco do Reino Unido (N = 461.347)

	Duração habitual do sono (h)						
	4	5	6	7 a 8	9	10	11
Casos/pessoa-ano	82/28.496	310/138.902	1.058/621.416	3.248/2.205.231	375/182.263	129/42.441	16/3.948
Taxas de incidência por 1.000 pessoas-ano	2,88	2,23	1,70	1,47	2,06	3,04	4,05
Tamanho amostral, n	4.120	20.023	89.189	315.055	26.217	6.166	577
Modelo não ajustado	1,96 (1,57-2,43)	1,52 (1,35-1,70)	1,16 (1,08-1,24)	1,00 (ref)	1,40 (1,26-1,56)	2,07 (1,73-2,46)	2,78 (1,59-4,51)
Modelo 1: ajustado por idade e gênero	2,12 (1,70-2,64)	1,58 (1,40-1,77)	1,18 (1,10-1,26)	1,00 (ref)	1,24 (1,10-1,37)	1,87 (1,57-2,24)	2,79 (1,71-4,56)
Modelo 2: modelo 1 + IMC e RCQ	1,93 (1,55-2,41)	1,48 (1,32-1,66)	1,14 (1,06-1,22)	1,00 (ref)	1,18 (1,06-1,32)	1,69 (1,42-2,02)	2,45 (1,50-4,00)
Modelo 3: Ajustado a MV*	1,34 (1,07-1,68)	1,19 (1,06-1,35)	1,05 (0,98-1,13)	1,00 (ref)	1,07 (0,96-1,19)	1,32 (1,11-1,58)	1,87 (1,14-3,06)

Os valores são razões de risco (intervalos de confiança de 95%), a menos que indicado de outra forma. *As variáveis utilizadas para o ajuste foram: idade, gênero, etnia, status de tabagismo, frequência de consumo de álcool, histórico de doença cardíaca na família, estado civil, escolaridade, renda, índice de privação de Townsend, status de emprego, atividade física (equivalentes metabólicos/h-semana), assistir televisão, força de preensão, IMC, RCQ, histórico de prestador de serviços de saúde mental, ronco, uso de medicamentos para dormir, apneia do sono autodeclarada ou derivada de registro médico e insônia autodeclarada, provável diabetes tipo 2, hipertensão, uso de medicamentos para baixar a pressão arterial, histórico de colesterol alto, uso de medicamentos para baixar o colesterol e uso de aspirina.
IM = infarto do miocárdio; IMC = índice de massa corporal; MV = multivariável; RCQ = razão cintura-quadril; ref = referência.

efeitos fixos foi a nossa principal abordagem da RM. As estimativas da característica de duração contínua do sono foram dimensionadas em horas; para isso, foi feita a multiplicação de betas por minuto e EPs por 60. As estimativas da característica de duração curta do sono foram dimensionadas conforme o aumento das chances de IM por duplicação das chances de duração curta do sono; para isso, foi feita a multiplicação da *log-odds ratio* por 0,693, conforme descrito anteriormente (28).

Para replicação, usamos dados em nível individual de participantes não relacionados do UKB de ascendência britânica caucasiana na RM de uma amostra. Aqui, o IM incluiu ataques cardíacos autodeclarados e códigos do CID para IM (conforme usado nas análises fenotípicas do IM incidente) (Seção 2 do Apêndice On-line), e a DAC incluiu IM e/ou revascularização, conforme relatado em um GWAS anterior do UKB (29) (Seção 6 do Apêndice On-line). Usamos essa definição de incidente e prevalente combinados do GWAS para de IM e DAC na RM porque, diferentemente dos estudos observacionais, não há preocupação com a ocorrência da doença que influencie a exposição. A RM representa, portanto, uma oportunidade de usar instrumentos genéticos independentemente do momento do desfecho e da avaliação basal. A soma dos alelos de risco da duração do sono multiplicada pelos tamanhos dos efeitos do GWAS foi regredida em comparação aos desfechos de IM e DAC, ajustando-se aos 10 principais componentes de ascendência, matriz de genotipagem, idade e gênero. As estimativas de efeito foram dimensionadas conforme indicado no texto anterior.

ANÁLISES DE SENSIBILIDADE PARA PLEIOTROPIA, EXCEÇÕES E CONFUSÃO. Fizemos várias análises para testar a segunda suposição de RM sobre o instrumento genético não ser influenciado por confusão. Primeiro, testamos a associação do instrumento genético aos principais fatores de risco coronariano. Em seguida, criamos instrumentos genéticos do GWAS (26) ajus-

tados para IMC, insônia ou um composto de variáveis clinicamente relevantes (IMC, cochilos, índice de privação de Townsend, status de tabagismo, consumo de álcool, status de menopausa, status de emprego e apneia do sono). Também usamos estimativas de PNU do GWAS que excluíram participantes que trabalhavam por turnos ou que relataram uma série de doenças basais prevalentes (incluindo doença coronariana e acidente vascular cerebral isquêmico).

Fizemos várias análises para testar a terceira hipótese de RM sobre o instrumento genético só influenciar o desfecho por meio da duração do sono e não por meio de vias pleiotrópicas. Na RM de duas amostras, foram usadas PVI de efeitos aleatórios, mediana ponderada (30), MR Egger (31), MR-PRESSO (*Mendelian Randomization Pleiotropy RESidual Sum and Outlier/Soma e Exceção Residual da Pleiotropia de Randomização Mendeliana*) (32), MR-RAPS (não publicado: Zhao, Wang, Hemani, et al., ArXiv 2019) e corte manual de PNUs pleiotrópicos associados a fatores de risco cardiometabólicos como análises de sensibilidade para confusão genética por meio de pleiotropia (Seção 5 do Apêndice On-line). Devido ao poder reduzido nessas análises de sensibilidade de RM, nos casos em que os resultados da análise de sensibilidade de RM diferiam entre os desfechos do IM e da DAC, concordamos em seguir os resultados do GWAS da DAC, porque ele incluía ~17.000 casos a mais do que o GWAS do IM (Seção 5 do Apêndice On-line). Examinamos gráficos de exclusão única para identificar PNUs de exclusão. Para análises de sensibilidade de RM de uma amostra, usamos um ERG não ponderado e o estimador da função de controle (Seção 5 do Apêndice On-line).

Um limiar de significância bicaudal de $0,05/2 = 0,025$ foi usado para todas as análises, exceto para as análises de interação, nas quais usamos um alfa ajustado por Bonferroni de $0,05/11 = 0,0045$ para verificar múltiplas comparações. As análises foram realizadas no software R, versão 3.3 (R Foundation for Statistical Computing,

TABELA 2 Associação da duração habitual do sono com o IM incidente por categoria de duração do sono (N = 461.347)

	Duração habitual do sono (h)		
	< 6	6 a 9	>9
Total de casos/pessoa-ano	392/167.398	4.681/3.008.910	145/46.389
Taxas de incidência por 1.000 pessoas-ano	2,34	1,56	3,13
Total de tamanho amostral, n	24.143	430.461	6.743
Análises primárias			
Modelo não ajustado	1,51 (1,36-1,67)	1,00 (ref)	2,01 (1,71-2,37)
Modelo 1: ajustado por idade e gênero	1,58 (1,43-1,76)	1,00 (ref)	1,85 (1,56-2,18)
Modelo 2: modelo 1 + IMC e razão cintura-quadril	1,49 (1,34-1,65)	1,00 (ref)	1,68 (1,42-1,98)
Modelo 3: Ajustado a MV*	1,20 (1,07-1,33)	1,00 (ref)	1,34 (1,13-1,58)
Análises secundárias			
Modelagem de covariáveis contínuas usando termos lineares e quadráticos [†]	1,19 (1,07-1,33)	1,00 (ref)	1,34 (1,13-1,58)
Controle de comorbidades basais adicionais [‡]	1,18 (1,06-1,32)	1,00 (ref)	1,32 (1,12-1,57)
Coorte de baixo risco (n = 266.455) [§]			
Total de casos/pessoa-ano	103/80.650	1.506/1.770.536	35/19.765
Total de tamanho amostral, n	11.551	252.054	2.850
Ajustado a MV	1,37 (1,12-1,67)	1,00 (ref)	1,62 (1,15-2,27)
Análise de tempo de atraso (n = 460.232)			
Total de casos/pessoa-ano	353/167.354	4.208/3.008.364	128/46.369
Total de tamanho amostral, n	24.062	429.466	6.704
Ajustado a MV	1,19 (1,06-1,33)	1,00 (ref)	1,31 (1,10-1,57)

Os valores são razões de risco (intervalo de confiança de 95%), a menos que indicado de outra forma. *As variáveis usadas para o ajuste foram idade, gênero, etnia, status de tabagismo, frequência de consumo de álcool, histórico familiar de doença cardíaca, estado civil, escolaridade, renda, índice de privação de Townsend, status de emprego, atividade física (equivalentes metabólicos/h-semana), assistir televisão, força de preensão, IMC, razão cintura-quadril, histórico de prestador de serviços de saúde mental, ronco, apneia do sono autodeclarada/prontuário médico, insônia autodeclarada, provável diabetes tipo 2, hipertensão, histórico de colesterol alto e uso de: anti-hipertensivo, medicamento para colesterol, aspirina ou medicamento para dormir. †Modelo 3 com quintis substituídos por termos lineares e quadráticos para covariáveis contínuas. ‡Condições crônicas adicionais: hipotireoidismo, hipertireoidismo, enxaqueca, artrite reumatoide, osteoartrite, trombose venosa profunda e doença pulmonar obstrutiva crônica. §Participantes excluídos com hipertensão basal, colesterol alto, provável diabetes tipo 2, angina autodeclarada, fumantes atuais ou uso de anti-hipertensivos, medicamentos para colesterol ou aspirina. ||O seguimento foi iniciado 1 ano após o registro, com exclusão de óbitos ou infartos do miocárdio ocorridos durante o primeiro ano. Abreviaturas conforme a Tabela 1.

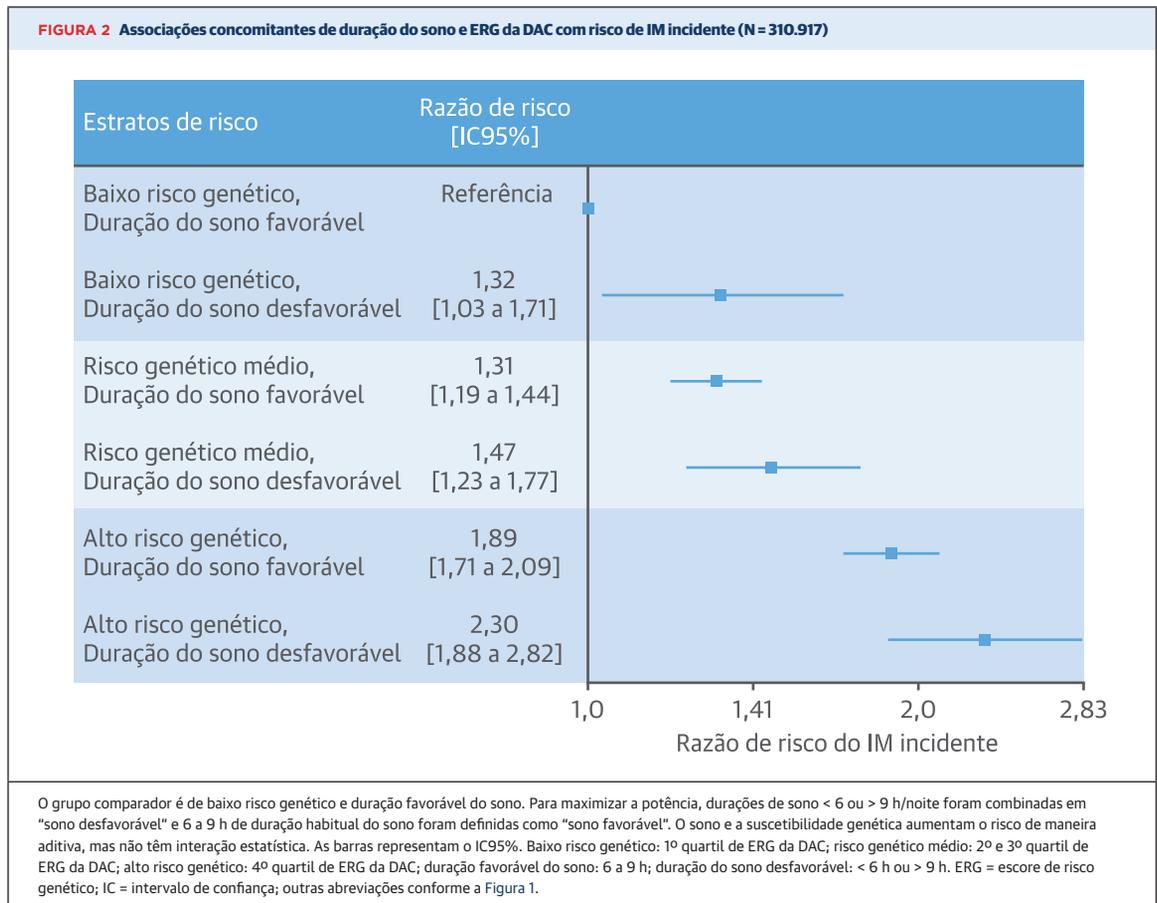
Viena, Áustria), e o pacote TwoSampleMR foi utilizado para análises de RM (33).

RESULTADOS

DURAÇÃO DO SONO E IM INCIDENTE. A amostra analítica para a análise de coorte prospectiva incluiu 461.347 participantes, com 5.218 IM incidentes durante um seguimento médio de 7,04 anos (intervalo interquartil: 6,33 a 7,74 anos) (Figura 1). As características basais durante as horas de duração do sono são mostradas na Tabela On-line 5. Os participantes que dormiam regularmente de 7 a 8 h apresentaram maior propensão a estarem empregados e a relatarem uma excelente saúde autodeclarada, além de apresentarem menor propensão a relatar histórico de tabagismo, depressão, colesterol alto ou hipertensão. A Tabela On-line 6 compara características de participantes excluídos com as de participantes incluídos.

Nas análises ajustadas por idade e gênero, os participantes que dormiram < 7 h ou > 8 h apresentaram um risco significativamente maior de IM, e os tamanhos dos efeitos entre os estratos da duração do sono foram consistentes com uma associação dose-dependente (Tabela 1). Após o ajuste multivariável, as durações do sono de 4, 5, 10 e 11 h permaneceram independentemente

associadas ao IM incidente (Tabela 1). Assim, classificamos 6, 7, 8 e 9 h no grupo referente para análises observacionais subsequentes. Sono curto e longo foram consistentemente associados ao IM incidente após razão de risco ajustada multivariável completa (RRAM) (RRAM < 6 h = 1,20; IC95%: 1,07 a 1,33; p = 0,001; RRAM > 9 h = 1,34; IC95%: 1,13 a 1,58; p = 0,0006) (Tabela 2). Não foram encontradas evidências para a modificação do efeito da associação da duração do sono com o IM (Tabela On-line 7). Os resultados foram robustos em análises de sensibilidade e secundárias (Tabela 2), sendo semelhantes ao incluir a revascularização coronariana no desfecho (RRAM < 6 h = 1,12; IC95%: 1,03 a 1,23; RRAM > 9 h = 1,25; IC95%: 1,08 a 1,44) (Tabela On-line 8) e não sendo alterados nos modelos Fine-Gray que tratam a morte como um risco concorrente. As associações foram semelhantes nas análises que não impunham um corte na duração do sono (Tabelas On-line 9 e 10). Os efeitos da duração do sono persistiram com o controle de outras características e distúrbios do sono e não foram influenciados pelo controle de uma escala de risco STOP-BANG modificada para apneia do sono (Tabela On-line 11). Comparada a indivíduos sem insônia com sono de 6 a 9 h, a duração concomitante do sono curto e os sintomas frequentes de insônia foram associados a um risco 30% maior de IM (RRAM: 1,30;



IC95%: 1,15 a 1,47). Em relação aos indivíduos com duração do sono favorável (6 a 9 h) e com menor dificuldade para acordar, aos indivíduos com duração do sono desfavorável (< 6 h ou > 9 h) e que relataram que o ato de acordar "não é nada fácil" apresentaram um risco 81% maior de IM incidente (RRAM: 1,81; IC95%: 1,42 a 2,31).

INTERAÇÃO ENTRE RISCO GENÉTICO DE DAC E DURAÇÃO DO SONO NO RISCO DE IM INCIDENTE.

O ERG da DAC foi associado ao aumento do risco de IM incidente (n = 310.917, casos = 3.513; HR ajustada para 1 aumento do DP = 1,31; IC95%: 1,27 a 1,35; Q4 vs. Q1 HR: 1,91; IC95%: 1,74 a 2,10). Não houve evidência de interação entre a duração habitual de sono curta ou longa com o ERG, sugerindo contribuições independentes da predisposição genética e duração do sono para o risco de IM (p = 0,13 e 0,14, respectivamente). Comparado a indivíduos com 6 a 9 h de sono e baixo risco genético (menor risco genético de 25%), ter duração do sono desfavorável (< 6 ou > 9 h) e alto risco genético (alto risco genético de 25%) foi associado a um risco 130% maior de IM (RRAM: 2,30; IC95%: 1,88 a 2,82) (Figura 2). As estimativas pontuais foram consistentes com uma as-

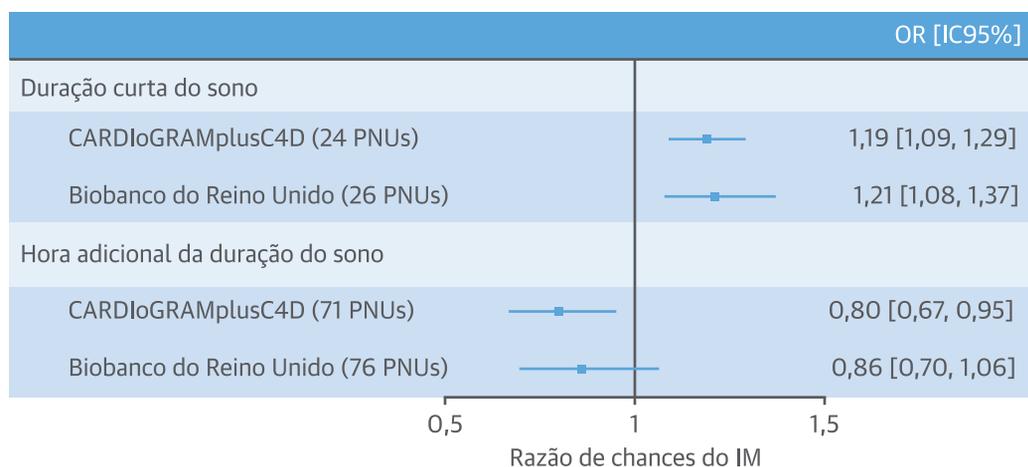
sociação cardioprotetora de duração do sono favorável com alto risco genético de DAC (RRAM_{duração do sono favorável}: 0,82; IC95%: 0,68 a 0,998; p = 0,048) (Tabela On-line 12). Não houve associação entre o ERG da DAC e a duração do sono curta (p = 0,21) ou longa (p = 0,95).

RM DA DURAÇÃO DO SONO EM COMPARAÇÃO AO IM.

As estimativas de PVI na RM de duas amostras foram consistentes com um efeito causal da duração curta de sono no IM [odds ratio (OR)_{por h adicional de sono}: 0,80; IC95%: 0,67 a 0,95; p = 0,013; OR_{sono breve}: 1,19; IC95%: 1,09 a 1,29; p = 4,2e-04] (Figure 3). Resultados semelhantes foram observados com DAC em duas amostras de RM (OR_{por h adicional de sono}: 0,79; IC95%: 0,68 a 0,92; p = 3,20e-03; OR_{sono breve}: 1,24; IC95%: 1,11 a 1,38; p = 1,79e-06) (Tabela On-line 13).

As análises de RM de uma amostra foram restritas a 337.532 participantes não relacionados do UKB de ascendência britânica caucasiana (n = 17.157 casos/320.375 controles). Nós observamos efeitos causais semelhantes para menor duração do sono no IM (OR_{por h adicional de sono}: 0,86; IC95%: 0,70 a 1,06; p = 0,17; OR_{sono breve}: 1,21; IC95%: 1,08 a 1,37; p = 1,47e-03) (Figura 3). A sobreposição dos intervalos de confiança para as estimativas de instru-

FIGURA 3 Estimativas de RM da duração de sono curta e contínua em comparação a IM no CARDIoGRAMplusC4D e UKB



No CARDIoGRAMplusC4D, havia n = 43.676 casos/128.199 controles; e no UKB, havia n = 12.111 casos/325.421 controles. Os resultados de RM de duas amostras refletem associações ponderadas por variância inversa de efeitos fixos com risco de IM. Os resultados de RM de uma amostra refletem a associação do instrumento genético do sono ponderado com o risco de IM, usando dados de nível individual do UKB. Associações de curta duração do sono refletem o aumento do risco de IM concomitante com uma duplicação nas chances de curta duração do sono. Associações de duração contínua do sono refletem o efeito de aumento da duração do sono em 1 h. CARDIoGRAMplusC4D = *Coronary ARtery Disease Genome wide Replication and Meta-analysis plus Coronary Artery Disease Genetics Consortium*/Ampla Replicação e Metanálise do Genoma da Doença Arterial Coronariana mais Consórcio Genético da Doença Arterial Coronariana; OR = razão de chances (*odds ratio*); PNU = polimorfismo de nucleotídeo único; UKB = Biobanco do Reino Unido (*UK Biobank*); outras abreviações conforme as Figuras 1 e 2.

mentos genéticos de duração contínua do sono no UKB foi provavelmente motivada por baixa potência, uma vez que as estimativas para DAC (tamanho amostral n = 17.157 casos/320.375 controles) não se sobrepuseram ao nulo (OR: 0,81; IC95%: 0,68 a 0,97; p = 0,02) (Figura On-line 1). Resultados de análises não ponderadas e do estimador da função de controle (OR_{por h adicional de sono}: 0,84; IC95%: 0,67 a 1,04) eram semelhantes.

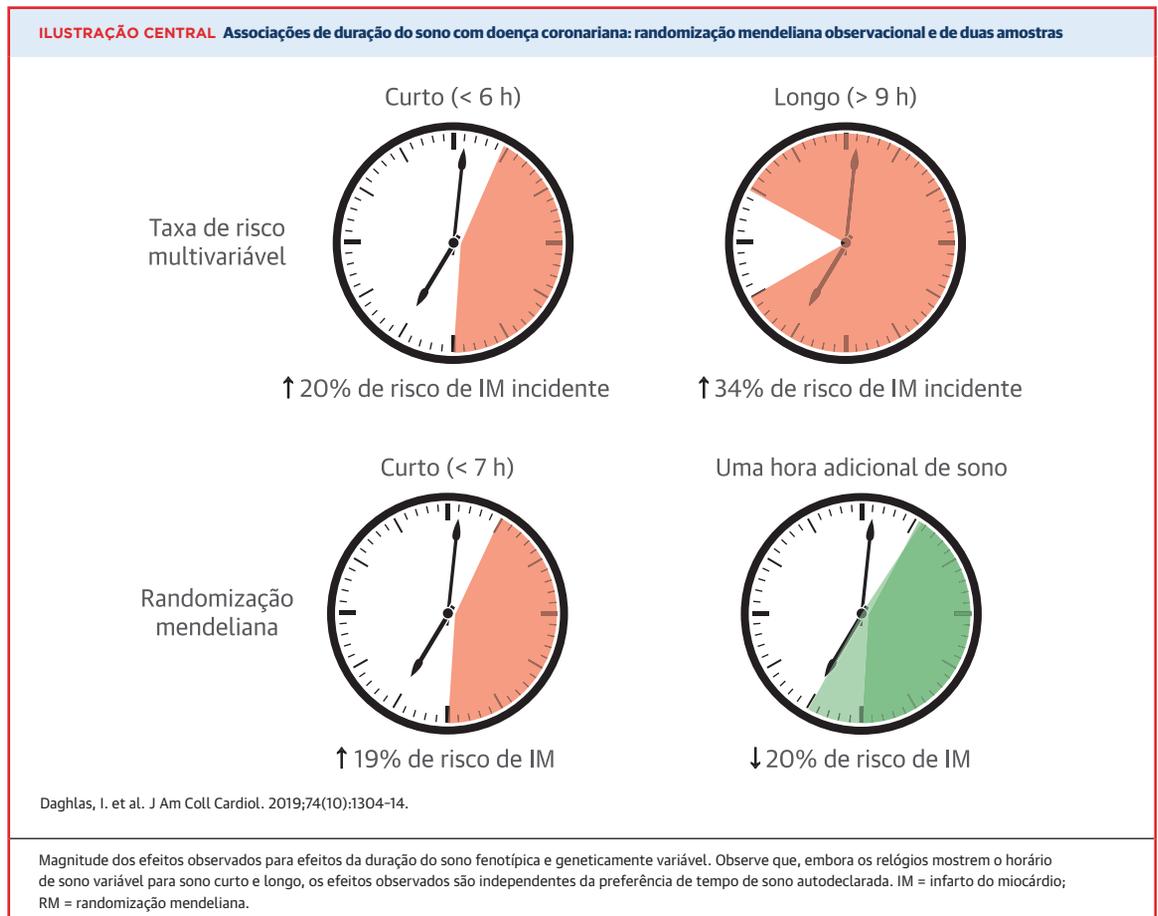
ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DE RM. O instrumento genético foi associado ao IMC (Tabela On-line 14), o que é consistente com um papel de confusão ou mediação do IMC. O uso de um instrumento genético ajustado para o IMC em duas amostras de RM não influenciou os resultados (OR_{por h adicional de sono}: 0,81; IC95%: 0,65 a 0,99) (Tabela On-line 15). Resultados semelhantes foram obtidos usando um instrumento que controla insônia e uma variedade de características de estilo de vida (Tabela On-line 15). Para abordar ainda mais a confusão das associações entre PNU e sono por ocupação ou doença prevalente, usamos um instrumento genético do GWAS, excluindo trabalhadores por turnos ou participantes com uma variedade de doenças prevalentes, incluindo acidente vascular cerebral e doença coronariana; isso também produziu estimativas com efeito semelhante (Tabela On-line 15).

As análises de sensibilidade que testam violações da terceira hipótese de RM foram consistentes com a análise primária, indicando que a pleiotropia provavelmente

não estava gerando resultados (Tabela On-line 13). O teste de interceptação de MR Egger para pleiotropia horizontal não foi significativo (p_{sono contínuo} = 0,23; p_{sono curto} = 0,22). Uma única variante distorceu consideravelmente a mediana ponderada e as estimativas de MR Egger, e os efeitos ficaram mais de acordo com as estimativas de PVI quando esse valor externo foi removido (Tabela On-line 13). A análise de exclusão não revelou PNUs de exclusão levando a associações de PVI (Figuras On-line 2 a 5).

DISCUSSÃO. Nessa primeira análise de RM da duração do sono e da doença coronariana, identificamos um efeito potencialmente causal da duração curta do sono sobre o IM. A análise observacional prospectiva identificou uma contribuição dose-dependente da duração curta e longa do sono habitual em relação ao risco de IM independente de numerosos fatores de confusão e características do sono. Sintomas concomitantes de insônia e dificuldade em acordar exacerbaram esse risco. Duração do sono favorável protegeu contra IM, independentemente da predisposição genética individual à doença coronariana. No total, nossos resultados destacam o sono como um fator de risco modificável e potencialmente causal para IM, independentemente do risco herdado e de outras características do sono. Esses achados estão resumidos na Ilustração Central.

RANDOMIZAÇÃO MENDELIANA. As análises de RM foram consistentes com umnexo de causalidade entre



menor duração do sono e IM, sendo robustas a inúmeras análises de sensibilidade para confusão, pleiotropia horizontal e causalidade reversa. Dado que a RM é, *a priori*, menos suscetível à confusão e causalidade reversa, esses resultados fornecem evidências de alta qualidade que corroboram a duração do sono como um fator de risco potencialmente causal para IM. Uma forte base mecanicista corrobora esses achados, triangulados (34) com nossos achados observacionais prospectivos robustos, com vias que incluem doenças metabólicas (5), função simpática desarranjada (5) e função endotelial comprometida (9). A comparação direta de estimativas genéticas com as observacionais é limitada, uma vez que a variação genética herdada influencia as exposições ao longo da vida, enquanto as associações observacionais capturam fenótipos em um ponto da vida. Isso provavelmente explica por que a RM demonstrou um efeito < 7 h de duração do sono por noite, enquanto as análises observacionais apresentaram uma associação < 6 h/noite. Essa evidência causal é oportuna, pois trabalhos recentes demonstraram que a extensão do sono para dormidores curtos é uma intervenção viável (35). No

entanto, ensaios clínicos randomizados de extensão do sono serão o teste de causalidade mais rigoroso.

ANÁLISES EPIDEMIOLÓGICAS. A segunda grande contribuição é a descoberta de que uma duração saudável do sono atenua o risco de IM, mesmo entre aqueles com alta suscetibilidade genética. Isso está de acordo com trabalhos anteriores, mostrando que um estilo de vida saudável pode mitigar o risco herdado à DAC (15), com nossos resultados estendendo esse achado para a saúde do sono. Por fim, mostramos que a associação da duração do sono com o IM foi independente de todas as outras características do sono e aumentava de maneira aditiva o risco quando em presença de comorbidade com distúrbios do sono. Não houve evidência de interação entre as características do sono, o que implica que os efeitos das características individuais do sono no risco coronariano não são alterados pela presença ou ausência de outras características do sono. Isso apresenta uma consistência geral com o trabalho anterior (13), no entanto, não replicamos uma interação relatada anteriormente entre qualidade do sono e duração do sono (11).

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Confusão residual e causalidade reversa explicam potencialmente as associações observacionais, mas têm um efeito menor nas análises de RM. Por exemplo, embora a apneia do sono seja um fator de risco para DAC, sua prevalência no UKB é menor do que em estudos anteriores e, provavelmente, é avaliada de maneira incompleta (36). No entanto, o ajuste para uma escala de risco de apneia do sono STOP-BANG modificada não influenciou os resultados. Como evidência contra a causalidade reversa, o ERG da DAC não foi associado à duração do sono, e os resultados das análises de tempo de latência permaneceram praticamente inalterados. Os resultados das análises de sensibilidade de RM usando o GWAS de duração do sono com exclusões de comorbidades basais também indicaram que é improvável que nossas estimativas causais apresentem viés por confusão ou causalidade reversa. Outras limitações incluem o uso de informações autodeclaradas em vez de uma avaliação objetiva da duração do sono (37) e a seleção de participantes relativamente saudáveis no UKB, o que pode induzir a viés de colisão (38). Não tivemos informações sobre a perda de participantes no seguimento (por exemplo, emigração), o que pode ter levado a uma classificação incorreta de casos como controle. Se não diferenciado, esse erro de medição provavelmente enviesaria os resultados em direção ao nulo. Por fim, a generalização das análises genéticas é limitada a indivíduos de ascendência europeia.

CONCLUSÕES

No total, a triangulação da RM e as análises observacionais corroboram a curta duração do sono como um fator de risco potencialmente causal para o IM, e uma

duração saudável do sono pode mitigar o risco de IM entre aqueles com alto risco genético.

AGRADECIMENTOS. Esta pesquisa foi realizada usando o UK Biobank Resource (aplicação 6818). Os autores agradecem aos funcionários e participantes do Biobanco do Reino Unido e da equipe de Genética do Sono e de Cronótipos do Biobanco do Reino Unido. Também agradecem aos grupos a seguir, que disponibilizaram estatísticas resumidas ao público para análise: C4D (*Coronary Artery Disease Genetics Consortium/Consortório de Genética de Doenças das Artérias Coronárias*) e CARDIoGRAM (*Coronary ARtery Disease Genome wide Replication and Meta-analysis/Ampla Replicação e Meta-análise do Genoma da Doença Arterial Coronariana*).

CORRESPONDÊNCIA. Dra. Céline Vetter, Department of Integrative Physiology, University of Colorado at Boulder, 1725 Pleasant Street, Ramaley N368, 354 UCB, Boulder, Colorado, EUA, 80309-0354. E-mail: celine.vetter@colorado.edu. Twitter: @iyas_daghlas, @DrCelineVetter.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO. A curta duração do sono aumenta o risco de desenvolvimento de infarto agudo do miocárdio, e a duração saudável do sono pode ser cardioprotetora para pessoas com predisposição genética para doença coronariana.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Pesquisas futuras devem investigar se intervenções para prolongar o sono podem ajudar a prevenir eventos coronarianos em dormidores curtos com fatores de risco cardíacos.

REFERÊNCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention. Insufficient Sleep Is a Public Health Epidemic. Available at: <http://www.acccsleeplabs.com/wp-content/uploads/2014/10/CDC-report.pdf> (2014). Accessed August 2, 2019.
- F.P. Cappuccio, D. Cooper, L. Delia, P. Strazzullo, M.A. Miller. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J*, 32 (2011), pp. 1484-1492.
- M. Jike, O. Itani, N. Watanabe, D.J. Buysse, Y. Kaneita. Long sleep duration and health outcomes: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sleep Med Rev*, 39 (2018), pp. 25-36.
- O. Itani, M. Jike, N. Watanabe, Y. Kaneita. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Med*, 32 (2017), pp. 246-256.
- K. Spiegel, R. Leproult, E. Van Cauter. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 354 (1999), pp. 1435-1439.
- Y. Wu, L. Zhai, D. Zhang. Sleep duration and obesity among adults: a meta-analysis of prospective studies. *Sleep Med*, 15 (2014), pp. 1456-1462.
- S. Cassidy, J.Y. Chau, M. Catt, A. Bauman, M.I. Trenell. Cross-sectional study of diet, physical activity, television viewing and sleep duration in 233 110 adults from the UK Biobank; the behavioural phenotype of cardiovascular disease and type 2 diabetes. *BMJ Open*, 6 (2016), Article e010038.
- H.K. Meier-Ewert, P.M. Ridker, N. Rifai, et al. Effect of sleep loss on C-Reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*, 43 (2004), pp. 678-683.
- M.H. Hall, S. Mulukutla, C.E. Kline, et al. Objective sleep duration is prospectively associated with endothelial health. *Sleep*, 40 (2017), p. zsw003.
- D.J. Buysse. Sleep health: can we define it? Does it matter? *Sleep*, 37 (2014), pp. 9-17.
- M.P. Hoevenaer-Blom, A.M.W. Spijkerman, D. Kromhout, et al. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep*, 34 (2011), pp. 1487-1492.
- K.L. Knutson, M. von Schantz. Associations between chronotype, morbidity and mortality in the UK Biobank cohort. *Chronobiol Int*, 35 (2018), pp. 1045-1053.

13. S.M. Bertisch, B.D. Pollock, M.A. Mittleman, et al. Insomnia with objective short sleep duration and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality: Sleep Heart Health Study. *Sleep*, 41 (2018), p. A213.
14. N. Tanabe, H. Iso, N. Seki, et al. Daytime napping and mortality, with a special reference to cardiovascular disease: the JACC study. *Int J Epidemiol*, 39 (2010), pp. 233-243.
15. A.V. Khera, C.A. Emdin, I. Drake, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N. Engl J Med*, 375 (2016), pp. 2349-2358.
16. G. Davey Smith, S. Ebrahim. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol*, 32 (2003), pp. 1-22.
17. M. Nikpay, A. Goel, H.-H. Won, et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet*, 47 (2015), pp. 1121-1130.
18. C. Sudlow, J. Gallacher, N. Allen, et al. UK Biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS Med*, 12 (2015), pp. 1-10.
19. K. Smolina, F.L. Wright, M. Rayner, M.J. Goldacre. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual. Outcomes*, 5 (2012), pp. 532-540.
20. P. Natarajan, R. Young, N.O. Stitzel, et al. Polygenic risk score identifies subgroup with higher burden of atherosclerosis and greater relative benefit from statin therapy in the primary prevention setting. *Circulation*, 135 (2017), pp. 2091-2101.
21. U.E. Ntuk, J.M.R. Gill, D.F. Mackay, N. Sattar, J.P. Pell. Ethnic-specific obesity cutoffs for diabetes risk: cross-sectional study of 490,288 UK Biobank participants. *Diabetes Care*, 37 (2014), pp. 2500-2507.
22. F. Chung, B. Yegneswaran, P. Liao, et al. STOP questionnaire. *Anesthesiology*, 108 (2008), pp. 812-821.
23. L. Ben-Noun, A. Laor. Relationship between changes in neck circumference and cardiovascular risk factors. *Exp Clin Cardiol*, 11 (2006), pp. 14-20.
24. J.P. Fine, R.J. Gray. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*, 94 (1999), p. 496.
25. C. Bycroft, C. Freeman, D. Petkova, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature*, 562 (2018), pp. 203-209.
26. H.S. Dashti, S.E. Jones, A.R. Wood, et al. Genome-wide association study identifies genetic loci for self-reported habitual sleep duration supported by accelerometer-derived estimates. *Nat Commun*, 10 (2019), p. 1100.
27. N.M. Davies, M.V. Holmes, G. Davey Smith. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians. *BMJ*, 362 (2018), p. k601.
28. S. Burgess, J.A. Labrecque. Mendelian randomization with a binary exposure variable: interpretation and presentation of causal estimates. *Eur J Epidemiol*, 33 (2018), pp. 947-952.
29. D. Klarin, Q.M. Zhu, C.A. Emdin, et al. Genetic analysis in UK Biobank links insulin resistance and transendothelial migration pathways to coronary artery disease. *Nat Publ Gr*, 49 (2017), pp. 1392-1397.
30. J. Bowden, G. Davey Smith, P.C. Haycock, S. Burgess. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator. *Genet Epidemiol*, 40 (2016), pp. 304-314.
31. J. Bowden, G.D. Smith, S. Burgess. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression. *Int J Epidemiol*, 44 (2015), pp. 512-525.
32. M. Verbanck, C.-Y. Chen, B. Neale, R. Do. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases. *Nat Genet*, 50 (2018), pp. 693-698.
33. G. Hemani, J. Zheng, B. Elsworth, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome. *Elife*, 7 (2018), Article e34408.
34. D.A. Lawlor, K. Tilling, G.D. Smith. Triangulation in aetiological epidemiology. *Int J Epidemiol*, 45 (2016), pp. 1866-1886.
35. H.K. Al Khatib, W.L. Hall, A. Creedon, et al. Sleep extension is a feasible lifestyle intervention in free-living adults who are habitually short sleepers: a potential strategy for decreasing intake of free sugars? A randomized controlled pilot study. *Am J Clin Nutr*, 107 (2018), pp. 43-53.
36. N.M. Punjabi. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*, 5 (2008), pp. 136-143.
37. K.A. Matthews, S.R. Patel, E.J. Pantescio, et al. Similarities and differences in estimates of sleep duration by polysomnography, actigraphy, diary, and self-reported habitual sleep in a community sample. *Sleep Health*, 4 (2018), pp. 96-103.
38. A. Fry, T.J. Littlejohns, C. Sudlow, et al. Comparison of sociodemographic and health-related characteristics of UK biobank participants with the general population. *Am J Epidemiol*, 186 (2017), pp. 1026-1034.

PALAVRAS-CHAVE doença arterial coronariana, duração do sono, escore de risco genético, infarto do miocárdio, randomização mendeliana, Biobanco UK

APÊNDICE Para acesso a seção de Métodos expandida, figuras e tabelas suplementares, confira a versão *on-line* deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL



Distúrbios de sono na cardiologia: precisamos acordar para esse problema

Geraldo Lorenzi-Filho¹Luciano F. Drager^{2,3}

O ser humano passa cerca de um terço a um quarto da vida dormindo. O sono ocorre em toda a escala filogenética, sendo essencial para a manutenção da vida animal (1). Portanto, apesar de ainda pouco valorizado nas escolas médicas e na prática clínica, é improvável que distúrbios de sono não tenham um impacto significativo na nossa saúde. As doenças presentes durante a vigília não desaparecem durante o sono, enquanto outras doenças como a apneia obstrutiva do sono (AOS), se manifestam primariamente toda vez que o indivíduo dorme. O sono tem várias funções, como por exemplo, restauração da atividade neuronal, equilíbrio emocional, fixação de memória, entre outros (1). Durante boa parte do sono existe a redução da atividade simpática e em paralelo a respectiva redução da frequência cardíaca e da pressão arterial. Esses parâmetros oscilam na fase de movimento rápido dos olhos (REM) em função do conteúdo dos sonhos. No entanto a fase REM representa tipicamente cerca de 25% do sono (2). Dessa forma, o sono pode também ser visto como um momento de “descanso” do sistema respiratório e cardiovascular. A quantidade de sono que precisamos dormir é muito variável, e depende da idade e de fatores individuais. Entre adultos, existem recomendações de que a duração de sono habitual esteja entre 7 a 8 horas (2). No entanto, vivemos em uma sociedade 24 horas e dormimos cada vez menos (3). Uma recente avaliação com medida objetiva da duração do sono em mais de 2000 pessoas envolvidas na Coorte ELSA-Brasil mostra que a maioria dos adultos está dormindo entre 6-7 horas (4). As mudanças comportamentais em função das novas tecnologias estão ocorrendo de forma extraordinariamente rápida. Basta lembrar que os *smartphones* que permitem acesso a qualquer hora do dia ou da noite a

internet, incluindo jogos e vídeos, tem pouco mais de 10 anos. A restrição crônica de sono leva a inúmeros problemas de saúde, que vão desde queda na produtividade, risco aumentado de transtornos afetivos, obesidade, piora na memória, qualidade de vida e aumento do risco de doença cardiovascular, incluindo hipertensão e doença arterial coronária. A relação entre restrição de sono e doença cardiovascular está ancorada em uma vasta literatura (5). Por exemplo, em um estudo randomizado cruzado do nosso grupo, jovens foram sorteados para dormir por 5 noites mais do que 7 h ou menos do que 5 h. Os dois períodos foram intercalado por duas noites de quantidade de sono espontânea. Comparado com o período controle, a restrição de sono causou aumento da atividade simpática e piora da função endotelial (6). Os estudos epidemiológicos estão de acordo com os estudos experimentais e demonstram uma associação de curta duração de sono (em geral menos do que 6 horas) com aumento de risco de doença cardiovascular (4). O que é mais intrigante, é que os estudos epidemiológicos mostram sistematicamente uma relação em J, isso é, não só dormir pouco, mas também dormir muito está associado ao aumento de risco cardiovascular (4).

Em um trabalho recente publicado no JACC, Daghlas e colaboradores confirmaram estudos epidemiológicos anteriores ao encontrar que tanto sono de curta duração (<6 h) como longa duração (>9 h) estão associados ao risco aumentado de incidência de infarto agudo do miocárdio independente de potenciais fatores de confusão (7). Apesar da quantidade de sono ter sido avaliada apenas por questionário, visto que o ideal seria a obtenção de uma medida objetiva por meio do uso de actimetria por ao menos uma semana, vários aspectos positivos dever ser destacados. Em primeiro lugar,

¹Laboratório do Sono, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

²Unidade de Hipertensão, Instituto do Coração, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

³Unidade de Hipertensão, Disciplina de Nefrologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

chama a atenção nesse estudo o número de participantes (Biobanco do Reino Unido, n = 461.347 indivíduos) bem como o cuidadoso controle para inúmeros cofatores, incluindo variantes genéticas, que não estariam sujeitos a fatores de confusão advindos do ambiente, bem como outros sintomas indicando a potencial presença de outros distúrbios de sono (por exemplo, os autores controlaram para a possível presença de AOS através de questionários). Apesar dos múltiplos ajustes, ainda não está claro porque a longa duração de sono está associada ao aumento de risco de doença cardiovascular e infarto agudo do miocárdio. Essa associação é consistentemente reportada na literatura (5). A hipótese mais tentadora, em nossa opinião, é de que exista uma associação reversa que não foi detectada apesar de todos os controles. Por exemplo, dormir muito pode estar associada a falta de trabalho ou de propósito na vida, depressão ou outra comorbidade não diagnosticada que possa influenciar na duração do sono. Apesar dos autores terem controlado para sintomas sugestivos de AOS (7) não podemos descartar a hipótese de uma maior prevalência de AOS nos dormidores longos. A AOS é muito comum na população geral, leva a um sono não reparador e frequentemente não é reconhecida por meio de questionários. A AOS está associada a hipóxia intermitente durante a noite e é um reconhecido fator de risco cardiovascular, inclusive de infarto agudo do miocárdio (2,8). Independente da real causa da associação, entre sono longo e risco de doença cardiovascular devemos ativamente questionar sobre o sono de nossos pacientes. Perguntas simples, que tomam muito pouco tempo, devem ser incluídas em qualquer avaliação clínica. Sugerimos: 1. Em média

quantas horas você dorme por noite? 2. Em geral você cochila durante o dia? E se sim, quanto tempo? 3. Você ronca? Seu ronco incomoda outras pessoas? 4. Você tem sonolência durante o dia? Com o desenvolvimento da tecnologia, a monitorização do sono vai ficar cada vez mais fidedigna, objetiva e prática, o que pode auxiliar o médico não só no rastreamento, mas também em aumentar a atenção para o correto tratamento dos pacientes com distúrbios de sono (9).

Embora ainda careçamos de estudos grandes de intervenção mostrando o papel da extensão do sono sobre o benefício cardiovascular (o que contribuiria para determinar uma relação de causalidade entre a duração do sono e a doença cardiovascular), pacientes que dormem menos do que 6 horas ou mais do que 9 horas devem ser alertados para a associação com risco de hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio e mortalidade cardiovascular. A causa mais comum de curta duração de sono é restrição voluntária associada a estilo de vida. Medidas comportamentais simples, como regularidade no horário para dormir, manter rotinas noturnas saudáveis, evitando televisão, computador e *smartphone* antes de dormir, bem como exercício físico regular e abstenção de bebidas cafeinadas, devem ser recomendados. As causas de longa duração de sono não estão claras, fica a sugestão de investigar ativamente doenças clínicas, incluindo depressão e distúrbios próprios do sono e em particular AOS. Pensar e respeitar o sono é uma decisão inteligente, não só para os nossos pacientes, mas também para cada um de nós que vivemos em uma sociedade de profundas transformações de hábitos e costumes associados a revolução tecnológica.

REFERÊNCIAS

1. Anafi RC, Kayser MS, Raizen DM. Exploring phylogeny to find the function of sleep. *Nat Rev Neurosci*. 2019 Feb;20(2):109-116.
2. Drager LF, Lorenzi-Filho G, Cintra FD, Pedrosa RP, Bittencourt LRA, Poyares D, Carvalho CG, Moura SMGPT, Santos-Silva R, Bruin PFC, Geovanini GR, Albuquerque FN, Oliveira WAA, Moreira GA, Ueno LM, Nerbass FB, Rondon MUPB, Barbosa ERF, Bertolami A, Paola AAV, Marques BBS, Rizzi CF, Negrão CE, Uchôa CHG, Maki-Nunes C, Martinez D, Fernández EA, Maroja FU, Almeida FR, Trombetta IC, Storti LJ, Bortolotto LA, Mello MT, Borges MA, Andersen ML, Portilho NP, Macedo P, Alves R, Tufik S, Fagundes SC, Risso TT. 1º Posicionamento Brasileiro sobre o Impacto dos Distúrbios de Sono nas Doenças Cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Aug;111(2):290-340.
3. Chattu VK, Manzar MD, Kumary S, Burman D, Spence DW, Pandi-Perumal SR. The Global Problem of Insufficient Sleep and Its Serious Public Health Implications. *Healthcare (Basel)*. 2018 Dec 20;7(1). pii: E1. doi: 10.3390/healthcare7010001.
4. Drager LF, Santos RB, Silva WA, Parise BK, Giatti S, Aiello AN, Souza SP, Furlan SF, Lorenzi-Filho G, Lotufo PA, Bensenor IM. OSA, Short Sleep Duration, and Their Interactions With Sleepiness and Cardiometabolic Risk Factors in Adults: The ELSA-Brasil Study. *Chest*. 2019 Jun;155(6):1190-1198.
5. Cappuccio FP, Cooper D, Delia L, et al. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2011; 32: 1484-1492.
6. Detttoni JL, Consolim-Colombo FM, Drager LF, Rubira MC, Souza SB, Irigoyen MC, Mostarda C, Borile S, Krieger EM, Moreno H Jr, Lorenzi-Filho G. Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers. *J Appl Physiol* (1985). 2012 Jul;113(2):232-6.
7. Daghlas I, Dashti HS, Lane J, Aragam KG, Rutter MK, Saxena R, Vetter C. Sleep Duration and Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):1304-1314.
8. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S; INCOASACT Initiative (International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists). Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation*. 2017 Nov 7;136(19):1840-1850.
9. Shelgikar AV, Anderson PF, Stephens MR. Sleep Tracking, Wearable Technology, and Opportunities for Research and Clinical Care. *Chest*. 2016 Sep;150(3):732-43.

ARTIGO ORIGINAL

Substituição cirúrgica *versus* transcater da válvula aórtica em pacientes de baixo risco



Dhaval Kolte, MD, PHD,^a Gus J. Vlahakes, MD,^b Igor F. Palacios, MD,^a Rahul Sakhuja, MD,^a Jonathan J. Passeri, MD,^a Ignacio Inglessis, MD,^a Sammy Elmariah, MD, MPH^a

RESUMO

CONTEXTO A substituição transcater da válvula aórtica (TAVR) tem emergido como uma opção terapêutica segura e eficaz para pacientes com estenose aórtica (EA) grave que estão em risco extremo, alto ou médio para a substituição cirúrgica da válvula aórtica (SAVR). No entanto, a SAVR continua sendo a terapia padrão em pacientes de baixo risco na prática clínica atual.

OBJETIVOS Este estudo buscou realizar uma metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que comparam TAVR e SAVR em pacientes de baixo risco.

MÉTODOS Bases de dados eletrônicas foram pesquisadas desde o início até 20 de março de 2019. ECRs comparando TAVR e SAVR em pacientes de baixo risco [escore *Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality* (STS-PROM) <4%] foram incluídos. O desfecho primário foi morte por todas as causas em 1 ano. Modelos de efeitos aleatórios foram usados para calcular a razão de risco (RR) agrupada e o intervalo de confiança (IC) de 95% correspondente.

RESULTADOS Quatro ECRs que randomizaram 2.887 pacientes (1.497 para TAVR e 1.390 para SAVR) foram incluídos na metanálise. A idade média dos pacientes foi de 75,4 anos, e a média do escore STS-PROM foi de 2,3%. Comparada à SAVR, a TAVR foi associada a um risco significativamente menor de morte por todas as causas (2,1% vs. 3,5%; RR: 0,61; IC95%: 0,39 a 0,96; p = 0,03; I² = 0%) e morte cardiovascular (1,6% vs. 2,9%; RR: 0,55; IC95%: 0,33 a 0,90; p = 0,02; I² = 0%) em 1 ano. As taxas de início/piora de fibrilação atrial, hemorragia com risco à vida/incapacitante e estágio 2/3 de lesão renal aguda foram menores, enquanto as de implante de marca-passo definitivo e vazamento paravalvar moderado/grave após TAVR foram maiores do que após SAVR. Não houve diferenças significativas entre TAVR e SAVR em relação a complicações vasculares maiores, endocardite, reintervenção valvar aórtica e classificação funcional da *New York Heart Association* ≥II.

CONCLUSÕES Nesta metanálise de ECRs que comparam TAVR e SAVR em pacientes de baixo risco, a TAVR foi associada a um risco significativamente menor de mortes por todas as causas e morte cardiovascular em 1 ano. Esses achados sugerem que a TAVR pode ser a melhor opção em relação à SAVR em pacientes de baixo risco com EA grave que são candidatos para a substituição valvar aórtica por bioprótese. (J Am Coll Cardiol 2019;74:1532-40) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.



Aproximadamente 12% dos pacientes com >75 anos apresentam estenose aórtica (EA) e 3,4% apresentam EA grave; à medida que a população envelhecer, prevê-se o aumento da prevalência de EA (1).

A substituição transcater da válvula aórtica (TAVR) tem emergido como uma opção terapêutica segura e eficaz para pacientes com EA grave sintomática que estão em risco extremo, alto ou médio para a substituição

Ouçá o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aDivisão de Cardiologia, Departamento de Medicina, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; e ^bDivisão de Cirurgia Cardíaca, Departamento de Cirurgia, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. Dr. Palacios atua como consultor para a Abiomed. Dr. Sakhuja atua como consultor para a Medtronic e Edwards Lifesciences. Dr. Passeri recebeu apoio da Edwards Lifesciences; foi palestrante em um simpósio educacional patrocinado pela Medtronic; e recebeu honorários de consultoria da Medtronic. Dr. Inglessis recebeu apoio da Medtronic, St. Jude Medical e W.L. Gore and Associates; e é procurador da Medtronic e Edwards Lifesciences. Dr. Elmariah recebeu subsídios de pesquisa da Edwards Lifesciences e Svelte Medical; e recebeu honorários de consultoria da Medtronic e AstraZeneca. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AVC = acidente vascular cerebral

DEV = degeneração estrutural da valva

EA = estenose aórtica

ECR = ensaio clínico randomizado

IC = intervalo de confiança

IM = infarto do miocárdio

LRA = lesão renal aguda

MPD = marca-passo definitivo

NYHA = *New York Heart Association*

RR = razão de risco

SAVR = substituição cirúrgica da válvula aórtica (*surgical aortic valve replacement*)

TAVR = substituição transcaterter da válvula aórtica (*transcatheter aortic valve replacement*)

cirúrgica da válvula aórtica (SAVR), e mais de 25.000 TAVRs são realizadas por ano em >400 centros nos Estados Unidos (2). Vários estudos recentes sugeriram desfechos comparáveis com TAVR e SAVR em pacientes de baixo risco com EA grave. O ensaio clínico randomizado (ECR) NOTION (*Nordic Aortic Valve Intervention/Intervenção Valvar Aórtica em Países Nórdicos*) não demonstrou diferenças estatísticas em desfechos clínicos maiores em até 5 anos após a TAVR versus SAVR em pacientes com ≥ 70 anos de risco cirúrgico mais baixo (3-5). O LRT (*Low Risk TAVR/TAVR de Baixo Risco*) foi um estudo braço único conduzido para investigação de dispositivo e aprovado pela agência *Food and Drug Administration* nos Estados Unidos que concluiu que a TAVR em pacientes de baixo risco era viável e segura em 1 ano (6, 7). Recentemente, dois ECRs importantes

demonstraram que a TAVR com válvulas expansíveis por balão ou autoexpansíveis é superior ou não inferior à SAVR, respectivamente, em pacientes de baixo risco para cirurgia (8, 9). Embora esses estudos tenham consistentemente demonstrado desfechos pelo menos comparáveis de TAVR e SAVR, a possível superioridade da TAVR sobre a SAVR tem implicações importantes no manejo de pacientes de baixo risco com EA grave. Além disso, os ECRs usaram desfechos primários compostos diferentes e não possuíam poder suficiente para os componentes individuais dos desfechos primários. Portanto, decidimos realizar uma revisão sistemática e metanálise de ECRs que comparam TAVR e SAVR em pacientes de baixo risco.

MÉTODOS

FONTES DE DADOS. Pesquisamos as bases de dados PubMed/MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*), Cochrane Central (*Central Register of Controlled Trials*), EMBASE (*Excerpta Medica Database*) e Web of Science do início até 20 de março de 2019 por publicações em inglês revisadas por pares. As seguintes palavras-chave e termos do *Medical Subject Headings* (MeSH) foram usados: “transcatheter aortic valve replacement (MeSH)”, “transcatheter aortic valve implantation”, “TAVR”, “TAVI” e “low risk” (Tabela On-line 1). Listas de referências de artigos de revisão, metanálises e artigos originais identificados pela pesquisa eletrônica foram revisadas para encontrar outros estudos potencialmente elegíveis.

SELEÇÃO DE ESTUDOS. Foram incluídos na metanálise estudos que atendessem aos seguintes critérios: 1) ser

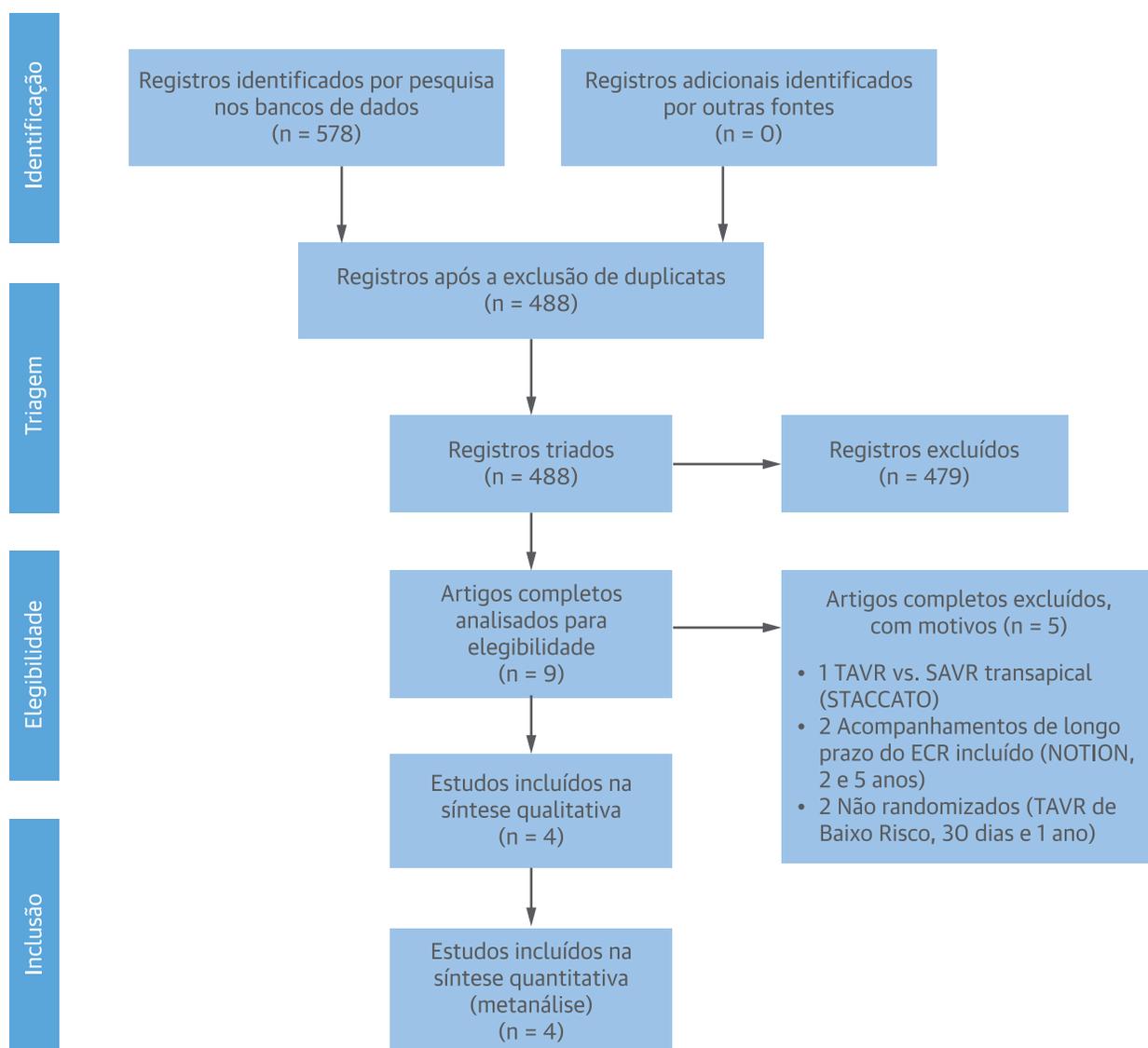
ECR (ou análise *post hoc* de ECR); 2) comparar TAVR e SAVR; 3) incluir pacientes de baixo risco, definido como escore <4% da *Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality* (STS-PROM); e 4) reportar desfechos de 1 ano. Seguimos as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) para o protocolo da nossa metanálise (Tabela On-line 2) (10).

EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DE QUALIDADE. Dois médicos revisores (D.K. e S.E.) avaliaram independentemente a elegibilidade e a qualidade dos estudos e realizaram a extração de dados com planilhas padronizadas de coleta de dados. Discordâncias foram resolvidas por consenso. Foram extraídos dados sobre as características dos estudos, as características dos pacientes e dos procedimentos, e os desfechos. A qualidade dos estudos foi avaliada com a ferramenta de risco de viés de ensaios clínicos da Cochrane, versão 2 (RoB 2) (11).

DESFECHOS. O desfecho primário de interesse foi morte por todas as causas. Desfechos secundários incluíam morte cardiovascular, acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio (IM), reinternação por insuficiência cardíaca/valvar, início/piora de fibrilação atrial, implante de marca-passo definitivo (MPD), complicações vasculares maiores, hemorragia com risco à vida/incapacitante, estágio 2/3 de lesão renal aguda (LRA), endocardite, reintervenção valvar aórtica, vazamento paravalvar moderado/grave e classificação funcional \geq II da *New York Heart Association* (NYHA). Todos os desfechos foram avaliados no acompanhamento de 1 ano.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. Modelos de efeitos aleatórios de DerSimonian e Laird foram usados para calcular a razão de risco (RR) agrupada e o respectivo intervalo de confiança (IC) de 95% para os desfechos primários e secundários. A heterogeneidade foi avaliada de acordo com a estatística I^2 de Higgins; valores <25% e >75% são indicadores de heterogeneidade alta e baixa, respectivamente. O viés de publicação foi avaliado visualmente por assimetria em gráficos de funil e formalmente pelo teste de regressão de Egger. A análise de sensibilidade foi feita com modelos de efeitos fixos. Também fizemos uma análise de sensibilidade após a exclusão da análise *post hoc* do estudo SUR-TAVI (*Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation/Substituição Cirúrgica e Implante de Válvula Aórtica Transcaterter*). Todos os testes foram bicaudais com um valor de $p < 0,05$ considerado significativo. As análises foram feitas com o Review Manager, versão 5.3 (The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration Copenhagen, Dinamarca) e o Meta-Essentials, versão 1.4 (12).

FIGURA 1 Fluxograma PRISMA da seleção de estudos



A busca nos bancos de dados gerou 578 artigos. Após a exclusão de duplicatas, 488 artigos foram triados com relação a título/resumo, e 479 foram excluídos por motivos diversos. Nove artigos completos foram analisados para elegibilidade, dos quais quatro foram incluídos na metanálise final. ECR = ensaio clínico randomizado; NOTION = *Nordic Aortic Valve Intervention Trial*/Intervenção Valvar Aórtica em Países Nórdicos; PRISMA = *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*; SAVR = substituição cirúrgica da válvula aórtica; TAVR = substituição transcaterter da válvula aórtica.

RESULTADOS

A busca nas bases de dados gerou 578 artigos. Após a exclusão de duplicatas, 488 artigos foram triados com relação a título/resumo, e 479 foram excluídos por motivos diversos (por exemplo, artigos de revisão, metanálises, estudos observacionais, inclusão de pacientes de baixo e médio risco). Nove artigos completos foram analisados para elegibilidade (Figura 1),

dos quais quatro foram incluídos na metanálise final (3, 8, 9, 13). As características dos estudos incluídos são apresentadas na Tabela 1. Dos quatro estudos incluídos nesta metanálise, três eram ECRs e um era uma análise *post hoc* de ECR. Os estudos incluíram um total de 2.887 pacientes (1.497 randomizados para TAVR e 1.390 randomizados para SAVR). Três estudos utilizaram válvulas expansíveis por balão e um utilizou válvulas autoexpansíveis. Dos 1.497 pacientes

TABELA 1 Características dos estudos incluídos

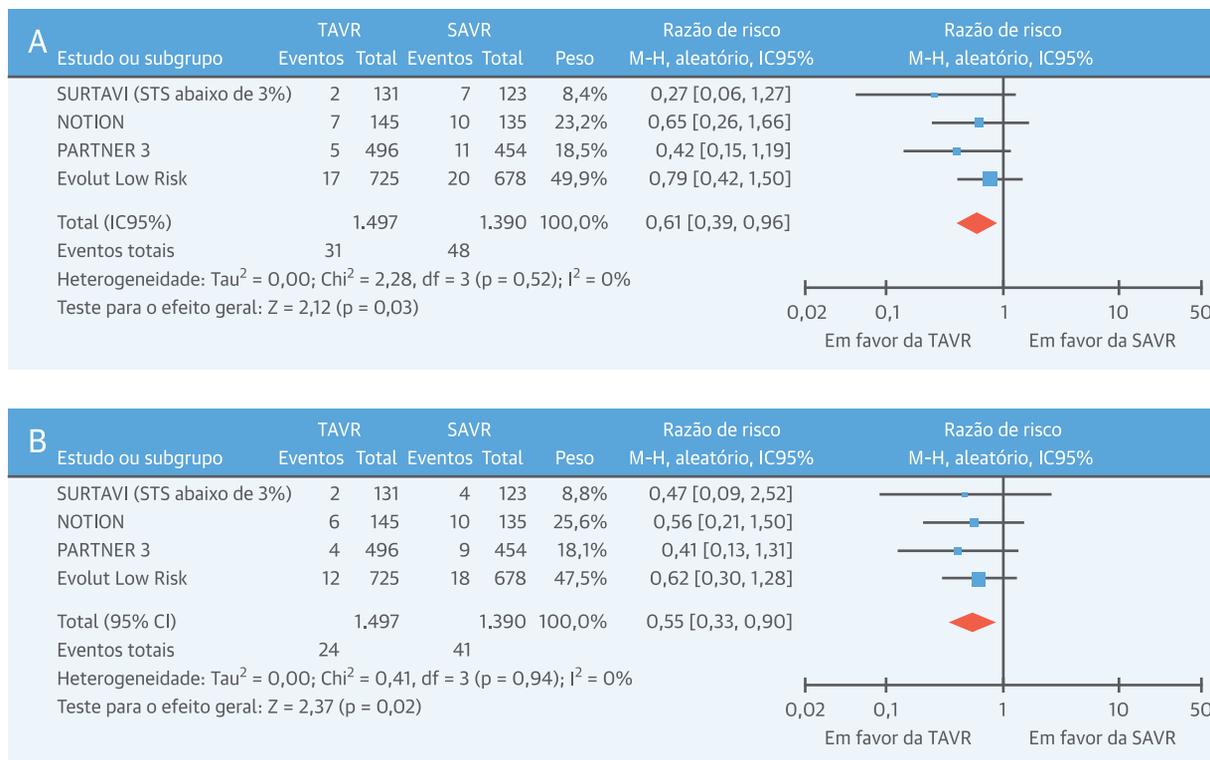
	NOTION (3)	SURTAVI (STS <3%) (13)	PARTNER 3 (8)	Evolut Low Risk (9)
Ano	2015	2018	2019	2019
Desenho do estudo	ECR, superioridade	Análise <i>post hoc</i> de ECR	ECR, não inferioridade e superioridade	ECR, não inferioridade
N	280	254*	950	1.403
Principais critérios de inclusão	≥70 anos de idade; EA grave; avaliação pela equipe de cardiologia; sintomático; assintomático com EPPVE ≥17 mm, diminuição da FEVE ou nova ocorrência de fibrilação atrial; sobrevida >1 ano.	EA sintomática grave; STS 3% a 15% e risco médio de mortalidade operatória por equipe de cardiologia.	EA grave calcificada e classe funcional NYHA ≥2, teste de tolerância a exercícios demonstrando capacidade limitada de exercício; resposta anormal de PA, arritmia ou assintomático com FEVE >50%; STS <4% e baixo risco de mortalidade operatória por equipe de cardiologia; elegível para acesso transfemoral.	EA grave; sintomático ou assintomático com EA muito grave, teste de tolerância a exercícios demonstrando uma capacidade limitada de exercício, resposta anormal de PA ou arritmia, ou assintomático com FEVE >50%; STS <4% e baixo risco de mortalidade operatória por equipe de cardiologia.
Principais critérios de exclusão	Doença valvar grave concomitante; DAC com necessidade de intervenção; cirurgia cardíaca prévia; IM ou AVC dentro de 30 dias; fase terminal de insuficiência renal crônica em diálise; insuficiência pulmonar com VEF1 ou capacidade de difusão <40% do esperado.	Válvula aórtica unicuspe ou bicúspide; RA/RM/RT grave; EM grave; DAC multiarterial com escore SYNTAX >22 e/ou TCENP; IM ≤30 dias antes do procedimento do estudo; intervenção coronária percutânea/periférica dentro de 30 dias antes da randomização; AVC/AIT recente (<6 meses); FEVE <20%; fase terminal de insuficiência renal crônica em diálise ou ClCr <20 mL/min; insuficiência hepática (Child-Pugh classe C); DPOC grave (VEF1 <750 mL); pressão sistólica da artéria pulmonar >80 mmHg; demência grave; fragilidade clínica; expectativa de vida estimada em <24 meses.	Válvula aórtica unicuspe, bicúspide ou não calcificada; RA/RM grave (>3+), EM ≥moderada; válvula bioprotética ou mecânica pré-existente em qualquer posição; DAC complexa; IM dentro de 30 dias antes da randomização; AVC/AIT dentro de 90 dias após a randomização; endocardite bacteriana ativa dentro de 180 dias após a randomização; FEVE <30%; TFGe <30 ou diálise; doença pulmonar grave (VEF1 <50% previsto) ou oxigênio domiciliar; hipertensão pulmonar grave; cirrose ou doença hepática ativa; fragilidade clínica; expectativa de vida estimada em <24 meses.	Válvula aórtica bicúspide; RM/RT grave; EM moderada ou grave; válvula cardíaca protética pré-existente em qualquer posição; DAC multiarterial com escore SYNTAX >22 e/ou TCENP; IM ≤30 dias antes do procedimento do estudo; intervenção coronária percutânea/periférica com SM dentro de 30 dias ou SF dentro de 180 dias antes da randomização; AVC/AIT recente (<2 meses); demência grave; expectativa de vida estimada em <24 meses.
Tipo de válvula da TAVR	CoreValve (100%) (Medtronic, Dublin, Irlanda)	CoreValve (84%) ou Evolut R (16%) (Medtronic, Dublin, Irlanda)	Sapien 3 (100%) (Edwards Lifesciences, Irvine, Califórnia, EUA)	CoreValve (3,6%), Evolut R (74,1%) ou Evolut PRO (22,3%) (Medtronic, Dublin, Irlanda)
Desfecho primário	Desfecho composto de morte por todas as causas, AVC ou IM em 1 ano.	Desfecho composto de morte por todas as causas ou AVC incapacitante em 24 meses.	Desfecho composto de morte por todas as causas, AVC ou reinternação em 1 ano.	Desfecho composto de morte por todas as causas ou AVC incapacitante em 24 meses.
*Incluído nesta metanálise. AIT = ataque isquêmico transitório; ClCr = clearance de creatinina; DAC = doença arterial coronariana; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; EA = estenose aórtica; ECR = ensaio clínico randomizado; EM = estenose mitral; EPPVE = espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IM = infarto do miocárdio; NOTION = <i>Nordic Aortic Valve Intervention Trial</i> /Intervenção Valvar Aórtica em Países Nórdicos; NYHA = <i>New York Heart Association</i> ; PA = pressão arterial; PARTNER = <i>Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation</i> /Substituição Cirúrgica e Implante Transcateter de Válvulas Aórticas; RA = regurgitação aórtica; RM = regurgitação mitral; RT = regurgitação tricúspide; SF = stent farmacológico; SM = stent metálico; STS = <i>Society of Thoracic Surgeons</i> ; SURTAVI = <i>Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation</i> /Substituição Cirúrgica e Implante de Válvula Aórtica Transcateter; SYNTAX = <i>Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery</i> /Sinergia entre ICP com Taxus e Cirurgia Cardíaca; TCENP = tronco de coronária esquerda não protegido; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo.				

randomizados para TAVR, 1.001 (66,9%) receberam válvula autoexpansível, e 496 (33,1%) receberam válvula expansível por balão. A avaliação de risco de viés demonstrou “baixo risco” de viés geral para três estudos e “algumas preocupações” para um estudo (análise *post hoc* de ECR) (Tabela On-line 3). As características basais dos pacientes e dos procedimentos dos dois grupos em cada estudo estão resumidas na Tabela On-line 4. A idade média dos pacientes foi de 75,4 anos. A proporção de pacientes do sexo masculino variou de 53,2% a 69,3%. O escore médio do STS-PROM foi de 2,3%.

Em pacientes de baixo risco com EA grave, a TAVR foi associada a um risco significativamente menor de morte por todas as causas em 1 ano em comparação à SAVR (2,1% vs. 3,5%; RR: 0,61; IC95%: 0,39 a 0,96; p = 0,03; I² = 0%) (Ilustração Central). Para os desfechos secundários estudados, a TAVR foi associada a um risco significativamente menor de morte cardiovascular (1,6% vs. 2,9%; RR: 0,55; IC95%: 0,33 a 0,90; p = 0,02; I² = 0%) (Ilustração Central), sem diferenças estatisticamente significativas para AVC (3,0% vs.

4,2%; RR: 0,68; IC95%: 0,43 a 1,07; p = 0,10; I² = 17%), IM (1,7% vs. 2,1%; RR: 0,78; IC95%: 0,46 a 1,34; p = 0,37; I² = 0%) ou reinternação por insuficiência cardíaca/valvar (5,2% vs. 7,9%; RR: 0,72; IC 95%: 0,42 a 1,23; p = 0,23; I² = 62%), comparada à SAVR (Figura 2). As taxas de início/piora de fibrilação atrial (10,0% vs. 39,4%; RR: 0,27; IC95%: 0,20 a 0,32; p < 0,001; I² = 63%), hemorragia com risco à vida/incapacitante (3,9% vs. 11,2%; RR: 0,37; IC95%: 0,24 a 0,55; p < 0,001; I² = 42%) e estágio 2/3 de LRA (0,7% vs. 2,9%; RR: 0,26; IC 95%: 0,13 a 0,52; p < 0,001; I² = 0%) foram significativamente menores, enquanto as de implante de MPD (17,4% vs. 5,5%; RR: 3,85; IC 95%: 1,73 a 8,58; p = 0,001; I² = 85%) e de vazamento paravalvar (3,6% vs. 1,7%; RR: 2,16; IC 95%: 1,03 a 4,54; p = 0,04; I² = 18%) foram significativamente maiores com TAVR versus SAVR. Não houve diferenças significativas entre TAVR e SAVR em relação a complicações vasculares maiores (3,6% vs. 2,4%; RR: 1,66; IC95%: 0,89 a 3,11; p = 0,11; I² = 30%), endocardite (0,4% vs. 0,6%; RR: 0,73; IC95%: 0,24 a 2,20; p = 0,58; I² = 0%), reintervenção valvar aórtica (1,1% vs. 0,6%; RR: 0,75; IC95%: 0,67 a 4,59; p = 0,25; I³

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Morte cardiovascular e por todas as causas em 1 ano após TAVR versus SAVR em pacientes de baixo risco



Kolte, D. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(12):1532-40.

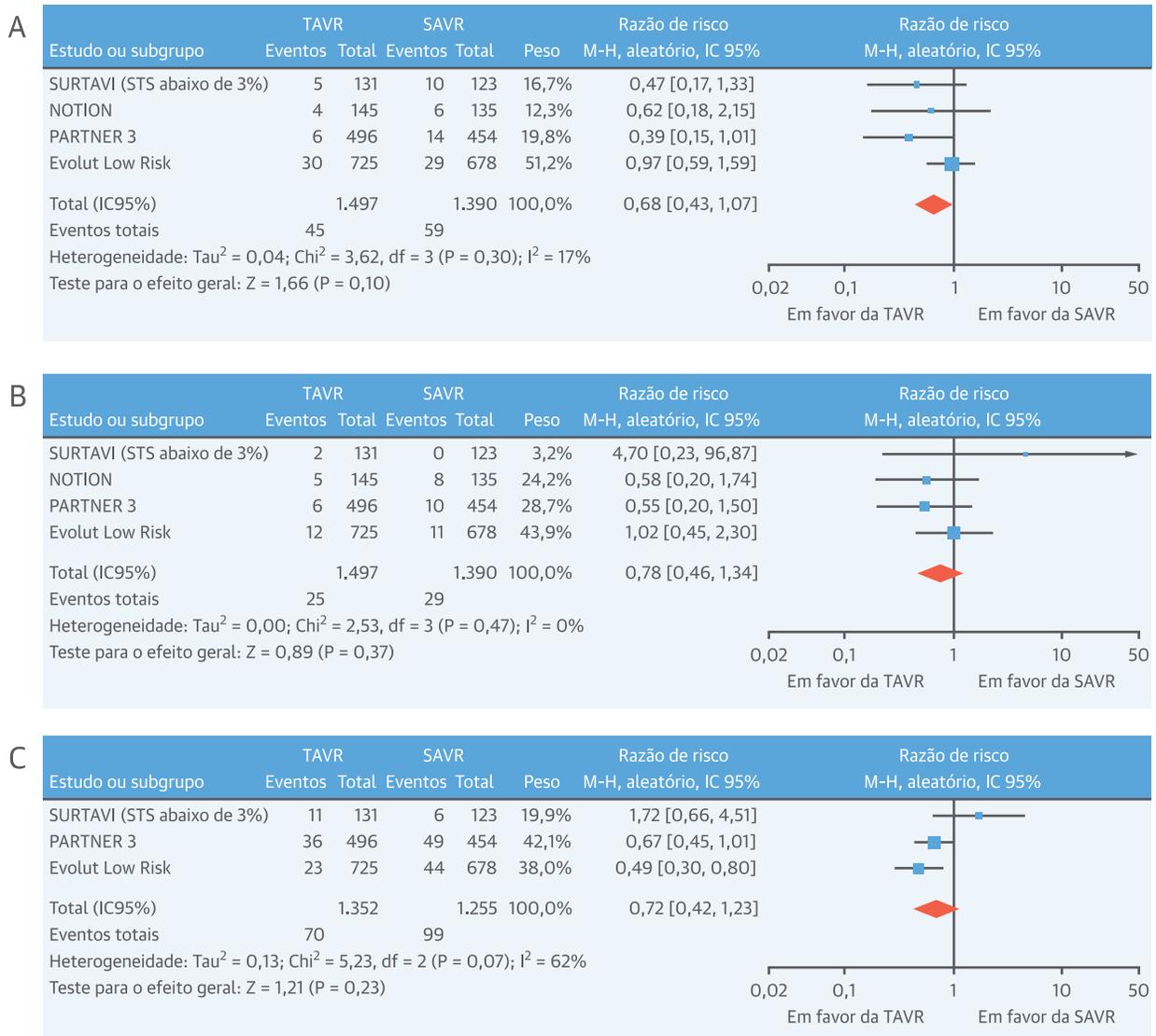
Morte por todas as causas (A) e morte cardiovascular (B) em 1 ano após TAVR versus SAVR em pacientes de baixo risco são apresentadas. Em pacientes de baixo risco com estenose aórtica grave, a TAVR foi associada a um risco significativamente menor de morte por todas as causas (2,1% vs. 3,5%; RR: 0,61; IC95%: 0,39 a 0,96; $p = 0,03$; $I^2 = 0\%$) e morte cardiovascular (1,6% vs. 2,9%; RR: 0,55; IC95%: 0,33 a 0,90; $p = 0,02$; $I^2 = 0\%$) em 1 ano comparada à SAVR. IC = intervalo de confiança; M-H = Mantel-Haenszel; NOTION = *Nordic Aortic Valve Intervention Trial*/Intervenção Valvar Aórtica em Países Nórdicos; PARTNER = *Placement of Aortic Transcatheter Valves*/Colocação Transcateter de Válvulas Aórticas; RR = razão de risco; SAVR = substituição cirúrgica da válvula aórtica; STS = *Society of Thoracic Surgeons*; SURTAVI = *Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation*/Substituição Cirúrgica e Implante Transcateter de Válvula Aórtica; TAVR = substituição transcateter da válvula aórtica.

= 3%) e classificação funcional da NYHA \geq II (21,2% vs. 17,6%; RR: 1,24; IC95%: 0,96 a 1,61; $p = 0,11$; $I^2 = 45\%$) (Figura On-line 1). A avaliação visual por gráficos de funil mostrou assimetria, sugerindo um potencial risco de viés de publicação; no entanto, a avaliação formal com o teste de regressão de Egger não mostrou evidência de viés de publicação para os desfechos estudados, com exceção de complicações vasculares maiores ($p = 0,025$) (Figura On-line 2).

A análise de sensibilidade com modelos de efeitos fixos apresentou resultados semelhantes (Tabela On-line 5). A análise de sensibilidade após a exclusão da análise *post hoc* do estudo SURTAVI apresentou resultados semelhantes, exceto pela morte por todas as causas, que deixou de ser estatisticamente significativa (RR: 0,66; IC95%: 0,41 a 1,06; $p = 0,09$; $I^2 = 0\%$), e pela reinternação por insuficiência cardíaca/valvar, que era significativamente menor com TAVR versus SAVR (RR: 0,59; IC95%: 0,43 a 0,81; $p = 0,001$; $I^2 = 0\%$) (Tabela On-line 6).

DISCUSSÃO

Nesta metanálise de ECRs que comparam TAVR e SAVR em pacientes com EA grave e baixo risco de mortalidade operatória, a TAVR foi associada a um risco significativamente menor de morte por todas as causas e morte cardiovascular em 1 ano. Comparada à SAVR, a TAVR também foi associada a taxas mais baixas de início/piora de fibrilação atrial, hemorragia com risco à vida/incapacitante e estágio 2/3 de LRA. Não houve diferenças significativas entre TAVR versus SAVR para AVC, IM, reinternação por insuficiência cardíaca/valvar, complicações vasculares maiores, endocardite, reintervenção valvar aórtica ou classe funcional da NYHA. As taxas de implante de MPD e vazamento paravalvar moderado/grave foram significativamente mais altas após TAVR versus SAVR. De nosso conhecimento, esta é a primeira metanálise de ECRs que comparam TAVR e SAVR em pacientes de baixo risco.

FIGURA 2 Reinternação por AVC, IM e insuficiência cardíaca e valvar em 1 ano após TAVR versus SAVR em pacientes de baixo risco

AVC (A), infarto do miocárdio (B) e reinternação por insuficiência cardíaca/valvar (C) em 1 ano após TAVR versus SAVR em pacientes de baixo risco são demonstradas. Em pacientes de baixo risco com estenose aórtica grave, não houve diferenças estatisticamente significativas entre TAVR versus SAVR para AVC (3,0% vs. 4,2%; RR: 0,68; IC95%: 0,43 a 1,07; p = 0,10; I² = 17%), infarto do miocárdio (1,7% vs. 2,1%; RR: 0,78; IC95%: 0,46 a 1,34; p = 0,37; I² = 0%) e reinternação por insuficiência cardíaca/valvar (5,2% vs. 7,9%; RR: 0,72; IC95%: 0,42 a 1,23; p = 0,23; I² = 62%) em 1 ano. IC = intervalo de confiança; M-H = Mantel-Haenszel; IM = infarto do miocárdio; NOTION = *Nordic Aortic Valve Intervention Trial*/Intervenção Valvar Aórtica em Países Nórdicos; PARTNER = *Placement of Aortic Transcatheter Valves/Colocação Transcateter de Válvulas Aórticas*; RR = razão de risco; STS = *Society of Thoracic Surgeons*; SURTAVI = *Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation/Substituição Cirúrgica e Implante Transcateter de Válvula Aórtica*; outras abreviações conforme a Figura 1.

Desde a aprovação inicial da *Food and Drug Administration* em novembro de 2011 para pacientes com risco proibitivo de cirurgia, o uso da TAVR expandiu-se rapidamente nos últimos anos para pacientes com risco alto e médio para SAVR. No entanto, para pacientes com baixo risco de mortalidade operatória e pacientes mais jovens, a SAVR continua sendo a terapia padrão na prática clínica atual. Estudos observacionais com-

parando TAVR versus SAVR em pacientes de baixo risco produziram resultados conflitantes (15-17). O NOTION foi o primeiro ECR a demonstrar que, em pacientes de baixo risco de cirurgia com ≥ 70 anos de idade ($>80\%$ com STS-PROM $<4\%$), a TAVR era não inferior à SAVR para o desfecho primário composto de morte, IM ou AVC em 1 ano, com resultados semelhantes observados no acompanhamento de 5 anos (3-5). Recentemente, dois

ECRs importantes demonstraram a superioridade ou não inferioridade da TAVR *versus* SAVR em pacientes de baixo risco para cirurgia (8, 9). No estudo PARTNER 3, que randomizou 1.000 pacientes de baixo risco para TAVR com válvula expansível por balão ou SAVR, a TAVR foi superior à SAVR em relação ao desfecho primário (desfecho composto de morte, AVC ou reinternação) em 1 ano (8). Da mesma forma, no estudo Evolut Low Risk com 1.468 pacientes de baixo risco, a TAVR com bioprótese autoexpansível não foi inferior à cirurgia em relação ao desfecho composto de morte ou AVC incapacitante em 24 meses (9). Embora os resultados gerais desses estudos sejam consistentes, os estudos usaram desfechos compostos primários diferentes e não possuíam poder suficiente para os componentes individuais dos desfechos primários.

Em nossa metanálise focada em desfechos individuais, a TAVR foi associada a uma redução de risco relativo de 39% em morte por todas as causas e uma redução de risco relativo de 45% em morte cardiovascular em comparação à SAVR em pacientes de baixo risco com EA grave. Embora a morte por todas as causas tenha sido estatisticamente não significativa ($p = 0,09$) na análise de sensibilidade pós-exclusão da análise *post hoc* do estudo SURTAVI, o tamanho do efeito (RR: 0,66) foi comparável a resultados da primeira análise em favor da TAVR e sugeriu que a falta de significância estatística pode se dever a uma diminuição no poder de detectar uma diferença significativa. A magnitude da redução de risco relativo para morte por todas as causas e morte cardiovascular com TAVR *versus* SAVR em 1 ano é consistente com o que foi observado nos estudos PARTNER 3 (1,0% vs. 2,5% e 0,8% vs. 2,8%, respectivamente) e Evolut Low Risk (2,4% vs. 3,0% e 1,7% vs. 2,6%, respectivamente); no entanto, os estudos individuais não possuíam poder para esses desfechos (8, 9). Vários fatores podem contribuir para o benefício de sobrevivência observado com a TAVR, como a natureza menos invasiva da TAVR e mobilização e recuperação mais rápidas em comparação à SAVR, além de taxas menores de início/piora de fibrilação atrial, hemorragia com risco à vida/incapacitante e LRA, todos os quais são conhecidos por estarem associados a piores desfechos (18-21).

Em nossa metanálise de pacientes de baixo risco, as taxas de AVC foram semelhantes depois da TAVR e da SAVR. No entanto, a TAVR foi associada a taxas mais altas de implante de MPD e vazamento paravalvar moderado/grave se comparada à SAVR em 1 ano. A necessidade de implante de MPD e o vazamento paravalvar grave após a TAVR são mais recorrentes com válvulas autoexpansíveis do que nas expansíveis por balão, especialmente nas gerações mais antigas de válvulas cardíacas transcaterter (22-24). Três dos quatro estudos incluídos nesta metanálise utilizaram válvulas auto-

expansíveis. O CoreValve original (Medtronic, Dublin, Irlanda) foi utilizado em todos os pacientes randomizados para TAVR no estudo NOTION, o qual também teve as maiores taxas de implante de MPD (38,0%) e de regurgitação aórtica moderada/grave (15,7%) em 1 ano entre os estudos incluídos nesta metanálise (3). Dessa forma, as taxas mais altas de implante de MPD e vazamento paravalvar moderado/grave com TAVR *versus* SAVR em nosso estudo provavelmente foram causadas pelo uso de válvulas autoexpansíveis na maioria dos pacientes. Devido ao pequeno número de estudos, e como cada estudo utilizou exclusivamente válvulas autoexpansíveis ou válvulas expansíveis por balão, não conseguimos realizar análises de metarregressão para avaliar formalmente se o risco de implante de MPD ou vazamento paravalvar moderado/grave com TAVR *versus* SAVR é modificado pelo tipo de válvula transcaterter em pacientes de baixo risco. Cabe ressaltar que não houve diferenças significativas entre TAVR e SAVR em relação a taxas de implante de MPD (7,3% vs. 5,4%) e vazamento paravalvar moderado/grave (0,6% vs. 0,5%) no estudo PARTNER 3 (8).

Nossos achados têm implicações clínicas importantes. As taxas mais baixas de morte por todas as causas e morte cardiovascular associadas à TAVR sugerem que essa deve ser a opção preferida em relação à SAVR em pacientes de baixo risco (score STS-PROM <4%) com EA grave que são candidatos à substituição valvar aórtica por bioprótese e ao acesso transfemoral e que preenchem os critérios de inclusão dos ECRs individuais. É importante observar que pacientes com válvula aórtica unicúspide, bicúspide ou não calcificada, válvula bioprotética ou mecânica pré-existente, lesão valvar significativa além de estenose aórtica ou qualquer outra característica anatômica que aumentasse o risco de complicações associadas a TAVR ou SAVR foram excluídos dos estudos PARTNER 3 e Evolut Low Risk (8, 9). Dessa forma, os resultados de nossa metanálise não se aplicam a pacientes de baixo risco com qualquer um desses critérios anatômicos de exclusão. Além disso, embora critérios formais de idade não tenham sido utilizados para a seleção de participantes nos estudos SURTAVI, PARTNER 3 e Evolut Low Risk, os pacientes deveriam ser bons candidatos à SAVR com válvula bioprotética, o que inerentemente selecionaria uma população de pacientes idosos. Os resultados dos estudos sobre TAVR de baixo risco não devem, portanto, ser utilizados para justificar o uso de TAVR em pacientes jovens nos quais a prótese valvar aórtica mecânica é a estratégia preferida.

A durabilidade de longo prazo das válvulas cardíacas transcaterter permanece incerta. No registro UK TAVI (*United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation/Implante Transcaterter de Válvula Aórtica no Reino Unido*), entre os 541 pacientes que foram submetidos à TAVR

entre 2007 e 2011, a incidência de degeneração estrutural da válvula (DEV) moderada e grave entre 5 e 10 anos após o implante (média de 5,8 anos) foi de 8,7% e 0,4%, respectivamente. Da mesma forma, no registro FRANCE-2 (*French Aortic National CoreValve and Edwards/Estudo Nacional Francês sobre Válvulas Aórticas CoreValve e Edwards*), entre os 4.201 pacientes de alto risco que foram submetidos à TAVR entre 2010 e 2012, as taxas de DEV moderada/grave e DEV grave em 5 anos foram de 13,3% e 2,5%, respectivamente (26). No estudo NOTION, a taxa de DEV moderada/grave foi maior para SAVR do que para TAVR (24,0% vs. 4,8%; $p < 0,001$) ao longo de 6 anos (27). Foi planejado, nos estudos PARTNER 3 e Evolut Low risk, um acompanhamento ecocardiográfico de longo prazo de até 10 anos, do qual se espera o fornecimento de orientações definitivas sobre a durabilidade comparativa de longo prazo de próteses valvares cirúrgicas e transcateres em pacientes de baixo risco.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Em primeiro lugar, como não tivemos acesso aos dados individuais dos pacientes, utilizamos dados gerais dos estudos nesta metanálise. Segundo, embora desfechos de 2 e 5 anos do estudo NOTION tenham sido relatados, usamos os desfechos de 1 ano para nossa metanálise a fim de manter o desenho original do estudo, bem como a consistência com a duração do acompanhamento dos outros estudos incluídos (3-5). Terceiro, as taxas de eventos no estudo Evolut Low Risk derivaram da incidência estimada (mediana da distribuição de probabilidade posterior calculada pela análise bayesiana) em vez da incidência real observada (9). Quarto, o momento dos eventos não estava disponível, impedindo análises de tempo para evento e modelos de risco concorrentes. Por fim, devido ao pequeno número de estudos na metanálise, não conseguimos realizar a análise de metarregressão para determinar a influência de variáveis/modificadores de efeitos específicos (por exemplo, idade, tipo de válvula etc.) na associação entre TAVR *versus* SAVR e desfechos em pacientes de baixo risco (28).

CONCLUSÕES

Nesta metanálise de ECRs que comparam TAVR e SAVR em pacientes de baixo risco, a TAVR foi associada a um risco significativamente menor de morte por todas as causas e morte cardiovascular em 1 ano. As taxas de início/piora de fibrilação atrial, hemorragia com risco à vida/incapacitante e estágio 2/3 de LRA foram menores, enquanto as de implante de MPD e vazamento paravalvar moderado/grave foram maiores depois da TAVR *versus* SAVR em 1 ano. Nossos achados são complementares aos principais ECRs recentes e fornecem evidências adicionais que sugerem que a TAVR pode ser a opção preferida em relação à SAVR em pacientes de baixo risco com EA grave que são candidatos à substituição da válvula aórtica bioprotética. Os dados de acompanhamento de longo prazo sobre os resultados e a durabilidade da válvula ainda são necessários.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Sammy Elmariah, Cardiology Division, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit Street, Boston, Massachusetts 02114. E-mail: selmariah@mgh.harvard.edu. Twitter: @SammyElmariahMD.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS. Por metanálise, em pacientes de baixo risco, a TAVR é associada a um risco significativamente menor de morte por todas as causas e morte cardiovascular em 1 ano se comparada à SAVR.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Acompanhamento a longo prazo de pacientes de baixo risco incluídos nos estudos melhorará o entendimento dos benefícios e riscos comparativos da TAVR *versus* SAVR sobre mortalidade, durabilidade da válvula e outros desfechos.

REFERÊNCIAS

1. R.L. Osnabrugge, D. Mylotte, S.J. Head, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*, 62 (2013), pp. 1002-1012.
2. F.L. Grover, S. Vemulapalli, J.D. Carroll, et al. 2016 annual report of the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy registry. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 1215-1230.
3. H.G. Thyregod, D.A. Steinbrüchel, N. Ihlemann, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 65 (2015), pp. 2184-2194.
4. L. Sondergaard, D.A. Steinbrüchel, N. Ihlemann, et al. Two-year outcomes in patients with severe aortic valve stenosis randomized to transcatheter versus surgical aortic valve replacement: the all-comers Nordic Aortic Valve Intervention randomized clinical trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 9 (2016), Article e003665.
5. H.G.H. Thyregod, N. Ihlemann, T.H. Jorgensen, et al. Five-year clinical and echocardiographic outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) randomized clinical trial in lower surgical risk patients. *Circulation*, 139 (2019), pp. 2714-2723.
6. R. Waksman, T. Rogers, R. Torguson, et al. Transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients with symptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 72 (2018), pp. 2095-2105.
7. R. Waksman, P.J. Corso, R. Torguson, et al. TAVR in low-risk patients: 1-year results from the LRT trial. *J Am Coll Cardiol Intv*, 12 (2019), pp. 901-907.
8. M.J. Mack, M.B. Leon, V.H. Thourani, et al.

Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med*, 380 (2019), pp. 1695-1705.

9. J.J. Popma, G.M. Deeb, S.J. Yakubov, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med*, 380 (2019), pp. 1706-1715.

10. D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, D.G. Altman. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*, 151 (2009), pp. 264-269. W64.

11. J.P.T. Higgins, J.A.C. Sterne, J. Savovic, et al. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev*, 10 Suppl 1 (2016), pp. 29-31.

12. R. Suurmond, R.H. van, T. Hak. Introduction, comparison, and validation of Meta-Essentials: a free and simple tool for meta-analysis. *Res Synth Methods*, 8 (2017), pp. 537-553.

13. P.W. Serruys, R. Modolo, M. Reardon, et al. One-year outcomes of patients with severe aortic stenosis and an STS PROM of less than three percent in the SURTAVI trial. *EuroIntervention*, 14 (2018), pp. 877-883.

14. R.A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 70 (2017), pp. 252-289.

15. S. Rosato, F. Santini, M. Barbanti, et al. Transcatheter aortic valve implantation compared with surgical aortic valve replacement in low-risk patients. *Circ Cardiovasc Interv*, 9 (2016), Article e003326.

16. R. Bekeredjian, G. Szabo, U. Balaban, et al. Patients at low surgical risk as defined by the Society of Thoracic Surgeons Score undergoing isolated interventional or surgical aortic valve

implantation: in-hospital data and 1-year results from the German Aortic Valve Registry (GARY). *Eur Heart J*, 40 (2019), pp. 1323-1330.

17. D. Frank, M. Abdel-Wahab, M. Gilard, et al. Characteristics and outcomes of patients \leq 75 years who underwent transcatheter aortic valve implantation: insights from the SOURCE 3 Registry. *Clin Res Cardiol*, 108 (2019), pp. 763-771.

18. A.N. Vora, D. Dai, R. Matsuoka, et al. Incidence, management, and associated clinical outcomes of new-onset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve replacement: an analysis from the STS/ACC TVT registry. *J Am Coll Cardiol Intv*, 11 (2018), pp. 1746-1756.

19. G. Filardo, C. Hamilton, B. Hamman, R.F. Hebler Jr., J. Adams, P. Grayburn. New-onset postoperative atrial fibrillation and long-term survival after aortic valve replacement surgery. *Ann Thorac Surg*, 90 (2010), pp. 474-479.

20. P. Genereux, D.J. Cohen, M.R. Williams, et al. Bleeding complications after surgical aortic valve replacement compared with transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER I Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). *J Am Coll Cardiol*, 63 (2014), pp. 1100-1109.

21. M. Najjar, M. Salna, I. George. Acute kidney injury after aortic valve replacement: incidence, risk factors and outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 3 (2015), pp. 301-316.

22. M. Abdel-Wahab, J. Mehilli, C. Frerker, et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA*, 311 (2014), pp. 1503-1514.

23. M. Abdel-Wahab, F.J. Neumann, J. Mehilli, et al. 1-Year outcomes after transcatheter aortic valve replacement with balloon-expandable versus self-expandable valves: results from the CHOICE randomized clinical trial. *J Am Coll*

Cardiol, 66 (2015), pp. 791-800.

24. M. Abdelghani, N. Mankerious, A. Allali, et al. Bioprosthetic valve performance after transcatheter aortic valve replacement with self-expanding versus balloon-expandable valves in large versus small aortic valve annuli: insights from the CHOICE trial and the CHOICE-Extend registry. *J Am Coll Cardiol Intv*, 11 (2018), pp. 2507-2518.

25. D.J. Blackman, S. Saraf, P.A. MacCarthy, et al. Long-term durability of transcatheter aortic valve prostheses. *J Am Coll Cardiol*, 73 (2019), pp. 537-545.

26. R. Didier, H. Eltchaninoff, P. Donzeau-Gouge, et al. Five-year clinical outcome and valve durability after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients. *Circulation*, 138 (2018), pp. 2597-2607.

27. L. Sondergaard, N. Ihlemann, D. Capodanno, et al. Durability of transcatheter and surgical bioprosthetic aortic valves in patients at lower surgical risk. *J Am Coll Cardiol*, 73 (2019), pp. 546-553.

28. Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. Updated March 2011. The Cochrane Collaboration. Available at: <http://www.handbook.cochrane.org>. Accessed March 24, 2019.

PALAVRAS-CHAVE morte, baixo risco, substituição cirúrgica da válvula aórtica, implante transcatheter da válvula aórtica, substituição transcatheter da válvula aórtica

APÊNDICE Para acesso a tabelas e figuras suplementares, consulte a versão *on-line* deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL



José Armando Mangione

Implante transcater valvar aórtico (TAVI) em pacientes de baixo risco cirúrgico

Fernanda Marinho Mangione¹, José Armando Mangione²

O implante transcater valvar aórtico (TAVI) foi rapidamente incorporado à prática clínica, para o tratamento da estenose aórtica calcificada em pacientes idosos, baseado nos resultados favoráveis dos estudos randomizados que compararam esta nova tecnologia com o tratamento cirúrgico, inicialmente em pacientes inoperáveis e de alto risco¹ e, posteriormente naqueles de risco cirúrgico intermediário^{2,3}. Mais recentemente, no seguimento clínico de 5 anos⁴ demonstrou-se manutenção dos resultados iniciais obtidos. Cabe salientar que a durabilidade da prótese, avaliada pela ecocardiografia, mostrou-se similar em ambos os grupos quando foram analisados o gradiente e a área valvar aórtica. Somadas a estes fatos, a evolução tecnológica do material utilizado e a simplificação do procedimento, realizado somente com sedação, sem necessidade de intubação orotraqueal ou sondagem vesical e evitando-se a internação em unidades de terapia intensiva, contribuíram para um aumento da utilização do TAVI. Em alguns países, atualmente, é maior o número de pacientes submetidos ao tratamento transcater comparado a cirurgia⁵.

Entretanto, como havia dados insuficientes na literatura quanto ao emprego desta tecnologia em pacientes de baixo risco cirúrgico, dois estudos pivôtais randomizados multicêntricos foram realizados. O estudo PARTNER 3⁶, utilizando a prótese balão expansível Sapien 3 pela via transfemoral, demonstrou superioridade do TAVI em relação a cirurgia com diminuição da taxa do desfecho primário composto de: óbito, acidente vascular cerebral e nova hospitalização ao final de 12 meses. Foram avaliados 1.000 pacientes

com STS score de 1,9% e média de idade de 73 anos. O estudo Evolut Low Risk⁷ avaliou a prótese auto expansível, de 3 gerações distintas: CoreValve (3,6%), Evolut R (74,1%) e Evolut Pro (22,3%) e mostrou não inferioridade do tratamento transcater comparado a cirurgia na análise Bayesiana do desfecho primário de óbito e acidente vascular incapacitante ao final de 24 meses. Somados a estes grandes trabalhos o Notion Trial, de 3 centros Nórdicos, randomizou 280 pacientes, 82% com STS score < 4%, empregando a prótese auto expansível CoreValve de 1ª geração. Ao final de 5 anos não foi observada diferença estatística entre as duas formas de tratamento com relação a taxa de óbito, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral⁸. Por fim, a análise “post hoc” de 254 pacientes do SURTAVI trial⁹, com STS PROM < 3% que utilizou também a válvula auto expansível (CoreValve 84% e Evolut R 16%) demonstrou taxa de mortalidade total e acidente vascular cerebral incapacitante significativamente menor ao final de 1 ano no grupo TAVI (1,5% vs. 6,5%, p=0,04). Kolte et al. publicou nesta edição uma metanálise somando os resultados destes 4 estudos com um total de 2.887 pacientes, sendo que em 66,9% foi empregada a prótese auto expansível. O TAVI comparado a cirurgia foi associado a uma diminuição de 39% do risco relativo de óbito por qualquer causa (2,1% vs. 3,5%; p=0,03) e de 45% na mortalidade cardiovascular (1,6% vs. 2,9%, p=0,002), sem diferença na taxa de acidente vascular cerebral e nova hospitalização. A ocorrência de fibrilação atrial, sangramento incapacitante ou com risco de vida e de injúria aguda renal foi menor no grupo TAVI. Por outro lado, a necessidade de implante

¹Cardiologista Intervencionista do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo e Hospital Alemão Oswaldo Cruz; Diretora de avaliação de tecnologia em saúde da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista; Especialização em pesquisa clínica pela Universidade de Harvard - Boston/EUA.

²Cardiologista Intervencionista do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo e Hospital Alemão Oswaldo Cruz; Livre docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP); Presidente da Sociedade Latino Americana de Cardiologia Intervencionista (SOLACI).

de marca passo definitivo e a presença de regurgitação paravalvar moderada ou severa tiveram menor incidência no grupo cirúrgico. É importante salientar que 3 dos 4 estudos incluídos nesta metanálise utilizaram a prótese auto expansível, que está associada a taxas maiores de marca passo e regurgitação paravalvar, principalmente as de 1ª geração.

Porém, estudos recentes têm demonstrado reduções significativas da incidência de marca passo utilizando técnicas de implante que visam minimizar a profundidade em relação ao plano valvar com este tipo de prótese, chegando a reduzir as taxas de implante de marca passo para até 3%¹⁰. Com o emprego da prótese balão expansível de geração mais recente, não houve

diferença entre o TAVI e a cirurgia na taxa de marca passo (7,3% vs. 5,4%) e regurgitação paravalvar moderada/grave (0,6% vs. 0,5%), conforme demonstrado no estudo PARTNER 3⁶.

Estes novos dados fornecem subsídios para indicação do TAVI em pacientes de baixo risco, sendo que atualmente a consideração principal para a tomada de decisão entre os dois tipos de tratamento deveria ser a idade, sendo o TAVI o tratamento preferencial nos pacientes com idade \geq 75 anos independente do risco cirúrgico. Entretanto, é necessário um seguimento mais prolongado para assegurar a manutenção dos benefícios e a durabilidade da prótese transcatheter para a ampliação da indicação do procedimento.

REFERÊNCIAS

1. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-2198.
2. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609-1620.
3. Reardon MJ, Van Meghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl Med* 2017;376:1321-1331.
4. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1); a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2477-2487.
5. Eggebrecht H, Mehta RH. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany: more than 100,000 procedures and now the standard of care for elderly. *Eurointerv* 2019;14:e1549-e1552.
6. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695-705.
7. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1706-15.
8. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jorgensen TH, et al. Five year clinical and echocardiographic outcomes from the NOTION randomized clinical trial in patients at lower surgical risk. *Circulation* 2019;139:2714-2723.
9. Serruys PW, Modolo R, Reardon M, et al. One-year outcomes of patients with severe aortic stenosis and an STS PROM of less than three percent in SURTAVI trial. *Eurointervention* 2018;14:877-883.
10. Jilaihawi H, Zhao Z, Du R, et al. Minimizing Permanent Pacemaker Following Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(18):1796-1807.

ARTIGO ORIGINAL

Extensão da aorta ascendente e risco de eventos aórticos adversos: a dimensão negligenciada



Jinlin Wu, MD,^{a,b,*} Mohammad A. Zafar, MD,^{a,*} Yupeng Li, PHD,^c Ayman Saeyeldin, MD,^a Yan Huang, MD,^d Rui Zhao, MD,^b Juntao Qiu, MD,^b Maryam Tanweer, MD,^a Mohamed Abdelbaky, MD,^a Anton Gryaznov, MD,^a Joelle Buntin, MSN, RN, RN-BC,^a Bulat A. Ziganshin, MD, PHD,^{a,e} Sandip K. Mukherjee, MD,^a John A. Rizzo, PHD,^f Cuntao Yu, MD,^b John A. Elefteriades, MD, PHD (HON)^a

RESUMO

CONTEXTO Há poucas informações disponíveis sobre as alterações longitudinais na aorta ascendente aneurismática.

OBJETIVOS Este estudo buscou esboçar a história natural do aneurisma da aorta torácica ascendente (AATA) com base na extensão da aorta ascendente (ExtAA) e desenvolver novas ferramentas preditivas para melhor auxiliar a estratificação de risco.

MÉTODOS Foram avaliados os diâmetros e as extensões da aorta ascendente, além de eventos aórticos adversos (EAAs) (ruptura, dissecação e óbito) de longo prazo, em 522 pacientes com AATA utilizando abordagens estatísticas abrangentes.

RESULTADOS Uma ExtAA de ≥ 13 cm esteve associada a uma taxa anual média de risco de EAAs quase cinco vezes maior comparada à taxa observada quando a ExtAA era < 9 cm. Foram detectados dois "pontos de dobradiça" da ExtAA, com um aumento acentuado na probabilidade estimada de EAAs entre 11,5 e 12,0 cm, e entre 12,5 e 13,0 cm. A taxa anual média estimada de alongamento aórtico foi de 0,18 cm/ano, e o alongamento aórtico foi dependente da idade. O diâmetro aórtico aumentou 18% devido à dissecação, enquanto a ExtAA aumentou apenas 2,7%. Houve uma notável melhoria na discriminação do modelo de regressão logística (área sob a curva característica de operação do receptor: 0,810) devido à introdução do índice aorta/altura (IAA) (índice diâmetro/altura + índice extensão/altura). Os IAAs $< 9,33$; 9,38 a 10,81; 10,86 a 12,50; e $\geq 12,57$ cm/m estiveram associados em um risco anual médio de EAAs de -4%, -7%, -12% e -18%, respectivamente.

CONCLUSÕES Um alongamento aórtico de 11 cm serve como critério potencial de intervenção para AATA, sendo ainda mais confiável do que o diâmetro, devido à sua imunidade relativa contra a dissecação. O IAA (incluindo tanto a extensão quanto o diâmetro) é mais poderoso do que qualquer parâmetro único neste estudo. (J Am Coll Cardiol 2019;74:1883-94) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouçã o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

Das décadas atrás, relatamos pela primeira vez a história natural do aneurisma da aorta torácica ascendente (AATA) e descobrimos um aumento súbito do risco de dissecação e ruptura quando a aorta ascendente tinha um diâmetro crítico de 6 cm (1). Com

base nisso, recomendamos o diâmetro aórtico de 5,5 cm como o limiar para reparo operatório pré-emptivo, o qual se tornou amplamente aceito (2, 3). Entretanto, apenas o diâmetro é insuficiente para a estratificação precisa do risco. Um estudo sobre o *International*

^aAortic Institute na Yale-New Haven Hospital, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, EUA; ^bDepartment of Cardiac Surgery, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Disease, Peking Union Medical College, Pequim, China; ^cDepartment of Political Sciences and Economics, Rowan University, Glassboro, New Jersey, EUA; ^dSchool of Acu-moxibustion and Tuina, Beijing University of Chinese Medicine, Pequim, China; ^eDepartment of Cardiovascular and Endovascular Surgery, Kazan State Medical University, Kazan, Rússia; e ^fDepartment of Economics and Department of Preventive Medicine, Stony Brook University, Stony Brook, Nova Iorque, EUA. Os Drs. Wu e Zafar contribuíram igualmente para este artigo. O Dr. Yu recebeu financiamento da CAMS Initiative for Innovative Medicine; e atuou como consultor para as empresas Beijing HuaMaiTaiKe Medical Apparatus e Appliances Co. O Dr. Elefteriades atuou como consultor para a CryoLife; atuou no Data Safety and Monitoring Board para Jarvik Heart and Terumo; e é cofundador da CoolSpine. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 1 de junho de 2019; manuscrito revisado recebido em 24 de julho de 2019, aprovado em 28 de julho de 2019.

Registry of Acute Aortic Dissections demonstrou que aproximadamente 60% dos pacientes com dissecções aórticas do tipo A tinham um diâmetro <5,5 cm (4). Esse fenômeno é parcialmente explicado pela estatística populacional (curva em forma de sino para a distribuição do diâmetro aórtico) (5). Nosso estudo recente revelou um ponto de dobradiça inicial de 5,25 cm em que o risco de eventos aórticos adversos (EAAs) (dissecção, ruptura ou óbito) aumenta significativamente (6), sugerindo que é necessária uma “guinada à esquerda” do limiar cirúrgico, mas deve-se ter cautela, porque uma ligeira alteração nos critérios cirúrgicos baseados no diâmetro poderia aumentar exponencialmente o número de candidatos cirúrgicos. Portanto, é de suma importância complementar os critérios de intervenção baseados no diâmetro. Atualmente, o indicador mais prático, confiável e de fácil acesso ainda é a morfologia da aorta obtida por exames radiográficos, especialmente tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), que são amplamente disponíveis.

Sendo um órgão tridimensional, a aorta se manifesta tanto no diâmetro quanto na extensão. Observou-se que a aorta se alonga com o envelhecimento, conforme demonstrado pela prevalente tortuosidade nos idosos (7). Questionamos se o alongamento aórtico está relacionado a ou poderia prever EAAs. Devido a limitações técnicas, até recentemente não havia uma ferramenta automatizada ideal para avaliar a extensão da aorta ascendente (ExtAA). Com a popularidade das técnicas de reconstrução de imagem, alguns estudos sugeriram que o alongamento aórtico pode estar relacionado à dissecção aórtica (8, 9). Entretanto, a relação quantitativa precisa entre ExtAA e EAAs precisa ser mais bem elucidada.

Por conseguinte, pretendemos esboçar a história natural do AATA com base na ExtAA e desenvolver novos modelos preditivos para aperfeiçoar o manejo dos pacientes com AATA, por meio de uma análise estatística aprofundada e de um banco de dados muito maior em comparação ao utilizado em relatos anteriores.

MÉTODOS

PACIENTES E COLETA DE DADOS. Este estudo foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional da Faculdade de Medicina da Yale University, com dispensa de consentimento informado por escrito.

Como parte de nossas investigações em andamento sobre a história natural do aneurisma da aorta torácica, nosso banco de dados no Aortic Institute of Yale-New Haven Hospital atualmente inclui um total de 3.861 pacientes com doença da aorta torácica. Os critérios de exclusão para este estudo foram os seguintes: 1) pacientes com diâmetro máximo da aorta ascendente <3,5 cm; 2) pacientes sem TC disponíveis ou com TC

de baixa qualidade; 3) dissecção iatrogênica ou traumática, dissecção aórtica tipo B e dissecção aórtica crônica; 4) pacientes <18 anos de idade; 5) pacientes em que faltam dados demográficos, especialmente altura; 6) pacientes com malformações aórticas congênitas; e 7) pacientes com úlcera aórtica penetrante ou hematoma intramural. Um total de 522 pacientes com AATA (com um total de 851 medições do diâmetro aórtico e 645 medições da ExtAA) formam um subconjunto em que estudos radiológicos disponíveis e adequados foram relidos e reanalisados de forma padronizada para os fins deste estudo.

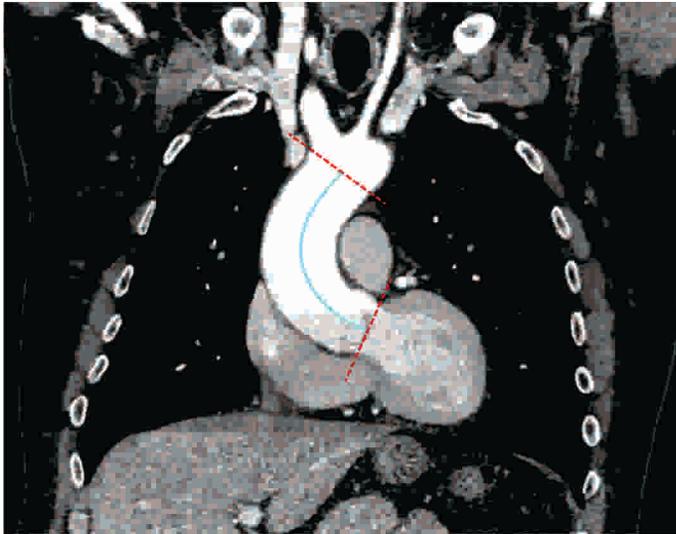
Coletamos retrospectivamente variáveis demográficas e clínicas de fichas médicas e registros médicos eletrônicos. O índice diâmetro/altura (IDA) foi definido como o diâmetro aórtico (cm) dividido pela altura do paciente (m) (IDA = diâmetro/altura).

Para determinar os desfechos precisos de cada paciente, o seguimento foi primeiramente realizado por meio de tentativas exaustivas com os registros dos encontros clínicos. Validamos as informações consultando os atestados de óbitos. Para pacientes vivos que não eram acompanhados pelo nosso centro, houve tentativas de obter registros médicos recentes do médico que os referenciou. Óbitos por causas aórticas incluíram óbitos “definitivamente” e “possivelmente” por causas aórticas, conforme a classificação proposta por Lederle et al. (10). Óbitos definitivamente por causas aórticas incluíram óbitos atribuídos a dissecção ou ruptura aórticas. A dissecção e a ruptura foram confirmadas por pelo menos um dos seguintes: autópsia, operação, atestado de óbito, ou exames radiológicos. Óbitos por possíveis causas aórticas incluíram: 1) pacientes com sintomas de ruptura iminente mas sem confirmação objetiva da ruptura; 2) mortes súbitas não atribuíveis a outras causas; e 3) óbitos “cardíacos” não atribuíveis a qualquer causa “cardíaca” específica tal como coronariopatia ou arritmia cardíaca (isto é, sem descartar dissecção ou ruptura).

ANÁLISE POR EXAMES DE IMAGEM. O tamanho da aorta foi medido em diástole por TC com *gating*. Utilizamos o equipamento Visage, versão 7.1.12 (Visage Imaging, San Diego, Califórnia, EUA) para um processamento mais detalhado das imagens. A medição do diâmetro consistiu em duas partes. Primeiramente, medimos os diâmetros em diferentes planos perpendiculares ao centro da junção sinotubular até o início da artéria inominada. Medimos então a raiz aórtica no plano coronal. A medida máxima foi considerada o diâmetro da aorta ascendente. Ao medir a ExtAA, o anel aórtico e a origem da artéria inominada foram marcados manualmente no nível e no plano apropriados (Figura 1). O sistema de imagem podia

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AATA = aneurisma da aorta torácica ascendente
AUC = *area under the curve* (área sob a curva)
EAAs = eventos aórticos adversos
ExtAA = extensão da aorta ascendente
IAA = índice aorta/altura
IDA = índice diâmetro/altura
IEA = índice extensão/altura
RM = ressonância magnética
TC = tomografia computadorizada

FIGURA 1 Extensão da aorta ascendente

A extensão da aorta ascendente é mensurada como a distância (azul) do anel aórtico (vermelho) ao início da artéria inominada (vermelho).

então traçar automaticamente a aorta ao longo da linha central e realizar a reformatação multiplanar curva. Os marcos anatômicos foram confirmados novamente na aorta reconstituída. Foi então mensurada a ExtAA como a distância direta ao longo da linha central entre o anel aórtico e o início da artéria inominada. Todas as medições do diâmetro foram duplamente confirmadas pelo autor sênior (J.A.E.) e por dois membros seniores da equipe (J.W. e M.A.Z.). Os laudos de TC escritos pelos radiologistas do Departamento de Radiologia do Yale-New Haven Hospital também foram revisados como referência para determinar que não havia nenhuma discordância óbvia. As medidas de seguimento foram realizadas no mesmo plano e no mesmo nível de forma padronizada. Em caso de qualquer discrepância, as imagens foram reavaliadas em uma reunião de núcleo.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. Detalhes sobre os métodos de análise estatística são fornecidos no [Apêndice On-line](#).

O tamanho máximo do AATA foi considerado como o “tamanho da aorta” para todos os cálculos de EAAs, enquanto a primeira e a última medições do tamanho da aorta foram utilizados para a estimativa da taxa de crescimento. A taxa anual média de EAAs foi calculada pelo número de ocorrências ao longo da duração média de observações dentro de um intervalo especificado de tamanho da aorta. As estimativas da taxa de crescimento da ExtAA foram calculadas utilizando a abordagem das variáveis instrumentais (11). Os pacientes foram divididos em quatro categorias de risco anual de EAAs.

O nomograma foi calculado por meio da média do risco previsto em 5 anos obtido pelo modelo de riscos proporcionais de Cox utilizando a função “coxph” do pacote “survival” no R. Análises de sobrevivência Kaplan-Meier foram visualizadas pelos pacotes “survminer” e “ggplot2” no R.

As variáveis com $p < 0,05$ na regressão univariada foram inseridas no modelo multivariado. A área sob a curva característica de operação do receptor (*area under the curve*, AUC) foi utilizada para avaliar o desempenho discriminativo do modelo de regressão logística e comparada com o teste de DeLong. A sobrevivência livre de EAA foi estimada utilizando o método analítico de Kaplan-Meier e comparada com o teste de *log rank*.

Os softwares R, versão 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing), Excel (Windows Excel 2016, Microsoft, Redmond, Washington, EUA) e GraphPad Prism, versão 7.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego, Califórnia, EUA) foram utilizados para análise e visualização dos dados. Foi considerado estatisticamente significativo um p bicaudal $< 0,05$.

RESULTADOS

RELAÇÃO ENTRE EXTENSÃO DA AORTA ASCENDENTE E EAAs. As características clínicas dos 522 pacientes estão demonstradas na Tabela 1. A idade média foi de $65,8 \pm 13,6$ anos, e houve predominância do sexo masculino (72,4%). No geral, o diâmetro aórtico médio foi de $4,8 \pm 0,7$ (intervalo 3,5 a 9) cm e a ExtAA foi de $11,2 \pm 1,3$ (intervalo 7,3 a 15,4) cm. Durante um seguimento médio de 42,0 meses (intervalo: 5 dias a 336 meses), 424 (81,2%) pacientes estiveram livres de EAAs, e 98 (18,8%) pacientes desenvolveram EAAs. Especificamente, 64 (12,2%) pacientes sofreram dissecação aórtica tipo A, 5 (0,9%) pacientes sofreram ruptura, e 31 (5,9%) faleceram devido a AATA (isto é, óbitos por causas aórticas). Um total de 21 (4,0%) mortes poderiam ser atribuídas a outras causas que não aneurisma da aorta (isto é, óbitos por causas não aórticas); dessa forma, a Tabela On-line 1 apresenta a distribuição detalhada das causas de óbito. Como ilustrado nas Figuras 2A e 2B, observou-se uma significativa “guinada à esquerda” no diâmetro aórtico e na distribuição da ExtAA no grupo que teve EAAs em comparação ao grupo livre de EAAs ($p < 0,001$).

Com base em um trabalho anterior do nosso grupo (6), indexamos a ExtAA à altura do paciente [índice extensão/altura (IEA) = ExtAA/altura]. O coeficiente de correlação de Pearson entre altura e ExtAA foi de 0,338 ($p < 0,001$), o que também embasou a indexação. De acordo com os resultados da regressão *spline*, a não linearidade não foi significativa ($p > 0,1$), comprovando-se portanto a linearidade de todas as variáveis principais (diâmetro, IDA, ExtAA, IEA). As taxas anuais médias

de EAAs são apresentadas na Figura 3. Uma ExtAA de ≥ 13 cm esteve associada a uma taxa anual média de EAAs quase cinco vezes maior comparada a uma ExtAA de < 9 cm (Figura 3C). Um IEA de $\geq 7,5$ cm esteve associado a uma taxa anual média de EAAs quase cinco vezes maior comparado a um IEA de $< 5,5$ cm (Figura 3D).

Como esperado, a ExtAA absoluta aumentou gradualmente de 10,81 (intervalo de confiança de 95%: 10,45 a 11,16) cm a 11,48 (intervalo de confiança de 95%: 11,20 a 11,74) cm conforme a idade aumentou de < 50 para ≥ 80 anos (Figura 4). A taxa média estimada de alongamento aórtico foi de 0,18 cm/ano.

A regressão logística multivariada demonstrou que as chances de EAAs eram 12,4 maiores em pacientes com ExtAA ≥ 13 cm comparados àqueles com ExtAA < 9 cm ($p < 0,001$), ajustadas para idade, válvula aórtica bicúspide, histórico familiar, tabagismo, dislipidemia e doença renal crônica. A sobrevida livre de EAAs estimada pela análise de Kaplan-Meier como função da ExtAA é demonstrada na Figura 5A. As taxas de sobrevida livre de EAAs previstas para 5 e 10 anos em pacientes com ExtAA de < 9 ; 9 a 9,9; 10 a 10,9; 11 a 11,9; 12 a 12,9; e ≥ 13 cm foram de 91,6%; 82,6%; 88,6%; 82,0%; 70,1% e 63,6%, respectivamente ($p < 0,001$), e 91,6%; 73,4%; 77,2%; 52,4%; 70,1% e 47,7%, respectivamente ($p < 0,001$). Da mesma forma, a regressão logística multivariada revelou que as chances ajustadas de EAAs foram 9,5 maiores em pacientes com IEA $\geq 7,5$ cm/m comparados àqueles com IEA $< 5,5$ cm ($p < 0,001$). A curva de sobrevida livre de EAAs estratificada pelo IEA é demonstrada na Figura 5B.

Para avaliar o impacto da dissecação na extensão aórtica, identificamos 10 pacientes com TC fortuita antes de dissecação aórtica tipo A em nossa coorte de estudo, com um intervalo de tempo médio de 1,5 anos. Como demonstrado na Figura On-line 1, os diâmetros foram de $4,4 \pm 0,9$ cm e $5,2 \pm 0,9$ cm, antes e depois da dissecação aórtica, respectivamente, com um aumento de 0,8 cm (18%). As ExtAAs foram de $11,1 \pm 1,5$ cm e $11,4 \pm 1,4$ cm antes e depois da dissecação aórtica, respectivamente, com um aumento de 0,3 cm (2,7%). A fim de controlar para tamanho prévio da aorta, tempo entre medições da aorta, idade e sexo, utilizamos a equação proposta em nosso trabalho anterior (12) para recalculer o impacto da dissecação aórtica no diâmetro e na extensão da aorta, com um aumento estimado de 0,63 cm ($p < 0,001$) e 0,05 cm ($p = 0,727$), respectivamente.

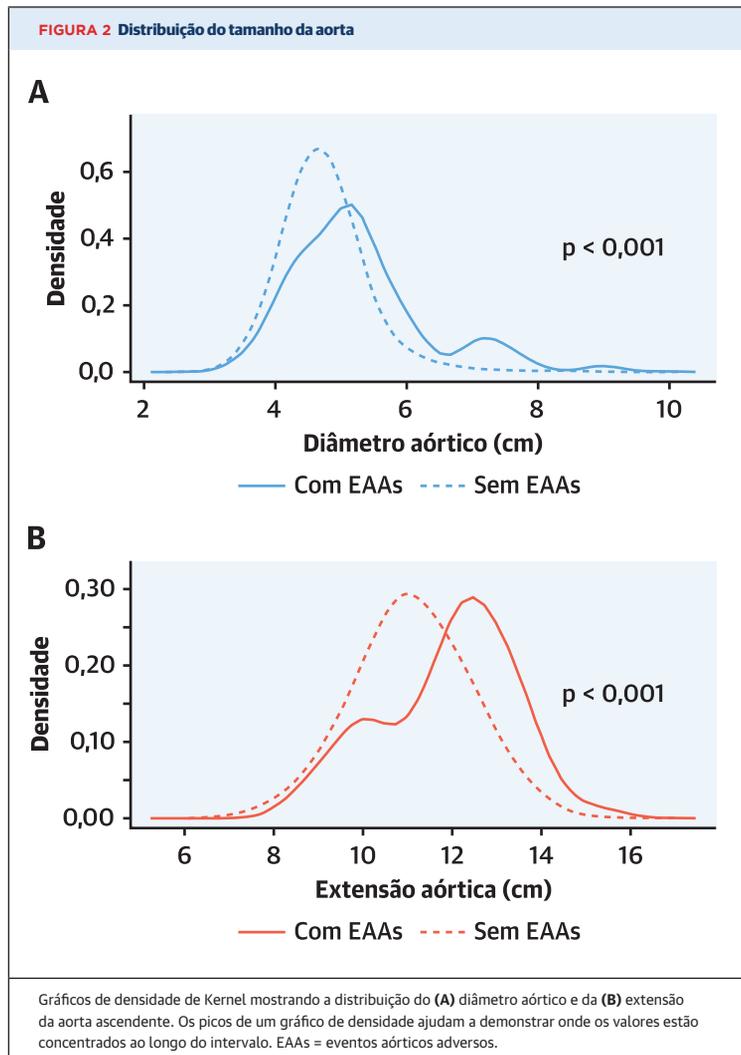
ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO COM BASE NA EXTAA.

Para confirmar um ponto de corte apropriado da ExtAA para predição de risco, dividimos os dados contínuos em pequenos intervalos de 0,5 cm em vez de 1 cm. Foram observados dois “pontos de dobradiças”, nos quais ocorreu um aumento acentuado da probabilidade estimada de

TABELA 1 Características dos pacientes	
Idade, anos	65,8 \pm 13,6
Altura, m	1,74 \pm 0,11
Peso, kg	76,9 \pm 37,8
Masculino	378 (72,4)
Bicúspide	103 (19,7)
Arco bovino	91 (17,4)
SMF	14 (2,7)
Histórico familiar*	
Não	238 (45,6)
Comprovado	113 (21,6)
Provável	19 (3,6)
Possível	41 (7,9)
Desconhecido	111 (21,3)
Histórico de cirurgias cardíacas	59 (11,3)
AAA	20 (3,8)
Hipertensão	181 (34,7)
Tabagismo	
Não fumante	297 (56,9)
Tabagismo corrente	107 (20,5)
Ex-fumante	118 (22,6)
Dislipidemia	142 (27,2)
DPOC	22 (4,2)
Com DM	24 (4,6)
Doença autoimune	7 (1,3)
Coronariopatia	65 (12,5)
AVC	13 (2,5)
DRC	
Não	502 (96,2)
Estágio 1	2 (0,4)
Estágio 2	2 (0,4)
Estágio 3	10 (1,9)
Estágio 4	3 (0,6)
Estágio 5	3 (0,6)
Uso de esteroides	8 (1,5)
Malignidade ativa	27 (5,2)

Os valores são descritos por média \pm DP ou n (%). *Um histórico familiar provável indicou que parente(s) de um paciente faleceram repentinamente e em idade jovem (≤ 50 anos para homens e ≤ 60 anos para mulheres); houve a presença de raio-x do tórax anormal (mediastino alargado); ou a morte foi atribuída a uma possível causa aórtica ou aneurismática por um profissional médico. Um histórico familiar possível indicou que parente(s) de um paciente faleceram repentinamente e em idade jovem, exceto aqueles incluídos na categoria “Provável”, e não há indicação médica clara da possível causa do óbito (por exemplo, infarto do miocárdio). AAA = aneurisma da aorta abdominal; DM = diabetes melito; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DRC = doença renal crônica; SMF = síndrome de Marfan.

EAAs: entre 11,5 a 12,0 cm e 12,5 a 13,0 cm (Figura 6). Vale destacar que uma ExtAA de ≥ 13 cm esteve associado a um aumento de 32 pontos percentuais na probabilidade de EAAs em comparação com uma ExtAA de < 7 cm. Por conseguinte, recomendamos 11 cm como um critério de intervenção conservador (não demasiadamente agressivo) para AATA. Entre a coorte de pacientes com dissecação aórtica, 44 tinham um diâmetro $< 5,5$ cm. Curiosamente, entre esses 44 pacientes, 31 (70,4%) tinham um ExtAA de ≥ 11 cm, demonstrando a importância de complementar a estratificação de risco baseada no diâmetro aórtico com a inclusão da extensão aórtica.

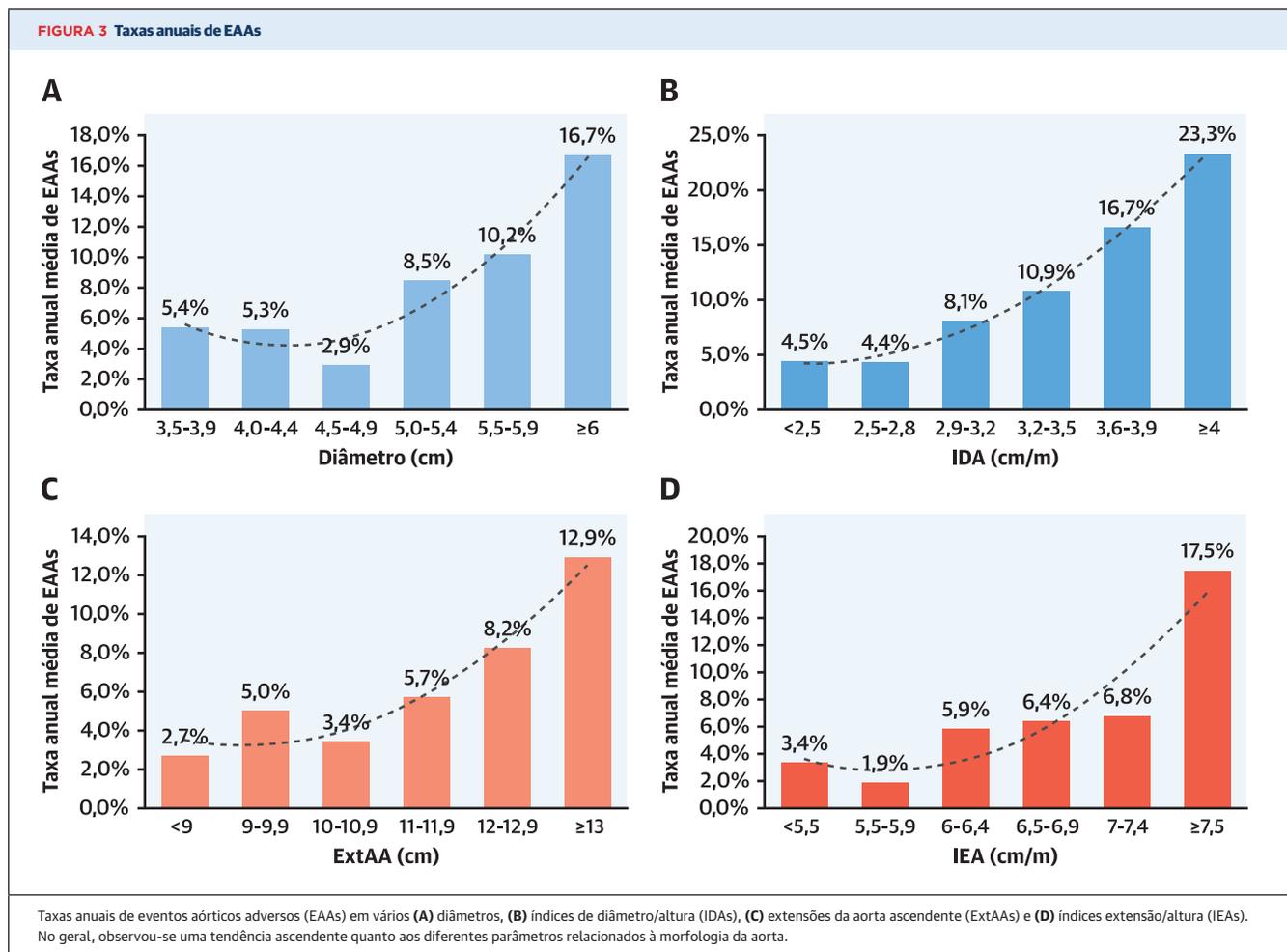


Dada a correlação positiva entre ExtAA e altura, pode não ser “justo” classificar na mesma área de risco pacientes com a mesma ExtAA mas com altura diferente. Portanto, fornecemos um nomograma de estratificação de risco de fácil utilização com base tanto no ExtAA quanto na altura dos pacientes. As extensões aórticas são expressas no eixo horizontal e a altura no eixo vertical, enquanto os valores de IEA estão apresentados dentro das células (Figura On-line 2). IEAs <6,56; 6,57 a 7,67; 7,69 a 8,93 e >8,97 cm/m foram associados a um risco anual médio de EAAs de ~4%; ~7%; ~12% e ~18%, respectivamente.

EFICÁCIA COMPARATIVA DO IDA VS. índice aorta/altura. Em seguida, realizamos a soma aritmética do IDA e do IEA como um novo indicador denominado índice aorta/altura (IAA), a fim de refletir a morfologia da aorta de forma abrangente (isto é, em relação tanto ao diâmetro quanto à extensão). Classificamos a coorte

em dois grupos, com base no IAA [grupo com IAA elevado: IAA ≥ 10 cm/m ($n = 112$); grupo com IAA baixo: IAA <10 cm/m ($n = 410$)]. Houve mais EAAs no grupo com IAA elevado (35,7%, $n = 40$ de 112) do que naquele com IAA baixo (14,1%, $n = 58$ de 410) ($p < 0,001$). Realizamos então uma análise pareada por escore de propensão pareando 379 pacientes. Após o pareamento, não houve diferenças persistentes nas características basais entre os grupos com IAA elevado e baixo (Figura On-line 3). As amostras pareadas também revelaram mais EAAs no grupo com IAA elevado (35,8%, $n = 38$ de 106) do que naquele com IAA baixo (17,5%, $n = 48$ de 273) ($p < 0,003$), dando maior crédito aos resultados prévios. A regressão *spline* comprovou a linearidade do IAA. Como demonstrado na Figura On-line 4, as taxas anuais de EAAs aumentam juntamente com o diâmetro aórtico em geral. Entretanto, as previsões e as expectativas não coincidem em aortas moderadamente dilatadas (4,5 a 5 cm), as quais são atualmente uma importante área cinzenta para diretrizes baseadas no diâmetro. Por outro lado, as taxas anuais de EAAs se elevam com o aumento do IAA, sem quaisquer exceções. Assim, a taxa anual de EAAs para um diâmetro aórtico de >6 cm é 3,1 vezes maior do que aquela observada para diâmetros <4 cm, enquanto a taxa anual de EAAs para um IAA de >12 cm/m é 27,8 maior do que aquela observada em aortas com IAA <8 cm/m. Isso indica que o modelo baseado no IAA tem melhor valor discriminatório do que o modelo baseado no diâmetro em se tratando de distinguir o risco de EAAs. Essa avaliação é corroborada estatisticamente pela AUC para avaliar a capacidade discriminativa do modelo logístico com diâmetro e IAA como as variáveis principais: as AUC para os modelos baseados no diâmetro e no IAA são de 0,783 e 0,810, respectivamente ($p = 0,08$). Além disso, as AUCs para os modelos logísticos baseados no IDA, na ExtAA e no IEA são de 0,782, 0,781 e 0,783, respectivamente.

FERRAMENTAS DE PREDIÇÃO CONVENIENTES BASEADAS NO IAA. Também calculamos outro nomograma combinando o IDA e o IEA para conveniência clínica, com os valores de IAA sendo apresentados dentro das células (Figura 7). IAAs <9,33; 9,38 a 10,81; 10,86 a 12,50; e $\geq 12,57$ cm/m estiveram associados a taxa anual média de risco de EAAs de ~4%; ~7%; ~12% e ~18%, respectivamente. Fornecemos uma calculadora de fácil utilização no Excel (Microsoft Corp., Redmond, Washington, EUA) para facilitar todos os cálculos relativos aos índices IDA, IEA e IAA (Figura On-line 5). O gráfico tridimensional (Figura 8) possibilita a estimativa precisa do risco anual de EAAs com base no IDA e no IEA. Podemos avaliar o risco anual previsto de complicações para um paciente específico vs. a mortalidade esperada



por cirurgia eletiva do centro correspondente para uma melhor tomada de decisão clínica.

NOVOS CÁLCULOS COM ÓBITOS POR CAUSAS AÓRTICAS. Com base em investigações anteriores sobre a história natural do AATA (realizadas por nosso grupo e por outros grupos), a mortalidade por todas as causas foi utilizada como desfecho confiável (6, 13), e isso também foi adotado neste estudo. Entretanto, para melhor consolidar nossos achados, também recalculamos os resultados principais acima com a mortalidade por causas aórticas como desfecho (Figuras On-line 6 a 8) e observamos que nossos resultados e conclusões principais permaneceram bastante estáveis.

DISCUSSÃO

Neste estudo, demonstramos que o alongamento aórtico está associado a um aumento do risco de EAAs, utilizando várias abordagens estatísticas para realizar

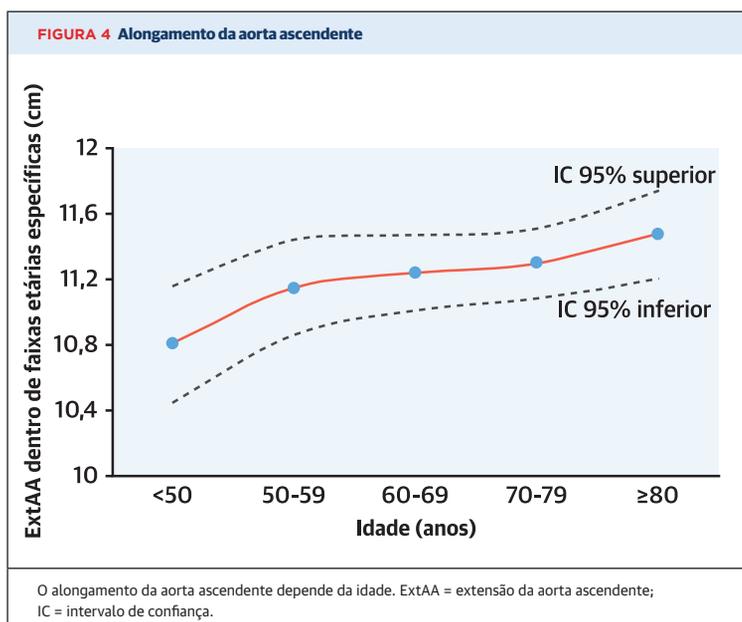
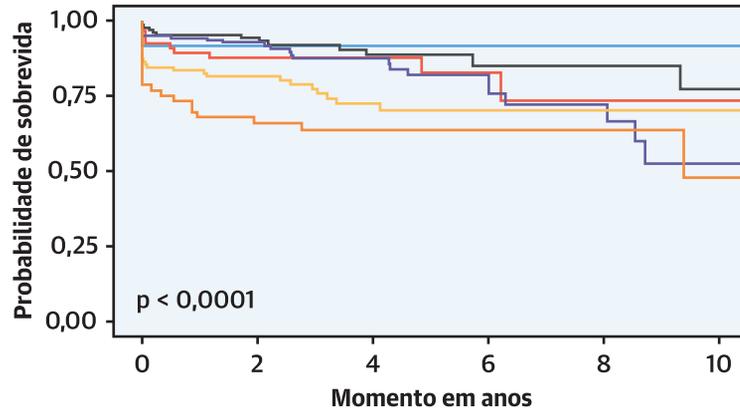


FIGURA 5 Sobrevida livre de EAAs

A **Análise de Kaplan-Meier para sobrevida livre de EAAs de acordo com a ExtAA**

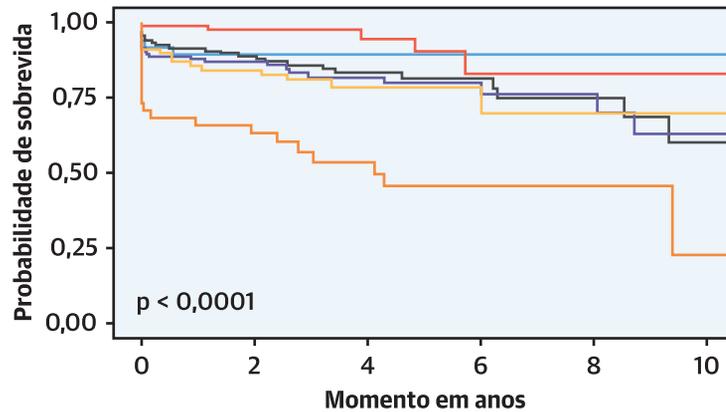


Número de pacientes em risco

<9 cm	24	15	8	6	5	2
9-9,9 cm	66	42	21	10	4	1
10-10,9 cm	127	85	48	22	14	8
11-11,9 cm	140	100	53	26	13	3
12-12,9 cm	109	67	35	11	6	2
≥13 cm	56	36	20	10	6	3

ExtAA — <9 cm — 10-10,9 cm — 12-12,9 cm
— 9-9,9 cm — 11-11,9 cm — ≥13 cm

B **Análise de Kaplan-Meier para sobrevida livre de EAAs de acordo com o IEA**

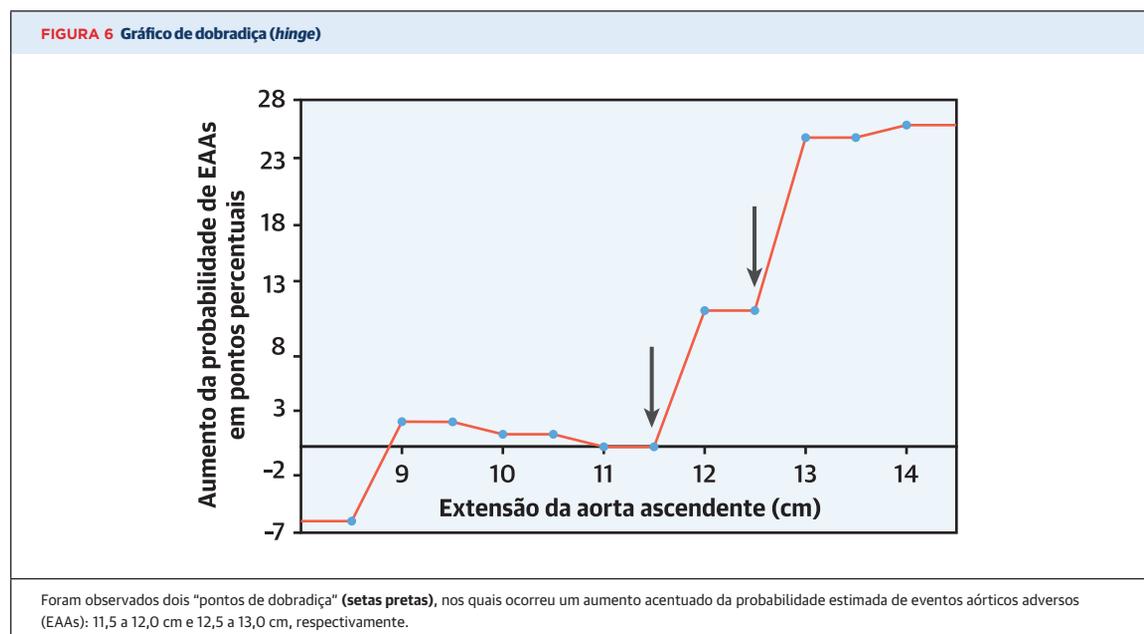


Número de pacientes em risco

<5,5 cm/m	48	29	13	9	7	3
5,5-5,9 cm/m	85	57	31	10	5	2
6,0-6,4 cm/m	147	96	52	28	15	5
6,5-6,9 cm/m	124	82	47	22	12	3
7,0-7,4 cm/m	77	57	28	9	7	5
≥7,5 cm/m	41	24	14	7	2	1

IEA — <5,5 cm/m — 6,0-6,4 cm/m — 7,0-7,4 cm/m
— 5,5-5,9 cm/m — 6,5-6,9 cm/m — ≥7,5 cm/m

Análise de Kaplan-Meier para sobrevida livre de EAAs estratificada por (A) ExtAA e (B) IEA. Abreviaturas conforme a Figura 3.



validações cruzadas. Uma ExtAA de ≥ 13 cm esteve associada a um risco anual médio de EAAs quase cinco vezes maior em comparação a uma ExtAA de < 9 cm (Figura 3C). A regressão logística multivariada demonstrou que as chances ajustadas de EAAs foram 12,4 maiores em pacientes com IEA ≥ 13 cm/m comparados àqueles com IEA < 9 cm ($p < 0,001$). É importante ressaltar que detectamos dois pontos de dobradiça no IAA em que houve aumento acentuado da probabilidade estimada de EAAs (11,5 a 12,0 cm e 12,5 a 13,0 cm) (Figura 6). Portanto, uma ExtAA de 11 cm pode ser considerada um limiar de intervenção para o reparo eletivo do AATA. Esse ponto de corte parece ser um valioso complemento para o diâmetro aórtico. Entre os 44 pacientes com dissecação aórtica $< 5,5$ cm, 31 (70,4%) tinham ExtAA de ≥ 11 cm. Krüger et al. (14) relataram ExtAA de 9,2 cm na população normal, um valor bem abaixo dos 11 cm que propomos como ponto de corte. Também apontaram que 2% da população saudável e 45% dos pacientes com dissecação aórtica tipo A apresentavam ExtAA superior a 12 cm (14). Seus achados estão em consonância com nossos resultados e recomendações.

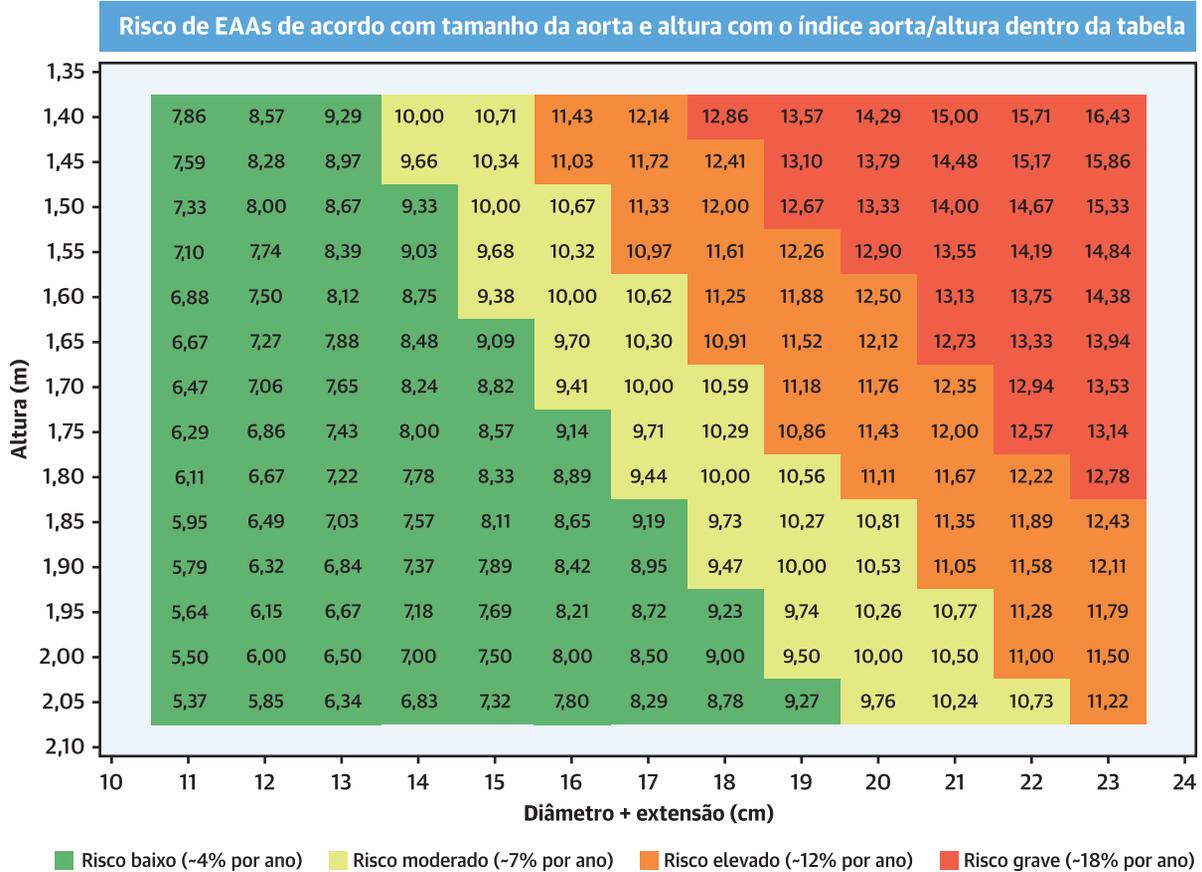
Tanto a altura quanto o tamanho da aorta são influenciados geneticamente; dessa forma, é muito provável que estejam correlacionados, um fato confirmado pelo coeficiente de correlação de Pearson ($r = 0,338$, $p < 0,001$). Portanto, indexamos a ExtAA à altura do paciente e propusemos o conceito do IEA, que demonstrou ser um bom preditor de EAAs (Figuras 3D e 5B). Não indexamos a ExtAA com a área de superfície corporal ou com o índice de massa corporal porque o peso é propenso a flutuações significativas ao longo da

vida adulta, enquanto a altura permanece relativamente constante. Além disso, visto que o alongamento aórtico é dependente da idade, pode ser útil para estudos futuros investigar os pontos de corte para intervenção ajustados para idade (7).

Devido ao fato de que tanto a extensão quanto o diâmetro da aorta são manifestações da morfologia da aorta, somamos o IEA e o IDA para criar um novo parâmetro denominado IAA, na esperança de melhor refletir a morfologia da aorta em duas dimensões. Surpreendentemente, essa simples adição aritmética resultou em uma melhora significativa no valor discriminatório. A análise da característica de operação do receptor revelou uma AUC de 0,810 para o modelo de regressão logística baseado no IAA (Figura On-line 4C), maior do que a AUC de qualquer outro indicador único, incluindo diâmetro, IDA, ExtAA e IEA. Demonstramos que, não importa o quão bom um parâmetro único possa ser, integrar vários indicadores de forma orgânica pode melhorar grandemente a predição de EAAs no AATA. Apresentamos um nomograma de estratificação de risco (Figura 7), uma calculadora no Excel (Figura On-line 5) e um gráfico tridimensional de estimativa de risco anual (Figura 8) incluindo o IAA, que é mais fácil de utilizar, com cores diferentes indicando o risco de EAAs.

Fomos os únicos a mensurar a ExtAA do anel aórtico ao início da artéria inominada (Ilustração Central), em vez de a partir da junção sinotubular. Tradicionalmente, a aorta ascendente é definida como o trecho entre a junção sinotubular e o início da artéria inominada. Entretanto, é difícil discernir a localização exata da junção sinotubular em pacientes com aneurismas envolvendo

FIGURA 7 Nomograma do IAA



Nomograma do índice aorta/altura (IAA) como função do tamanho da aorta (diâmetro + extensão) (eixo x) e altura (eixo y), com o IAA apresentado dentro das células. A tabela tem um sistema de alerta com quatro códigos de cores, com **vermelho** representando o mais grave, seguido de **laranja**, **amarelo** e **verde**. EAAs = eventos aórticos adversos.

tanto a raiz como a porção média da aorta ascendente, o que é frequentemente o caso. Em contrapartida, o anel aórtico e a artéria inominada são marcos anatômicos fáceis de identificar, possibilitando uma medição fácil e padronizada.

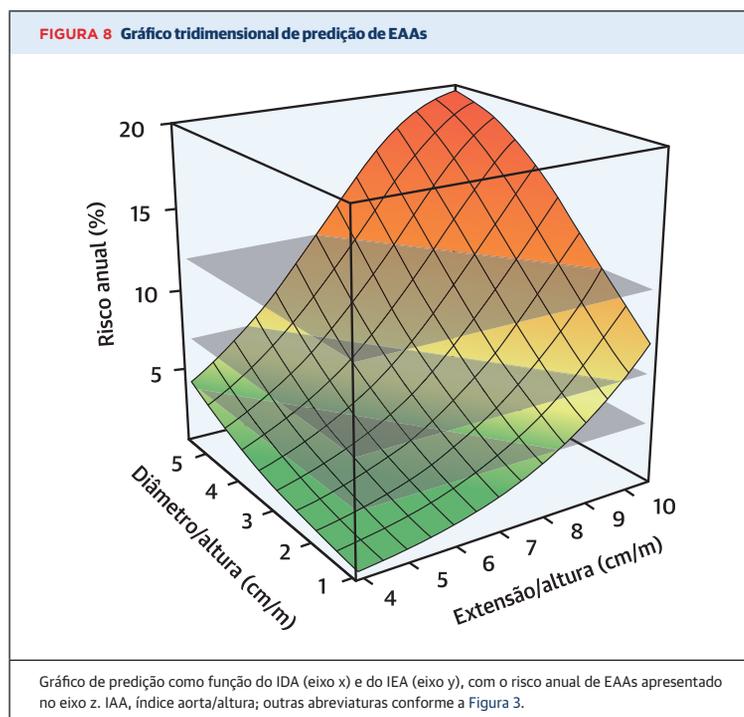
Por que o alongamento aórtico está relacionado a EAAs? Observamos que o alongamento aórtico é dependente da idade (Figura 4), em concordância com outros estudos (15). Foi bem estabelecido que o envelhecimento da aorta é acompanhado pela fratura e quebra das fibras de elastina, levando a uma redução da complacência do vaso (16). O próprio alongamento pode indicar o adelgaçamento da parede da aorta e a fragmentação das fibras de elastina. Sugawara et al. (15) confirmaram que o alongamento aórtico esteve associado a um aumento significativo da velocidade da onda de pulso aórtico ($\beta = 0,5$) e da pressão de pulso braquial/aórtica ($\beta = 0,24$), o que denota uma elevação da rigidez arterial central. Essa rigidez poderia levar a uma redução

da capacidade de recolhimento elástico e a um aumento da tensão da parede (15). Também é provável que a tortuosidade decorrente do alongamento tenha criado um perfil de fluxo assimétrico, resultando em tensão de cisalhamento anormal na parede, predispondo assim o vaso a danos hemodinâmicos. O aumento da tensão na parede poderia ativar caminhos de mecanotransdução, o que tem efeito direto sobre a estrutura e a função das células na parede aórtica. Della Corte et al. (17) demonstraram um padrão regional de apoptose das células do músculo liso vascular na aorta ascendente resultante de tensões mecânicas locais.

O calcanhar de Aquiles dos estudos anteriores sobre a história natural é a significativa e instantânea alteração no diâmetro aórtica induzida pela dissecação (6). Portanto, considerando a medição após a dissecação, visto que o tamanho da aorta antes da dissecação é uma limitação inevitável, devido à raridade da obtenção de medições pré e pós-dissecação. Demonstrou-se que o

diâmetro aórtico aumenta de 16,9% a 31,9% quando ocorre a dissecação (12, 18). Também observamos um aumento de 18% no diâmetro aórtico após dissecação tipo A aguda. Portanto, o ponto de corte do diâmetro obtido em estudos anteriores pode ter sido superestimado, o que sugere uma “guinada à esquerda” do padrão de intervenção. Surpreendentemente, o aumento da ExtAA após a dissecação é de apenas 2,7%, que é semelhante ao de outro estudo (5,4%; $p = 0,09$) realizado por Rylski et al. (18). Considerando tamanho prévio da aorta, intervalo de tempo, idade e sexo, o aumento repentino causado pela dissecação por si só é ainda mais próximo de zero ($p > 0,05$). A relativa estabilidade da ExtAA em relação à dissecação aórtica é benéfica para identificar um limiar de intervenção apropriado “não contaminado” pelo alongamento agudo pós-dissecação. É certo que o tamanho da amostra da extensão aórtica pré a pós-dissecação é de apenas 10 casos, sendo necessária validação adicional.

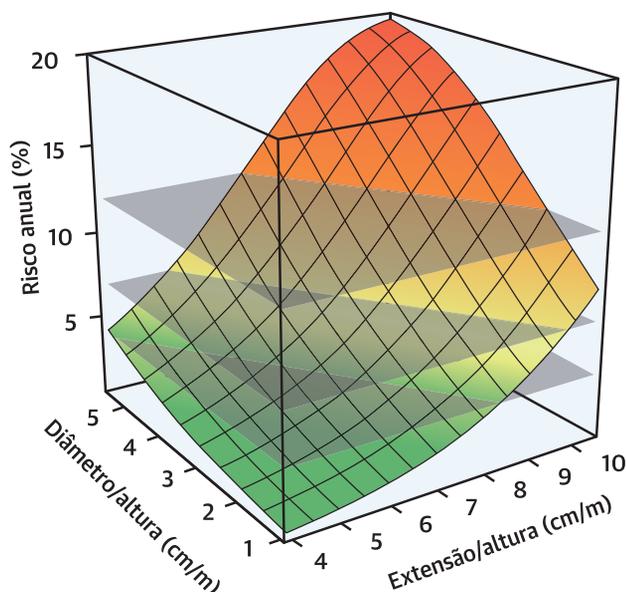
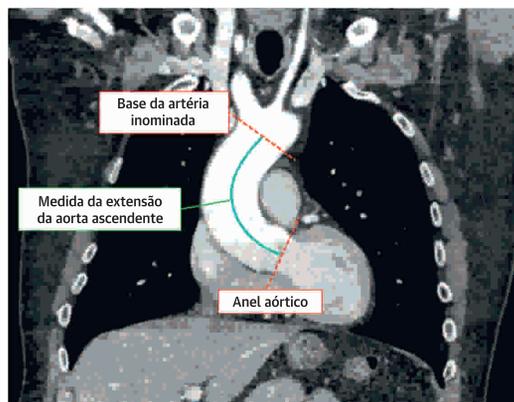
Embora muitas das nossas investigações tenham focado o tamanho da aorta, estamos convictos de que é importante desenvolver e validar parâmetros e critérios não relacionados ao tamanho. O aumento da tensão na parede do vaso e a diminuição da complacência do tecido foram analisados por Martin et al. (19) e foram considerados fatores de risco para complicações aórticas. A tomografia por emissão de pósitrons fornece informações úteis quanto aos aspectos fisiológicos e funcionais da parede aórtica doente. Nchimi et al. (20) realizaram um trabalho pioneiro para determinar se a tomografia por emissão de pósitrons pode fazer a distinção entre aneurismas estáveis e instáveis. Entretanto, o trabalho desses autores se concentrou predominantemente em aneurismas da aorta abdominal. Documentou-se que medições de volume com reconstrução tridimensional são um método confiável para investigar o crescimento do aneurisma da aorta abdominal, evitando os potenciais confundidores das medições do diâmetro, tais como a angulação do plano (21). Na sua recente análise, Trinh et al. (22) sugeriram que a medição do volume da aorta torácica pode ser mais sensível e confiável para detectar o crescimento do que apenas o diâmetro isolado. Em nosso estudo, utilizamos o diâmetro e a extensão como nossas medições. Geometricamente, temos dados semelhantes aos da volumetria, visto que o volume de um tubo é a extensão multiplicada pela área transversal. Vale ressaltar, com cautela, que tanto o diâmetro quanto o volume estão grandemente sujeitos à alteração geométrica resultante da dissecação, limitando o papel dessas medidas como um padrão de intervenção confiável. De acordo com Rylski et al. (18), o volume da aorta ascendente após a dissecação aumenta em 37,9% ($p < 0,001$), comparado ao volume pré-dissecação. Embora, geralmente, apenas as imagens pós-dissecação estejam disponíveis, as medidas tanto do diâmetro quanto do volume não são representativas das



dimensões da aorta pouco antes da ocorrência da dissecação. A extensão aórtica é menos gravemente afetada pela dissecação.

Embora tenhamos usado apenas TC e RM como modalidades de medição no estudo atual, acreditamos que o exame por imagem ideal da aorta torácica deve incluir tanto ecocardiografia transtorácica quanto TC ou RM. Essas são modalidades complementares, não concorrentes (23). Idealmente, a ecocardiografia “vê” a valva aórtica, a raiz aórtica e a porção inferior da aorta ascendente. Entretanto, é necessária a realização de TC ou RM para visualizar a porção superior da aorta ascendente, o arco aórtico e a aorta descendente. Portanto, os dados relativos à extensão sobre os quais nossos cálculos estão baseados devem estar prontamente disponíveis como parte de um exame por imagem completo da aorta.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Em primeiro lugar, a natureza retrospectiva e observacional da investigação pode levar a vieses. Devido ao delineamento do estudo, não pudemos incluir pacientes que faleceram antes da internação hospitalar. Para formar uma coorte homogênea, também excluímos pacientes com úlcera aórtica penetrante ou hematoma intramural, que apresentam maior risco de EAAs. Além disso, como um centro de referência terciário para aorta, provavelmente observamos uma “filtragem” de pacientes considerados muito doentes ou complexos para uma assistência puramente local. Embora os estudos clínicos prospectivos sejam vantajosos, não temos conhecimento de nenhum estudo

ILUSTRAÇÃO CENTRAL A extensão da aorta ascendente pode prever complicações aórticas

Wu, J. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(15):1883-94.

Medição da extensão da aorta ascendente desde o anel aórtico até o início da artéria inominada ao longo da linha central (**esquerda**) e risco anual de eventos aórticos adversos com base na morfologia da aorta (diâmetro e extensão) e altura (**direita**). Na imagem de TC (**esquerda**), as linhas vermelhas demarcam as referências no anel aórtico e na base da artéria inominada; a linha azul indica a extensão aórtica.

clínico prospectivo sobre AATA em que a intervenção cirúrgica tenha sido suspensa até que tenha sido preenchido um critério de dimensão da aorta. A natureza catastrófica da ruptura ou dissecação da aorta torácica teria dificultado uma justificativa para esse tipo de estudo. Em segundo lugar, embora grande para essa doença, o tamanho amostral poderia ter sido ainda maior.

CONCLUSÕES

Este estudo apoia as seguintes recomendações ou conclusões: 1) um alongamento aórtico de 11 cm serve como potencial critério de intervenção para AATA; 2) a extensão aórtica apresenta uma taxa média de crescimento anual de 0,18 cm; 3) o alongamento aórtico é dependente da idade e relativamente imune à dissecação; e 4) o IAA (incluindo tanto a extensão quanto o diâmetro; facilmente discernível por meio de modalidades de imagem modernas) é mais poderoso que o diâmetro isolado na predição de EAAs, com um aumento da AUC. O nomograma e o gráfico tridimensional disponibilizados, de fácil utilização, os quais incorporam tanto o diâmetro quanto a extensão da aorta, possibilitam a aplicação clínica dessa ferramenta de tomada de decisão mais avançada.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Cuntao Yu, Departments of Cardiovascular Surgery, Fuwai Hospital, Peking Union Medical College, Pequim, China, 100037. E-mail: cuntaoyu_fuwai@163.com. OU Dr. John A. Elefteriades, Aortic Institute at Yale-New Haven, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut 06519. E-mail: john.elefteriades@yale.edu. Twitter: @PKU1898, @YaleMed, @JElefteriades, @jinlinhorsy, @MohammadAZafar.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO.

A inclusão da extensão da aorta ascendente, assim como seu diâmetro (razão entre diâmetro + extensão aórticos e altura corporal) é um indicador mais confiável do risco de EAAs do que o diâmetro isolado.

PANORAMA TRANSLACIONAL.

São necessários mais trabalhos para validar o valor preditivo desse índice morfométrico como um guia para estabelecer o momento das intervenções terapêuticas em populações com aneurisma da aorta ascendente maiores e heterogêneas e para investigar os processos fisiopatológicos envolvidos no alongamento aórtico e as relações desses processos com os desfechos clínicos.

REFERÊNCIAS

1. M.A. Coady, J.A. Rizzo, G.L. Hammond, et al. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 113 (1997), pp. 476-491; discussion 489-91.
2. L.F. Hiratzka, G.L. Bakris, J.A. Beckman, et al. 2010 ACCF/AHA or AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*, 55 (2010), pp. e27-e129.
3. R. Erbel, V. Aboyans, C. Boileau, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult * The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 35 (2014), pp. 2873-2926.
4. L.A. Pape, T.T. Tsai, E.M. Isselbacher, et al. Aortic diameter \geq 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*, 116 (2007), pp. 1120-1127.
5. V. Paruchuri, K.F. Salhab, G. Kuzmik, et al. Aortic size distribution in the general population: explaining the size paradox in aortic dissection. *Cardiology*, 131 (2015), pp. 265-272.
6. M.A. Zafar, Y. Li, J.A. Rizzo, et al. Height alone, rather than body surface area, suffices for risk estimation in ascending aortic aneurysm. *J Thorac Cardiovascular Surg*, 155 (2018), pp. 1938-1950.
7. B.P. Adriaans, S. Heuts, S. Gerretsen, et al. Aortic elongation part I: the normal aortic ageing process. *Heart*, 104 (2018), pp. 1772-1777.
8. T. Krüger, O. Forkavets, K. Veseli, et al. Ascending aortic elongation and the risk of dissection. *Eur J Cardio-Thorac*, 50 (2016), pp. 241-247.
9. S. Heuts, B.P. Adriaans, S. Gerretsen, et al. Aortic elongation part II: the risk of acute type A aortic dissection. *Heart*, 104 (2018), pp. 1778-1782.
10. F.A. Lederle, G.R. Johnson, S.E. Wilson, et al. Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. *JAMA*, 287 (2002), pp. 2968-2972.
11. J.A. Rizzo, M.A. Coady, J.A. Elefteriades. Procedures for estimating growth rates in thoracic aortic aneurysms. *J Clin Epidemiol*, 51 (1998), pp. 747-754.
12. A.M. Mansour, S. Peterss, M.A. Zafar, et al. Prevention of Aortic Dissection Suggests a Diameter Shift to a Lower Aortic Size Threshold for Intervention. *Cardiology*, 139 (2018), pp. 139-146.
13. S. Demertzis, S. Grego. Predictability of acute aortic dissection. A dream come true? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 157 (2019), p. e324.
14. T. Krüger, A. Oikonomou, D. Schibilsky, et al. Aortic elongation and the risk for dissection: the Tübingen Aortic Pathoanatomy (TAIPAN) project†. *Eur J Cardiothorac Sug*, 51 (2017), pp. 1119-1126.
15. J. Sugawara, K. Hayashi, T. Yokoi, H. Tanaka. Age-associated elongation of the ascending aorta in adults. *J Am Coll Cardiol Img*, 1 (2008), pp. 739-748.
16. A. Tsamis, J.T. Krawiec, D.A. Vorp. Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review. *J R Soc Interface*, 10 (2013), p. 20121004.
17. A. Della Corte, C. Quarto, C. Bancone, et al. Spatiotemporal patterns of smooth muscle cell changes in ascending aortic dilatation with bicuspid and tricuspid aortic valve stenosis: focus on cell-matrix signalling. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 135 (2008), pp. 8-18. e1-2.
18. B. Rylski, P. Blanke, F. Beyersdorf, et al. How does the ascending aorta geometry change when it dissects? *J Am Coll Cardiol*, 63 (2014), pp. 1311-1319.
19. C. Martin, W. Sun, T. Pham, J. Elefteriades. Predictive biomechanical analysis of ascending aortic aneurysm rupture potential. *Acta Biomater*, 9 (2013), pp. 9392-9400.
20. A. Nchimi, J.P. Cheramy-Bien, T.C. Gasser, et al. Multifactorial relationship between 18F-fluorodeoxy-glucose positron emission tomography signaling and biomechanical properties in unruptured aortic aneurysms. *Circ Cardiovasc Imaging*, 7 (2014), pp. 82-91.
21. N. Kontopodis, S. Lioudaki, D. Pantidis, G. Papadopoulos, E. Georgakarakos, C.V. Ioannou. Advances in determining abdominal aortic aneurysm size and growth. *World J Radiol*, 8 (2016), pp. 148-158.
22. B. Trinh, I. Dubin, O. Rahman, et al. Aortic volumetry at contrast-enhanced magnetic resonance angiography: feasibility as a sensitive method for monitoring bicuspid aortic valve aortopathy. *Invest Radiol*, 52 (2017), pp. 216-222.
23. J.A. Elefteriades, E.A. Farkas. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. *J Am Coll Cardiol*, 55 (2010), pp. 841-857.

PALAVRAS-CHAVE eventos aórticos adversos, aneurisma aórtico, dimensões da aorta, alongamento aórtico, história natural, aneurisma da aorta torácica

APÊNDICE Para acesso a seção de Métodos expandida, tabela e figuras adicionais, confira a versão *on-line* deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL



A avaliação da extensão da aorta ascendente teria a mesma importância que o seu diâmetro na indicação de cirurgia profilática para a correção do aneurisma desse segmento da aorta?

Ricardo Ribeiro Dias, MD, PHD*

A importância do reconhecimento do melhor momento para a indicação cirúrgica preventiva nas doenças da aorta ascendente assintomática, a fim de se evitar suas complicações fatais (ruptura, dissecação ou morte) é fundamental no manuseio dos pacientes portadores de doença nesse segmento da aorta.

As recomendações estão há muito definidas nas diretrizes internacionais [1,2] e são regularmente norteadoras das condutas seguidas no nosso meio.

Valorizam principalmente o diâmetro do aneurisma no momento do diagnóstico, sua evolução durante o seguimento, assim como levam também em consideração a existência de doenças genéticas, apresentação familiar, se a valva aórtica é bivalvulada e história familiar positiva para complicação letal na indicação mais precoce da intervenção.

Porém é sabido também que pacientes com aneurismas de diâmetros menores que as medidas habitualmente reconhecidas para o tratamento cirúrgico apresentam complicações. E para preveni-las, dispomos de poucas ferramentas.

No nosso meio, mostrou-se que no Estado de São Paulo (Estado com mais recursos do Brasil e com mais de 45 milhões de habitantes), em período observacional de 10 anos, as doenças da aorta, em comparação com as doenças oncológicas, só mataram menos que o câncer que mais matou os homens (próstata) e o que mais matou as mulheres (mama). Foram 9.465 óbitos e desses, o diagnóstico da causa do óbito foi feito no Instituto Médico Legal (serviço de necrópsia) em 86,3% das

vezes. No mesmo período foram 6.109 internações com somente 3.572 operações (menos de 60% dos pacientes internados foram operados). Ou seja, observa-se muita dificuldade de identificar os pacientes com essa doença silenciosa, de tratá-los preventivamente e por vezes, quando identificados, de reconhecer qual a melhor estratégia de tratamento e dificuldade de encaminhamento para Centros capazes de oferecer o tratamento com bons resultados [3].

Reconhecendo essas limitações e imaginando que sejam limitações compartilhadas com os países de língua portuguesa, vislumbra-se neste trabalho do Prof. Elefteriades, da Universidade de Yale, mais uma importante ferramenta na identificação de quando tratar esses pacientes.

Este grupo há muito estuda a história natural dos pacientes portadores de aneurisma da aorta ascendente, ditando o momento ideal das intervenções sobre esse segmento da aorta. Fizeram inúmeras investigações relacionando diâmetro com medidas antropométricas e mostraram que a indexação com a altura pode ser mais fidedigna que com a superfície corpórea, uma vez que diferentemente do peso, não varia durante a vida [4].

Recentemente propuseram e validaram algoritmo simples para a condução desses pacientes portadores de aneurisma da aorta ascendente, levando em conta diâmetro e sintomas para a indicação cirúrgica e demonstraram o benefício dessa indicação mais precoce de intervenção, com menos mortes e complicações letais [5].

Agora vem nos sugerir e demonstrar a importância de levarmos em consideração além do diâmetro, a extensão da aorta ascendente no momento da sua avaliação (do anel aórtico ao início do tronco braquiocefálico). Demonstram a importância de se levar em conta para a indicação da cirurgia, a relação do diâmetro da aorta, com a extensão da aorta ascendente e a altura do paciente na avaliação de risco de complicação letal e oferecer mais uma ferramenta para ajudar na indicação profilática da intervenção cirúrgica nos aneurismas da aorta ascendente.

REFERÊNCIAS

1. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *Circulation* 2010; 121:e266-e369
2. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J* 2014; 35:2873-926.
3. Dias RR, Mejia AO, Fernandes F, et al. Mortality impact of thoracic aortic disease in São Paulo State from 1998 to 2007. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101(6):528-35.
4. Zafar MA, Li Y, Rizzo JÁ, et al. Height alone, rather than body surface area, suffices for risk estimation in ascending aortic aneurysm. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2018;155:1938-50.
5. Saeyeldin A, Zafar MA, Li Y, et al. Decision-making algorithm for ascending aortic aneurysm: Effectiveness in clinical application? *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2019;157:1733-45.

ARTIGO ORIGINAL

Terapia guiada por angiografia computadorizada das artérias coronárias melhora os desfechos em pacientes com dor torácica estável



Philip D. Adamson, MD, PHD,^{ab} Michelle C. Williams, MD, PHD,^{ac} Marc R. Dweck, MD, PHD,^{ac} Nicholas L. Mills, MD, PHD,^{ac} Nicholas A. Boon, MD,^a Marwa Daghmagh, MD,^{ac} Rong Bing, MD,^{ac} Alastair J. Moss, MD,^{ac} Kenneth Mangion, MD, PHD,^d Marcus Flather, MD, PHD,^e John Forbes, PHD,^f Amanda Hunter, MD,^{ac} John Norrie, PHD,^g Anoop S.V. Shah, MD, PHD,^{ac} Adam D. Timmis, MD, PHD,^h Edwin J.R. van Beek, MD, PHD,^c Amir A. Ahmadi, MD,^{ij} Jonathon Leipsic, MD,^j Jagat Narula, MD, PHD,ⁱ David E. Newby, MD, DSC,^{ac} Giles Roditi, MD, PHD,^d David A. McAllister, MD, MPH,^{k,*} Colin Berry, MD, PHD,^{d,*} em nome dos Investigadores do estudo clínico SCOT-HEART

RESUMO

CONTEXTO No ensaio clínico SCOT-HEART (*Scottish Computed Tomography of the HEART Trial*), que avaliou pacientes com dor torácica estável, o uso de angiogramografia computadorizada das artérias coronárias (ATAC) reduziu a taxa de mortalidade por coronariopatia ou infarto do miocárdio não fatal (desfecho primário).

OBJETIVOS Este estudo buscou avaliar a consistência e os mecanismos da redução nesse desfecho em 5 anos.

MÉTODOS Neste ensaio clínico aberto, 4.146 participantes foram randomizados para tratamento padrão apenas ou para tratamento padrão e ATAC. Este estudo explorou o desfecho primário por sintomas, diagnóstico, revascularizações coronárias e terapias preventivas.

RESULTADOS As reduções nos eventos foram consistentes nas categorias de sintomas e de riscos ($p = \text{NS}$ para interações). Em pacientes que não foram diagnosticados com angina devida a coronariopatia, a ATAC esteve associada a uma menor taxa de incidência do desfecho primário [0,23; intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,13 a 0,35 vs. 0,59; IC 95%: 0,42 a 0,80 por 100 pacientes-ano; $p < 0,001$]. Naqueles submetidos a ATAC, os índices de revascularização coronária foram maiores no primeiro ano [razão de risco (RR): 1,21; IC 95%: 1,01 a 1,46; $p = 0,042$], mas menores para além de 1 ano (RR: 0,59; IC 95%: 0,38 a 0,90; $p = 0,015$). Pacientes alocados para a ATAC apresentaram maiores índices de terapias preventivas ao longo do seguimento ($p < 0,001$ para todos), com maiores índices sendo observados naqueles com doença arterial coronária (DAC) definida por tomografia computadorizada. Estudos de modelagem demonstraram a plausibilidade do tamanho do efeito observado.

CONCLUSÕES O efeito benéfico da ATAC nos desfechos é consistente entre os subgrupos, com mecanismos subjacentes plausíveis. A ATAC melhora os desfechos da coronariopatia ao possibilitar um melhor direcionamento dos tratamentos preventivos para indivíduos com DAC. (*Scottish Computed Tomography of the HEART Trial* [SCOT-HEART]; NCT01149590) (J Am Coll Cardiol 2019;74:2058-70) © 2019 Os autores. Publicado por Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation. Este artigo é de acesso aberto sob a licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aBritish Heart Foundation Centre for Cardiovascular Science, University of Edinburgh, Edinburgo, Reino Unido; ^bChristchurch Heart Institute, University of Otago, Christchurch, Nova Zelândia; ^cEdinburgh Imaging, Queen's Medical Research Institute University of Edinburgh, Edinburgo, Reino Unido; ^dInstitute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido; ^eNorwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, Reino Unido; ^fHealth Research Institute, University of Limerick, Limerick, Irlanda; ^gEdinburgh Clinical Trials Unit, University of Edinburgh, Edinburgo, Reino Unido; ^hWilliam Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, Londres, Reino Unido; ⁱIchan School of Medicine and Mount Sinai Hospital, Mount Sinai Heart, Nova Iorque, Nova Iorque, EUA; ^jSt. Paul's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canadá; e ^kInstitute of Health and Wellbeing, University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido. Os Drs. McAllister and Berry contribuíram igualmente para este artigo. O Chief Scientist Office do Governo Escocês (subsídio CZH/4/588) financiou o ensaio, com subsídios complementares da British Heart Foundation (subsídio CH/09/002), da Edinburgh and Lothian's Health Foundation Trust, e do Heart Diseases Research Fund. O Royal Bank of Scotland apoiou o fornecimento da tomografia computadorizada multicamadas para a NHS Lothian e a University of Edinburgh. O Edinburgh Imaging (Edinburgo), a Clinical Research Facility Glasgow e a Clinical Research Facility Tayside são financiados pelo National Health Service Research Scotland (NRS). O Dr. Adamson é financiado pela Heart Foundation of New Zealand Senior Fellowship (#1944). A Dra. Williams é financiada pelo

Angiotomografia computadorizada das artérias coronárias (ATAC) apresenta alta sensibilidade e especificidade para a detecção de doença arterial coronariana (DAC) (1, 2). Isso levou à avaliação da ATAC como teste diagnóstico para DAC em pacientes com dor torácica estável. Os benefícios de curto prazo da ATAC nessa população incluíram maior certeza diagnóstica, menores índices de artérias coronárias normais no momento da angiografia coronária invasiva, e melhor direcionamento das terapias sintomáticas e preventivas (3, 4). Ensaios clínicos de grande porte também sugeriram uma redução no número de eventos relacionados a coronariopatias no curto prazo (4, 5). No estudo SCOT-HEART (*Scottish COmputed Tomography of the HEART Trial*/Ensaio Clínico Escocês de Tomografia Computadorizada do Coração), relatamos recentemente os efeitos da ATAC em desfechos predeterminados após 5 anos, incluindo investigações, tratamentos e eventos clínicos (6). Demonstramos que uma estratégia inicial com ATAC esteve associada a uma redução de 41% no risco relativo de morte por coronariopatias ou infarto do miocárdio não fatal em 5 anos. Essa grande redução nos eventos levantou questões sobre os mecanismos do benefício, o potencial de viés e a plausibilidade do tamanho do efeito.

Apresentamos aqui uma análise mais aprofundada dos dados obtidos em 5 anos do estudo clínico SCOT-HEART para avaliar a robustez das reduções de eventos observadas com a ATAC em relação aos subgrupos de participantes e a alterações em tratamentos procedimentais e farmacológicos. Ao reunir esses efeitos díspares, quisemos determinar a atribuição geral dos benefícios em relação ao desfecho primário e ao tamanho do efeito da intervenção do estudo.

MÉTODOS

A população do estudo e o delineamento do ensaio clínico foram relatados anteriormente (4, 5, 7). Resumidamente, pacientes adultos com idade ≤ 75 anos atendidos no ambulatório de cardiologia com dor torácica estável foram convidados a participar do ensaio clínico em 12 centros de cardiologia em toda a Escócia entre 2010 e 2014. Eles foram randomizados na proporção 1:1 para tratamento padrão isolado ou para tratamento padrão

associado a ATAC. Alterações no diagnóstico, nas investigações e nos tratamentos orientadas pelo médico responsável foram documentadas aos 6 meses, e alterações em investigações, tratamentos e desfechos clínicos ao longo de 5 anos foram obtidas de dados de saúde nacionais coletados rotineiramente por meio do *National Health Service (NHS) Scotland*.

SINTOMAS. Participantes sem histórico prévio de coronariopatia representaram 91% da população do estudo e foram categorizados entre aqueles com dor torácica não anginosa e eletrocardiograma de 12 derivações normal (dor torácica não anginosa) e aqueles com dor torácica típica ou atípica, ou com dor torácica não anginosa e eletrocardiograma anormal (possível angina), de acordo com as diretrizes do *National Institute for Health and Care Excellence* (7, 8).

RISCO CARDIOVASCULAR EM 10 ANOS. O risco cardiovascular dos participantes em 10 anos foi determinado pelo escore ASSIGN. Esse escore é baseado em fatores de risco cardiovasculares tradicionais mas também incorpora outros marcadores de risco, incluindo privação social e histórico familiar de doença cardiovascular, e foi calibrado para a população escocesa (9). Para evitar potencial viés, alterações no diagnóstico, nas investigações e nos tratamentos foram documentadas após serem realizadas utilizando o resultado da ATAC (tratamento padrão associado a ATAC) ou o escore ASSIGN (tratamento padrão) (10).

REVASCULARIZAÇÃO CORONÁRIA. Os procedimentos de revascularização coronária (intervenção coronária percutânea e cirurgia de revascularização miocárdica com enxerto) foram identificados a partir de episódios durante internações e atendimentos de menos de 1 dia, e a carga da coronariopatia foi quantificada utilizando a revisão centralizada de angiogramas coronários individuais cegada para a intervenção alocada (3, 4, 6).

TERAPIAS PREVENTIVAS. O banco de dados dos medicamentos prescritos para a comunidade nacional da Escócia, organizado pelo Setor de Informação e Estatística do NHS Scotland, mantém um registro de-

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ATAC = angiografia computadorizada das artérias coronárias

HR = hazard ratio (razão de risco)

IC = intervalo de confiança

NHS = National Health Service (serviço nacional de saúde do Reino Unido)

subsídio FS/11/014 da British Heart Foundation e pelo subsídio PCL/17/04 do Chief Scientist Office do Scottish Government Health and Social Care Directorates. O Dr. Dweck é financiado pelo subsídio FS/14/78/31020 da British Heart Foundation. O Dr. Mills é financiado pelo subsídio FS/16/14/32023 da British Heart Foundation. O Dr. van Beek é financiado pela Scottish Imaging Network—A Platform of Scientific Excellence; recebeu apoio de pesquisa da Siemens; recebeu honorários e pagamentos por consultoria da Toshiba Medical Systems; e é fundador e dono da QCTIS Ltd. O Dr. Leipsic é vinculado aos laboratórios centrais das instituições Edwards Lifesciences, Medtronic, Abbott, and Neovasc; recebeu honorários de consultoria da Circle Cardiovascular Imaging e da HeartFlow; e possui *stock options* das empresas Circle Cardiovascular Imaging e HeartFlow. O Dr. Newby é financiado pelos subsídios CH/09/002, RG/16/10/32375 e RE/18/5/34216 da British Heart Foundation; e recebeu honorários e pagamentos por consultoria da Toshiba Medical Systems. O Dr. Roditi recebeu honorários e pagamentos por consultoria da Toshiba Medical Systems; e recebeu honorários das empresas Bracco, Bayer-Schering, GE Healthcare e Guerbet. O Dr. McAllister é financiado por uma Intermediate Clinical Fellowship e pela Beit Fellowship do Wellcome Trust (201492/Z/16/Z). O Dr. Berry é financiado pelo subsídio RE/13/5/30177 da British Heart Foundation; e é citado em acordos institucionais de pesquisa e/ou consultoria entre a University of Glasgow e as empresas Abbot Vascular, AstraZeneca, Corovantis, Corstem, GlaxoSmithKline, HeartFlow, Menarini, Neosoft, Novartis, Opsens, Philips e Siemens Healthcare. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas. Ron Blankstein, MD, atuou como editor associado convidado neste artigo.

Manuscrito recebido em 16 de abril de 2019; manuscrito revisado recebido em 23 de julho de 2019, aceito em 28 de julho de 2019.

TABELA 1 Características basais dos participantes do estudo clínico

	Todos os participantes (n = 4.146, 100%)	Tratamento padrão + ATAC (n = 2.073, 50%)	Tratamento padrão (n = 2.073, 50%)
Sexo masculino	2.325 (56)	1.162 (56)	1.163 (56)
Idade, anos	57 ± 10	57 ± 10	57 ± 10
Grupo de dor no peito			
Dor no peito não anginosa	1.447 (35)	712 (34)	735 (35)
Possível angina	2.323 (56)	1.174 (57)	1.149 (56)
Coronariopatia prévia	372 (9)	186 (9)	186 (9)
Fatores de risco			
Tabagismo	2.185 (53)	1.095 (53)	1.090 (53)
Hipertensão	1.395 (34)	712 (34)	683 (33)
Diabetes melito	444 (11)	223 (11)	221 (11)
Hipercolesterolemia	2.176 (53)	1.099 (53)	1.077 (52)
Histórico familiar de coronariopatia	1.716 (41)	887 (43)	829 (40)
Terapia basal			
Agente antiplaquetário	1.993 (48)	1.009 (49)	984 (48)
Estatina	1.786 (43)	902 (44)	884 (43)
Risco de coronariopatia previsto para 10 anos, %	17 ± 12	18 ± 11	17 ± 12

Os valores são descritos por n (%) ou média ± DP.
ATAC = angiotomografia computadorizada das artérias coronárias.

talhado de todas as prescrições do NHS distribuídas na comunidade, que estão vinculadas aos identificadores individuais do paciente (3, 4, 6). Todas as prescrições são distribuídas para farmácias comunitárias, médicos distribuidores, e um pequeno número de fornecedores especialistas.

SEGUIMENTO CLÍNICO. Os dados clínicos e de mortalidade foram obtidos do Setor de Informação e Estatística e pelo Serviço eletrônico de Pesquisa de Dados e Inovação do NHS Scotland e abrangeram o período até 31 de março de 2018. A fim de considerar atrasos no preenchimento dos dados (6 a 8 semanas), os desfechos foram determinados até 31 de janeiro de 2018. Análises anteriores demonstraram uma correlação excelente (>95%) entre eventos clínicos identificados por meio dos registros de saúde escoceses e os eventos clínicos registrados e avaliados como parte de um ensaio clínico regulado (11). Isso foi aplicado de forma bem-sucedida em outros contextos (12, 13) e para seguimento de maior duração em ensaios clínicos (14).

TABELA 2 Achados da ATAC de acordo com a classificação diagnóstica conforme definição da Diretriz do NICE para avaliação da dor torácica

Classificação diagnóstica	Resultado da ATAC		
	Normal	Não obstrutiva	Obstrutiva
Não anginosa (n = 591)	296 (50,1)	239 (40,4)	56 (9,5)
Possível angina (n = 1.028)	340 (33,1)	385 (37,5)	303 (29,5)
Coronariopatia prévia (n = 162)	13 (8,0)	56 (34,6)	93 (57,4)

Os valores são expressos como n (%) e incluem apenas os indivíduos com resultados da ATAC diagnóstica disponíveis.
NICE = National Institute of Health and Care Excellence; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. Esta é uma análise *post hoc* do estudo SCOT-HEART. Os desfechos clínicos foram analisados utilizando a regressão de Cox, ajustados para variáveis centrais e minimizadoras, com a construção de curvas de eventos cumulativos. Realizamos uma análise de referência aos 12 meses, considerando que alterações guiadas pela ATAC na angiografia coronária invasiva e na revascularização coronária devem ter sido concluídas nesse período. Os dados são apresentados como média ± DP, mediana (amplitude interquartil), e *hazard ratio* (HR) ou razão de chances [intervalo de confiança (IC) de 95%], conforme apropriado. Não foi realizada correção para multiplicidade ao testar desfechos secundários ou outros desfechos.

Como o estudo SCOT-HEART randomizou a aplicação da ATAC como uma intervenção diagnóstica, não foi possível determinar definitivamente o caminho que medeia os efeitos do tratamento demonstrados. Para explorar a plausibilidade do efeito do tratamento, realizamos um estudo de modelagem com o objetivo de estimular o desfecho médio para pacientes do grupo da ATAC em um cenário contrafactual em que o manejo dos pacientes do grupo da ATAC foi o mesmo que aquele observado no grupo do tratamento padrão. O conjunto completo de hipóteses está descrito no Apêndice On-line. Entretanto, queremos destacar que incluímos no modelo um cenário em que os pacientes de maior risco (mais apropriados) eram aqueles que receberam terapias preventivas adicionais como resultado da intervenção com ATAC, dado que isso seria a consequência de um aumento da precisão diagnóstica. Considerando a diferença observada entre os braços do estudo clínico que utilizaram as terapias preventivas, isso representa a melhor das hipóteses.

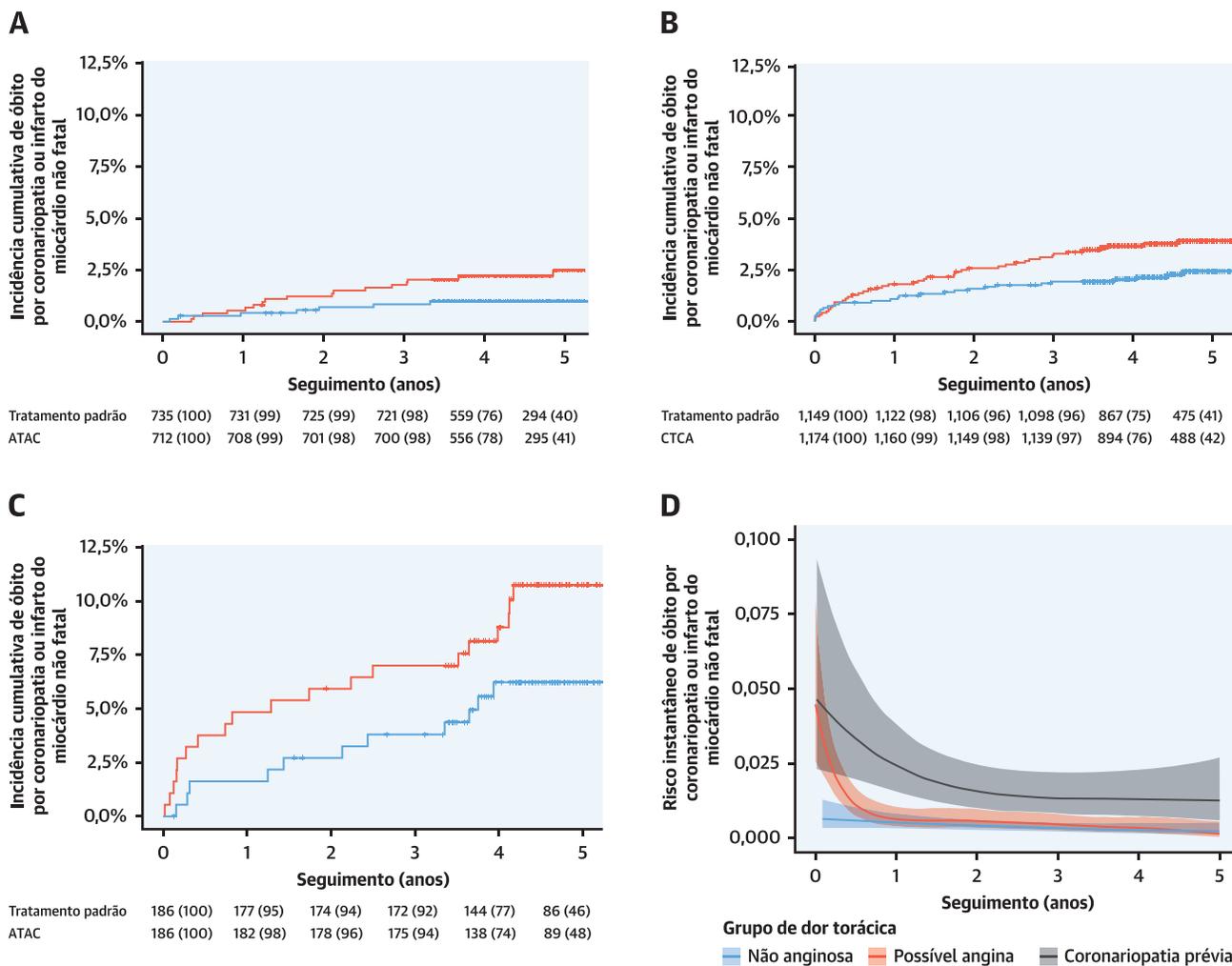
Adotou-se o nível de significância estatística de $p < 0,05$ bilateral. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa R versão 3.5.0 (R Foundation, Viena, Áustria).

RESULTADOS

Randomizamos 4.146 pacientes com dor torácica estável em 12 centros de cardiologia na Escócia para o tratamento padrão isolado (n = 2.073) ou tratamento padrão associado a ATAC (n = 2.073). Os participantes eram de meia-idade, apresentavam uma alta prevalência de fatores de risco cardiovasculares, e havia um ligeiro predomínio de homens (Tabela 1).

SINTOMAS E CORONARIOPATIA PRÉVIA. Dos 4.146 participantes do estudo, havia 1.447 pacientes com dor torácica não anginosa e eletrocardiograma em repouso normal, 2.323 com possível angina, e 372 com coronariopatia prévia. Quatro pacientes foram excluídos devido a descrições incompletas dos sintomas. Foi iden-

FIGURA 1 Incidência cumulativa de óbito por coronariopatia ou IM não fatal

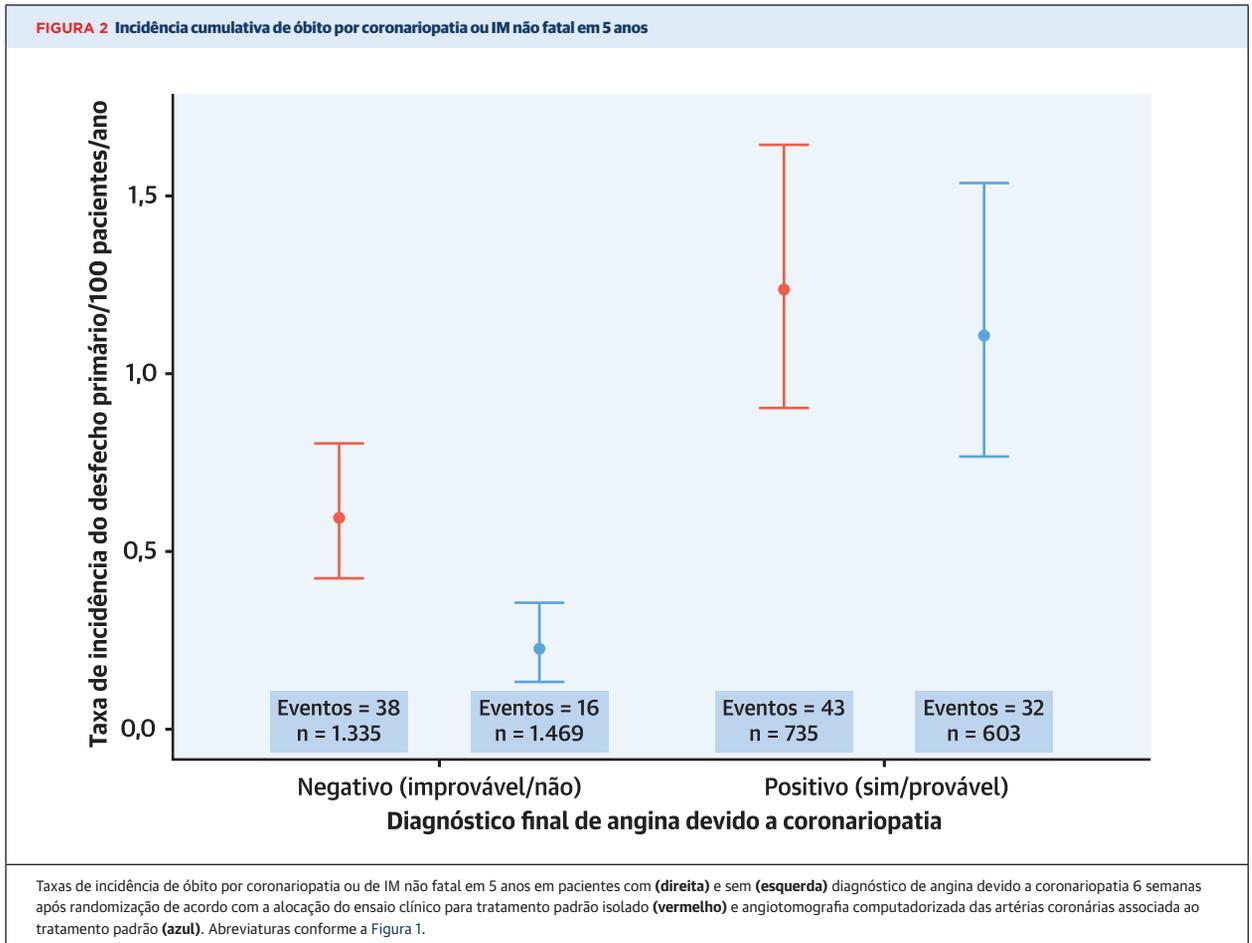


Curvas de incidência cumulativa para óbito por coronariopatia ou infarto do miocárdio (IM) não fatal em (A) pacientes com dor torácica não anginosa, (B) pacientes com possível angina, e (C) pacientes com coronariopatia prévia, alocados para tratamento padrão isolado (vermelho) e angiogramia computadorizada das artérias coronárias (ATAC) associada a tratamento padrão (azul). (D) Riscos instantâneos ao longo do tempo para cada um dos três grupos de dor torácica. Pacientes do grupo não anginoso (azul) apresentam baixo risco para o desfecho primário, que é constante ao longo do tempo. Pacientes no grupo com coronariopatia prévia (cinza) apresentam o maior risco, mas a magnitude do risco é maior durante os primeiros 2 anos. Pacientes no grupo com possível angina (vermelho) apresentam o maior risco inicial, mas esse risco diminui rapidamente ao longo dos primeiros 6 a 12 meses.

tificada doença obstrutiva ou não obstrutiva na ATAC em 49,9% dos indivíduos com dor torácica não anginosa e em 66,9% daqueles com possível angina (Tabela 2). Os três grupos obtiveram benefícios relativos semelhantes com a ATAC (valor de p para interação $\geq 0,50$), embora a magnitude absoluta e o padrão temporal do benefício pareceram variar (Figura 1). Entre os pacientes com dor torácica não anginosa, a taxa de eventos apresentou-se relativamente constante ao longo do tempo, sendo os benefícios da ATAC aparentes apenas ao longo de um período de tempo mais prolongado (>1 ano). Em contrapartida, pacientes com coronariopatia prévia tinham um maior risco de eventos, especialmente no período

inicial do seguimento, e os benefícios da ATAC eram aparentes de forma mais imediata. Comparados com os dois grupos anteriores, os pacientes com possível angina apresentavam risco intermediário e demonstraram um período de benefício intermediário.

DIAGNÓSTICO. Relatamos anteriormente que o diagnóstico de angina devido a coronariopatia mudou em um de cada quatro pacientes após a realização da ATAC (4). Entre os pacientes em que não foi feito o diagnóstico de angina devido a coronariopatia, aqueles no grupo da ATAC apresentaram menor taxa de incidência de óbito por coronariopatia ou de infarto do miocárdio não fatal



comparados aos do grupo do tratamento padrão (taxa de incidência: 0,23; IC 95%: 0,13 a 0,35 vs. 0,59; IC 95%: 0,42 a 0,80 por 100 pacientes/ano, respectivamente; $p < 0,001$) (Figura 2). Os achados da ATAC foram fortes preditores do risco futuro de óbito por coronariopatia ou de infarto do miocárdio não fatal (Figura On-line 1).

ANGIOGRAFIA CORONÁRIA E REVASCULARIZAÇÃO CORONÁRIA.

Entre os pacientes referidos para angiografia coronária invasiva, aqueles randomizados para ATAC apresentaram uma maior carga de DAC ($p = 0,056$) (Tabela 3). Esse achado foi particularmente significativo nos participantes sem isquemia induzível nos testes físicos (Tabela On-line 1). Ao final de 1 ano, mais pacientes que haviam sido submetidos a ATAC receberam revascularização coronária (246 vs. 208; RR: 1,21; IC 95%: 1,01 a 1,46; $p = 0,042$) (Figura 3). O procedimento predominante para revascularização coronária foi intervenção coronária percutânea ($n = 353$; 8,5%), embora um quarto dos pacientes ($n = 111$; 2,7%) tenha sido submetido a cirurgia de revascularização miocárdica com enxerto. Para além de 1 ano, ocorreram

33 revascularizações coronárias no grupo da ATAC, em comparação a 59 no grupo que recebeu apenas o tratamento padrão (RR: 0,59; IC 95%: 0,38 a 0,90; $p = 0,015$). Oito dessas revascularizações coronárias foram decorrentes de infarto do miocárdio no grupo da ATAC, e 18 no grupo do tratamento padrão (RR: 0,45; IC 95%: 0,20 a 1,04; $p = 0,061$).

TERAPIAS PREVENTIVAS.

Dentro do grupo da ATAC, 99% dos participantes com evidência de isquemia induzível nos testes físicos já estavam recebendo medicações preventivas na consulta inicial. Em contrapartida, apenas 50% dos participantes estavam recebendo tratamentos preventivos entre aqueles com teste de exercício e evidência de DAC obstrutiva ou não obstrutiva na ATAC (Tabela On-line 2). Após a consulta clínica, um de cada 20 pacientes (5%) teve seu tratamento alterado às 6 semanas no braço do tratamento padrão comparado a aproximadamente um de cada quatro (23%) no grupo da ATAC (Tabela 4) (4). Em particular, houve diferenças na prescrição tanto de antiplaquetários quanto de estatinas que foram constantes ao longo de todo o

seguimento de 5 anos (Figura 4). Cabe destacar que o uso de terapia antiplaquetária caiu de 48% (basal) para 41% (em 1 ano) no braço do tratamento padrão ($p < 0,001$), enquanto aumentou de 49% (basal) para 52% (em 1 ano) naqueles alocados para a ATAC ($p = 0,017$). Em contrapartida, o uso global de estatinas aumentou em ambos os grupos (tratamento padrão apenas: 43% a 50%; ATAC: 44% a 59%; $p < 0,001$ para ambos os grupos), mas esse aumento foi maior naqueles alocados para a ATAC ($p < 0,001$). Comparados com aqueles sem coronariopatia, as taxas de terapia antiplaquetária e com estatinas foram notavelmente maiores nos pacientes que tinham coronariopatia documentada na ATAC, apesar de todos os pacientes apresentarem escores de risco cardiovascular aos 10 anos comparáveis (Figura 5). Isso foi mais aparente em participantes com escores menores de risco cardiovascular.

MODELAGEM DOS EFEITOS DO TRATAMENTO. Para o modelo basal, foram estimados 48,5 e 82,4 eventos nos grupos da ATAC e do tratamento padrão, respectivamente. Esses números foram semelhantes ao número de eventos observado em cada grupo (48 e 81 eventos, respectivamente). No cenário contrafactual em que a proporção de participantes recebendo terapia preventiva era o mesmo em ambos os braços do estudo, o número estimado de eventos no grupo da ATAC foi de 84,4 (isto é, semelhante ao número observado no grupo controle).

DISCUSSÃO

Relatamos uma análise *post hoc* do seguimento de longo prazo dos participantes do estudo SCOT-HEART em resposta a questões levantadas sobre a consistência e a plausibilidade dos tamanhos do efeito reportados. Demonstramos a consistência do efeito nas taxas de eventos das diferentes subpopulações do ensaio clínico em manter sua apresentação e perfil de risco. Também demonstramos que a maior certeza diagnóstica leva a uma melhor categorização e estratificação de risco, com aumento no uso de intervenções procedimentais e farmacológicas no grupo da ATAC. Como resultado dessa melhoria no desempenho diagnóstico e na classificação de risco, podemos explicar a maior parte do tamanho do efeito observado pela aplicação direcionada dessas intervenções preventivas.

O ensaio clínico SCOT-HEART incluiu um leque amplo de pacientes que tinham risco baixo, intermediário e alto de eventos coronarianos, assim como pacientes com coronariopatia prévia (7, 15). Na análise atual, categorizamos pacientes de acordo com a classificação do *National Institute of Health and Care Excellence* entre aqueles com dor torácica não anginosa, possível angina e coronariopatia conhecida (Ilustração Central). Os participantes com dor

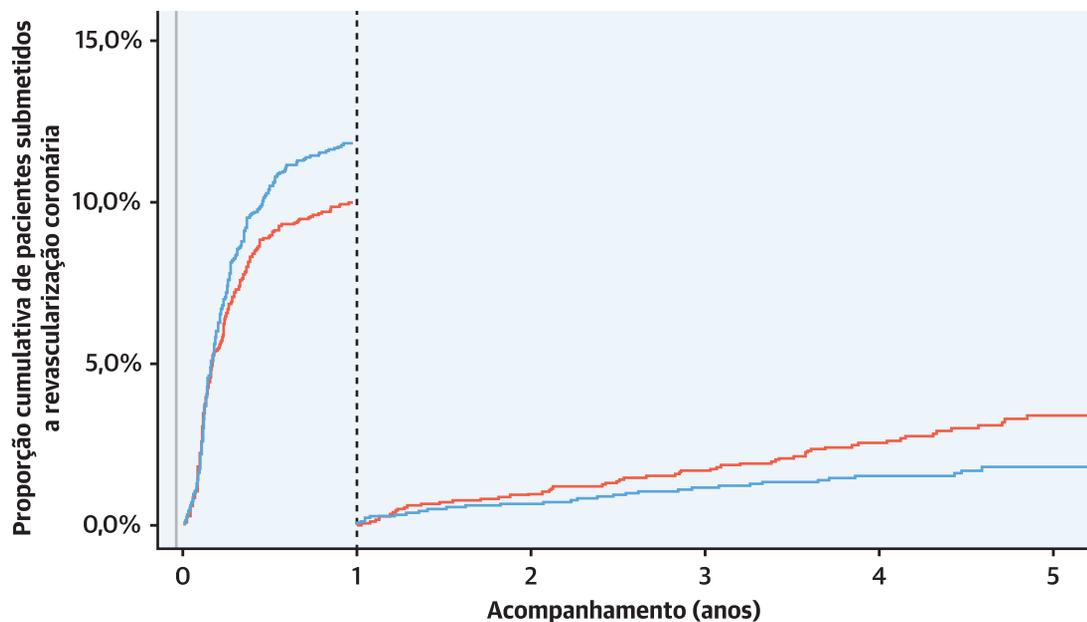
TABELA 3 Achados da angiografia coronária invasiva realizada até 1 ano após a randomização

	Tratamento padrão	ATAC	Valor de p
Número de artérias coronárias com $\geq 50\%$ de estenose			0,014 ^a
0	157 (39,3)	120 (28,6)	
1	109 (27,3)	135 (32,3)	
2	73 (18,3)	93 (22,2)	
3+	60 (15,0)	71 (16,9)	
Número de artérias coronárias com $\geq 70\%$ de estenose ^b			0,059 ^c
0	176 (44,1)	152 (36,3)	
1	125 (31,3)	144 (34,4)	
2	54 (13,5)	74 (17,7)	
3+	44 (11,0)	49 (11,7)	
DAC prognosticamente importante ^d	76 (19,0)	94 (22,4)	0,268 ^e

Os valores são descritos por n (%). ^aEsses valores de p foram determinados pelo teste de tendência Cochran-Armitage. ^bTambém inclui $\geq 50\%$ de estenose na artéria coronária principal esquerda. ^cCoronariopatia prognosticamente importante definida como qualquer um dos seguintes critérios: $\geq 50\%$ de estenose na artéria coronária principal esquerda; $\geq 70\%$ de estenose em pelo menos três artérias epicárdicas principais; ou $\geq 70\%$ de estenose em pelo menos duas artérias epicárdicas, incluindo a artéria descendente anterior esquerda proximal. ^dEste valor de p foi determinado utilizando o teste qui-quadrado de Pearson. ^eATAC = angiogramografia computadorizada das artérias coronárias; DAC = doença arterial coronária.

torácica não anginosa apresentaram as menores taxas de eventos, e estas eram lineares ao longo do tempo. Além disso, os aparentes benefícios da ATAC foram lentos para se acumularem, como uma taxa contínua de separação em eventos com o tempo que aparentemente levou >1 ano para ser alcançada. Essas características são consistentes com as taxas de eventos e o período dos efeitos observados em ensaios de prevenção primários (16). Em contrapartida, os participantes com possível angina apresentaram uma taxa de eventos maior e variável no tempo, com um aumento no risco consistente com alguns indivíduos que apresentam um risco maior de doença, especificamente de um novo episódio de angina (4, 17, 18). Os pacientes com coronariopatia conhecida já estavam recebendo terapias preventivas estabelecidas, e o benefício parece ser rápido e precoce, consistente com o efeito da revascularização coronária.

Uma das principais vantagens da ATAC é seu valor preditivo negativo. Dessa forma, vai além da avaliação tradicional de sintomas e exame da isquemia, dando confiança tanto a clínicos quanto a pacientes quanto à ausência da doença. Isso se refletiu no aumento do número de pacientes em que foi descartado o diagnóstico de angina e em que foram interrompidas as terapias preventivas no grupo alocado para ATAC (3, 4). Observamos que a taxa de eventos nesse grupo foi muito menor do que a observada naqueles com classificação diagnóstica equivalente no grupo que recebeu tratamento padrão isolado, o que é consistente com o alto valor preditivo negativo e a acurácia diagnóstica da ATAC e implica que um maior número de erros diagnósticos em pacientes do braço do tratamento padrão isolado contribuiu para a maior taxa

FIGURA 3 Incidência cumulativa de revascularização coronária no primeiro ano e para além de 1 ano**Nº de pacientes em risco**

	0	1	2	3	4	5
Tratamento padrão	2.073	1.865	1.847	1.834	1.450	794
ATAC	2.073	1.827	1.815	1.806	1.426	771

As curvas de incidência da análise de referência para a revascularização coronária no primeiro ano e para além de 1 ano nos pacientes alocados para o tratamento padrão isolado (vermelho) e angiogramia coronária associada ao tratamento padrão (azul).

de eventos nesses pacientes. Falsos negativos são comuns, e relatos prévios (19) destacaram que até um terço dos infartos do miocárdio ocorre em pacientes que haviam sido previamente diagnosticados com dor torácica não cardíaca. Esse achado foi reproduzido no grupo alocado para o tratamento padrão no estudo clínico SCOT-HEART. Além disso, nosso modelo sugere que o uso da ATAC pode, devido ao aumento da identificação e do tratamento de coronariopatia predominantemente não obstrutiva antes não detectada, reduzir de forma plausível a taxa de eventos entre aqueles com dor torácica não anginosa.

A ATAC é a única técnica diagnóstica não invasiva amplamente disponível e bem validada capaz de identificar a coronariopatia não obstrutiva. As abordagens padrão com enfoque em exames não invasivos da isquemia têm relativamente pouca sensibilidade para coronariopatia obstrutiva e, por definição, são incapazes de diferenciar pacientes com artérias coronárias normais daqueles com doença não obstrutiva. Além disso, demonstramos pela primeira vez que a identificação da coronariopatia não obstrutiva era um dos principais fatores associados a uma retomada na

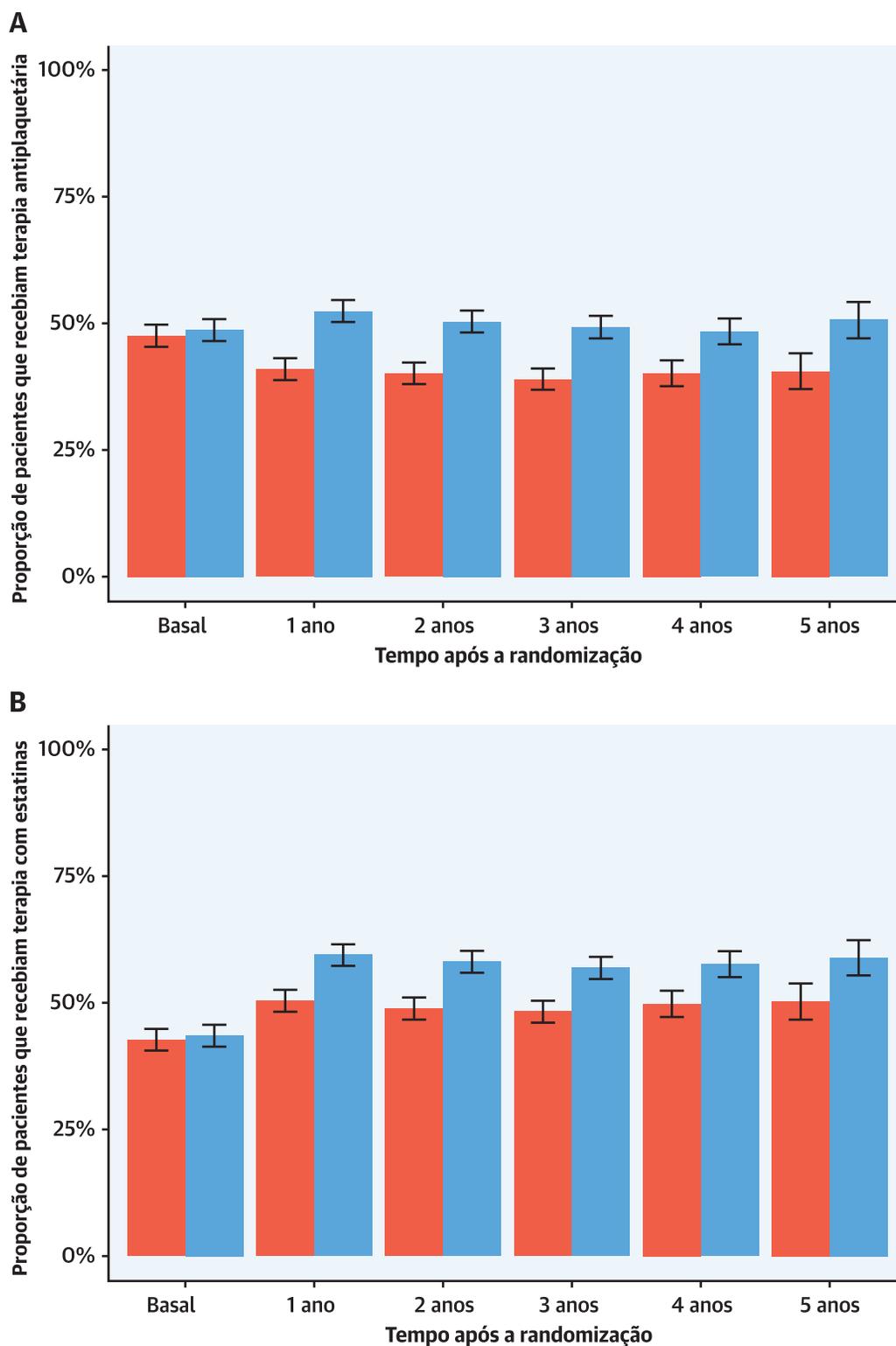
TABELA 4 Terapia prescrita e revascularização coronária de acordo com os achados da ATAC

Resultado da ATAC	Terapia antiplaquetária		Terapia com estatinas		Revascularização coronária
	Basal	Nova*	Basal	Nova*	Durante o primeiro ano
Normal (n = 649)	227 (35,0)	1 (0,2)	158 (24,3)	2 (0,4)	0 (0,0)
Não obstrutiva (n = 680)	334 (49,1)	148 (42,8)	326 (47,9)	160 (45,2)	27 (4,0)
Obstrutiva (n = 452)	343 (75,9)	62 (56,9)	327 (72,3)	56 (44,8)	197 (43,6)
Coronariopatia prognosticamente importante na ATAC (n = 178) [†]	148 (83,1)	16 (53,3)	142 (79,8)	14 (38,9)	98 (55,1)

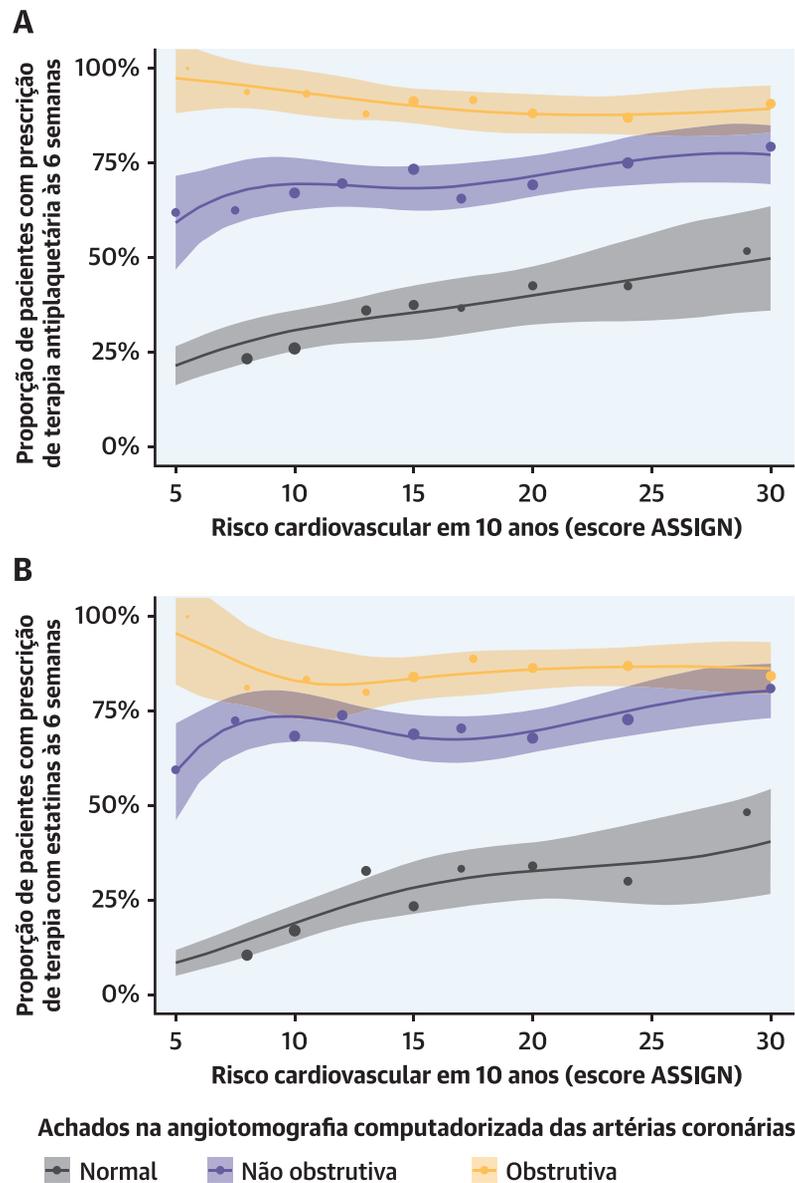
Os valores são descritos por n (%). *O denominador exclui indivíduos que recebiam terapia no momento inicial. [†]Coronariopatia prognosticamente importante definida como qualquer um dos seguintes critérios: $\geq 50\%$ de estenose na artéria coronária principal esquerda; $\geq 70\%$ de estenose em pelo menos três artérias epicárdicas principais; ou $\geq 70\%$ de estenose em pelo menos duas artérias epicárdicas, incluindo a artéria descendente anterior esquerda proximal.

Abreviaturas conforme as Tabelas 1 e 3.

FIGURA 4 Prescrição de terapia preventiva ao longo de 5 anos de seguimento



Frequência de prescrição de terapia (A) antiplaquetária e (B) com estatinas ao longo de 5 anos em pacientes alocados para tratamento padrão isolado (vermelho) e para angiotomografia computadorizada das artérias coronárias associada ao tratamento padrão (azul). As barras de erro estão relacionadas aos intervalos de confiança para a comparação entre os braços do ensaio clínico. $p < 0,001$ para todas as comparações, exceto para o momento basal, em que $p = NS$.

FIGURA 5 Interação entre os achados da angiotomografia computadorizada das artérias coronárias e risco cardiovascular clinicamente estimado em relação à prescrição de terapia preventiva

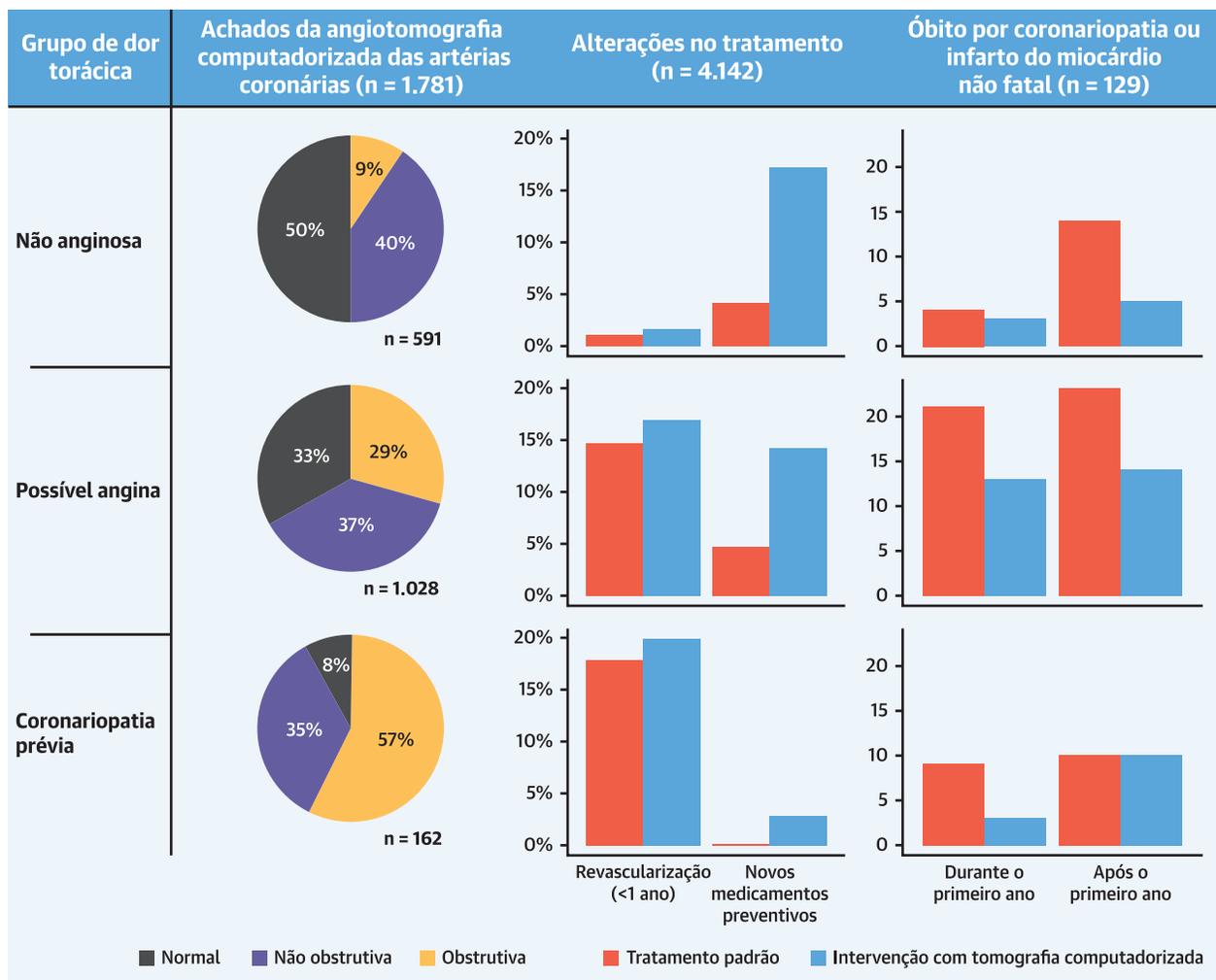
Frequência de prescrição da terapia (A) antiplaquetária e (B) com estatinas às 6 semanas em pacientes com doença arterial coronária obstrutiva (laranja) e não obstrutiva (roxo) e artérias coronárias normais (cinza) na angiotomografia computadorizada das artérias coronárias em um intervalo de risco cardiovascular para 10 anos, conforme determinado pelo escore ASSIGN (11). As linhas e as respectivas áreas sombreadas representam as estimativas de prescrição e os intervalos de confiança de 95% derivados de um modelo de regressão. Os pontos representam as taxas de prescrição observada na coorte do estudo clínico agrupada de acordo com o escore ASSIGN, tendo tamanho proporcional ao número de pacientes incluídos em cada grupo.

oferta de terapias preventivas baseadas em evidências entre aqueles submetidos a ATAC.

A revascularização coronária foi mais comum no grupo alocado para ATAC durante o primeiro ano após a randomização. Demonstramos aqui como isso reflete um aumento na detecção precoce de DAC obstrutiva que inclui doença do tronco principal esquerdo e doença de três vasos. A revascularização coronária pode

ter impacto especialmente naqueles com doença de prognóstico e aqueles com um novo episódio de angina que progrediu de forma rápida, ou com angina recorrente, nos quais o processo de doença arterosclerótica subjacente pode ser mais ativo. Isso é potencialmente importante porque se sabe que a revascularização coronária reduz eventos coronários isquêmicos e melhora os desfechos clínicos nesses contextos clínicos mais

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Achados da angiotomografia computadorizada das artérias coronárias e momento dos eventos clínicos de acordo com os sintomas de dor torácica



Yang, J.H. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(25):3312-21.

Os achados na angiotomografia coronariana (**esquerda**), alterações no fornecimento de medicações preventivas e revascularização coronária precoce (**centro**) e tempo do óbito por coronariopatia ou infarto do miocárdio não fatal (**direita**), conforme a classificação dos sintomas de dor torácica proposta pelas diretrizes do *National Institute of Health and Care Excellence*.

instáveis (20, 21). Em contrapartida, para além de 1 ano, as taxas de revascularização coronária foram mais elevadas naqueles que receberam apenas o tratamento padrão, e muitos desses episódios de revascularização foram desencadeados por infarto do miocárdio. Isso sugere que o tratamento padrão pode estar associado a diagnósticos não realizados de DAC que foram relatados posteriormente, enquanto a ATAC identificou corretamente aqueles que necessitam de tratamento e portanto reduz os eventos futuros.

Houve importantes diferenças nas alterações nas terapias farmacológicas observadas dentro dos dois grupos do estudo. Em primeiro lugar, o uso da terapia antiplaquetária

diminuiu no grupo do tratamento padrão, mas aumentou no grupo da ATAC, enquanto o uso de estatinas aumentou em ambos os grupos, embora houvesse um aumento maior no grupo da ATAC. A terapia antiplaquetária no momento inicial reflete em parte a incerteza diagnóstica por parte do médico de atenção primária, que pode ter iniciado a terapia preventiva enquanto aguardava a análise de um especialista. A alta sensibilidade diagnóstica da ATAC resultou em um aumento no diagnóstico de DAC (especialmente não obstrutiva) e conseqüentemente aumentou a prescrição da terapia antiplaquetária nesse grupo. Em contrapartida, a capacidade reduzida de detectar coronariopatia não obstrutiva no grupo que recebeu apenas

tratamento padrão resultou na interrupção do tratamento em muitos participantes. Embora as diferenças gerais na prescrição podem parecer modestas, estas não devem ser esquecidas, é distribuição de tais terapias que é importante, e muitos pacientes do grupo randomizado para o tratamento padrão pode estar recebendo tratamentos fúteis, porque muitos não terão coronariopatia subjacente. Pela primeira vez, relatamos que indivíduos submetidos a ATAC receberão terapias mais dirigidas e apropriadas. De fato, quando analisamos aqueles submetidos a esse procedimento, as taxas de uso de terapias com antiplaquetários e estatinas foram quase três vezes maiores nos indivíduos com DAC comparados àqueles sem essa doença, apesar de apresentarem escores semelhantes de risco cardiovascular em 10 anos. Entretanto, simplesmente analisar a frequência total da prescrição de terapias preventivas ignora a importância de como tais medicações são distribuídas dentro de uma população. Novamente, esses achados sugerem que a ATAC é consistente com uma abordagem da medicina de precisão, ao identificar o tratamento mais apropriado para cada paciente.

Utilizando as estimativas de efeito do tratamento obtidas de ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises publicados (14, 16, 21-26), investigamos pela primeira vez se o efeito do tratamento adicional com antiplaquetários, estatinas e revascularização poderia explicar o tamanho do efeito observado. Embora esse modelo requeira várias hipóteses, elas eram, apesar disso, razoáveis, e mais razoáveis do que presumir que os pacientes que receberam tratamento adicional no grupo da ATAC tinham a mesma taxa de eventos cardiovasculares que toda a coorte. Esse modelo nos possibilitou demonstrar que pelo menos uma parte do tamanho do efeito que observamos foi plausível e poderia ser explicada pelas evidências atuais. Além disso, também poderíamos destacar que o tamanho do efeito relatado no estudo clínico SCOT-HEART é consistente com as taxas de infarto do miocárdio relatadas em outros estudos sobre a ATAC em pacientes com dor torácica estável (5, 27) e em metanálises (28, 29), assim como em estudos observacionais de grande porte (30). Além disso, nosso modelo não leva em conta mudanças positivas de estilo de vida, tais como cessação de tabagismo, nem a adesão ao tratamento, o que também pode ter um impacto benéfico devido à maior implantação de terapias com antiplaquetários e estatinas nos indivíduos diagnosticados com coronariopatia utilizado a ATAC. Admitimos que muitas das nossas escolhas para o modelo são necessariamente subjetivas, e disponibilizamos de bom grado os dados para possibilitar que outros pesquisadores testem o efeito das diferentes hipóteses. Finalmente, destacaríamos que a magnitude do tamanho do efeito que descrevemos no estudo clínico SCOT-HEART é consistente com a observada em

outros estudos diagnósticos em pacientes com suspeita de coronariopatia (14), assim como em estudos clínicos de prevenção primária em pacientes com intervenções dirigidas para aqueles com maior risco, tais como o estudo clínico JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*/Justificativa para o Uso de Estatinas na Prevenção Primária: Estudo de Intervenção Avaliando a Rosuvastatina) (20).

A identificação da doença está intimamente relacionada a mudanças posteriores no estilo de vida, ao início e à intensificação das terapias preventivas, e ao uso criterioso da revascularização coronária. O efeito combinado de todas essas intervenções sobre a aterosclerose coronária reduz o risco futuro de infarto do miocárdio. A esse respeito, foi intrigante observar que os benefícios da ATAC foram semelhantes, independentemente da apresentação dos sintomas e, de fato, o maior benefício proporcional foi observado em pacientes sem diagnóstico de angina devido a coronariopatia. Isso leva à questão de se a ATAC tem papel na prevenção primária na coronariopatia, e esse será o assunto do próximo estudo clínico SCOT-HEART 2.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Alguns têm destacado que pode ter havido viés no relato dos desfechos do estudo SCOT-HEART; algo que sempre deve ser considerado em um ensaio clínico aberto. Entretanto, acreditamos que isso seja improvável. Em primeiro lugar, a separação tardia das curvas de eventos sugere que não houve viés inicial no relato dos eventos, porque o resultado da TC estaria disponível após 2 semanas, enquanto as mudanças no tratamento levaram mais 4 a 6 semanas para serem implementadas. Em segundo lugar, o achado de que a ATAC esteve associada a um menor número de angiografias coronárias invasivas normais e a taxas iniciais mais elevadas de revascularização sugere que a ATAC identificou de forma mais precisa o processo da doença. Em terceiro lugar, a ATAC aumentou a taxa de diagnósticos de DAC e intuitivamente tenderia a aumentar o diagnóstico de infarto do miocárdio, o que poderia atuar contra quaisquer benefícios potenciais da intervenção do estudo clínico. Em quarto lugar, o aumento inicial seguido por reduções posteriores na revascularização coronária no grupo da ATAC não corrobora a hipótese de viés de aferição. Por que essas taxas mudariam subitamente de direção? Em quinto lugar, os padrões de redução dos eventos são consistentes em todas as subpopulações do estudo clínico tanto com o menor risco de dor torácica não anginosa quanto com o maior risco de um novo episódio de angina em resposta a alterações no tratamento, conforme anteriormente relatado em ensaios clínicos de prevenção primária e secundária. Em sexto lugar, embora não tenha realizado a avaliação do desfecho clínico, não

acreditamos que isso possa ter afetado nossos achados. Uma extensa análise envolvendo 10 estudos clínicos cardiovasculares demonstrou o processo de avaliação cega do desfecho não altera o número de eventos identificados nem a estimativa total do efeito do tratamento para a intervenção randomizada (31). Uma recente Revisão Sistemática da Cochrane (32) também relatou desfechos de estudo clínico semelhantes, independentemente de a determinação do desfecho ser central vs. local. Em última análise, para um estudo clínico pragmático que determina o efeito da introdução de um novo teste diagnóstico em um sistema de saúde, o objetivo principal é estabelecer o impacto nos desfechos de saúde conforme relatado por aquele sistema de saúde. Acreditamos que os desfechos clínicos relatados por dados de registros de saúde de rotina continuam sendo o método mais apropriado, independente e preciso para a avaliação do desfecho clínico para o estudo clínico SCOT-HEART. Finalmente, reconhecemos que o nosso modelo de abordagem não supõe que os pacientes em maior risco eram aqueles que receberam terapias preventivas adicionais como resultado da intervenção com ATAC, e isso pode ter superestimado alguns benefícios. Isso é particularmente aplicável à hipótese de benefício do tratamento derivado da revascularização coronária. Embora tenhamos escolhido efeitos do tratamento aplicáveis a uma população com angina instável, acreditamos que isso é justificável, visto que o formato das curvas de risco instantâneo corrobora um risco elevado a curto prazo que se estabiliza após 6 a 12 meses em um padrão consistente com o de populações com síndrome coronária aguda.

CONCLUSÕES

Apresentamos uma análise multifacetada que demonstrou, de forma consistente e robusta, a plausibilidade de uma redução dos eventos coronários no longo prazo resultante da investigação de pacientes com dor torácica estável utilizando a ATAC. Se vamos melhorar a prevenção de futuros infartos do miocárdio, a ATAC parece ser a abordagem mais eficiente e de fato a única abordagem investigativa comprovada em pacientes com dor torácica estável.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Philip D. Adamson, Christchurch Heart Institute, University of Otago, PO Box 4345, Christchurch 8140, New Zealand. E-mail: philip.adamson@cdhb.health.nz.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS. Associar ATAC ao tratamento padrão em pacientes com síndrome de dor torácica estável pode reduzir infarto do miocárdio e mortalidade ao longo de 5 anos ao viabilizar a terapia baseada em evidências para indivíduos com DAC, independentemente das características dos sintomas.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Estudos futuros devem avaliar o valor da ATAC para orientar o tratamento de pacientes assintomáticos com risco de eventos coronários.

REFERÊNCIAS

1. G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach, et al., for the European Society of Cardiology Task Force. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 34 (2013), pp. 2949-3003.
2. J.M. Miller, C.E. Rochitte, M. Dewey, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*, 359 (2008), pp. 2324-2336.
3. M.C. Williams, A. Hunter, A.S.V. Shah, et al., for the SCOT-HEART Investigators. Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol*, 67 (2016), pp. 1759-1768.
4. The SCOT-HEART Investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*, 385 (2015), pp. 2383-2391.
5. P.S. Douglas, U. Hoffmann, M.R. Patel, et al., for the PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*, 372 (2015), pp. 1291-1300.
6. D.E. Newby, P.D. Adamson, C. Berry, et al., for the SCOT-HEART Investigators. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 379 (2018), pp. 924-933.
7. P.D. Adamson, A. Hunter, M.C. Williams, et al. Diagnostic and prognostic benefits of computed tomography coronary angiography using the 2016 National Institute for Health and Care Excellence guidance within a randomised trial. *Heart*, 104 (2018), pp. 207-214.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Chest Pain of Recent Onset: Assessment and Diagnosis of Recent Onset Chest Pain or Discomfort of Suspected Cardiac Origin (Update). Clinical Guideline 95. NICE, London, UK (2016).
9. M. Woodward, P. Brindle, H. Tunstall-Pedoe, SIGN Group on Risk Estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*, 93 (2007), pp. 172-176.
10. D.E. Newby, M.C. Williams, A.D. Flapan, et al., for the SCOT-HEART Investigators. Role of multidetector computed tomography in the diagnosis and management of patients attending the rapid access chest pain clinic, The Scottish Computed Tomography of the Heart (SCOT-HEART) trial: study protocol for randomized controlled trial. *Trials*, 13 (2012), p. 184.
11. The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Computerised record linkage: compared with traditional patient follow-up methods in clinical trials and illustrated in a prospective epidemiological study. *J Clin Epidemiol*, 48 (1995), pp. 1441-1452.
12. N.L. Mills, A.M. Churchhouse, K.K. Lee, et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA*, 305 (2011), pp. 1210-1216.
13. A.S. Shah, A. Anand, Y. Sandoval, et al., for the High-STEACS Investigators. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort

- study. *Lancet*, 386 (2015), pp. 2481-2488.
14. I. Ford, H. Murray, C.J. Packard, J. Shepherd, P.W. Macfarlane, S.M. Cobbe, West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med*, 357 (2007), pp. 1477-1486.
 15. P.D. Adamson, C.B. Fordyce, D.A. McAllister, J.E. Udelson, P.S. Douglas, D.E. Newby. Identification of patients with stable chest pain deriving minimal value from coronary computed tomography angiography: an external validation of the PROMISE minimal-risk tool. *Int J Cardiol*, 252 (2018), pp. 31-34.
 16. P.M. Ridker, E. Danielson, F.A. Fonseca, et al., for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 359 (2008), pp. 2195-2207.
 17. C.A. Daly, B. De Stavola, J.L. Sendon, et al. Predicting prognosis in stable angina: results from the Euro Heart Survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ*, 332 (2006), pp. 262-267.
 18. M.M. Gandhi, F.C. Lampe, D.A. Wood. Incidence, clinical characteristics, and short-term prognosis of angina pectoris. *Br Heart J*, 73 (1995), pp. 193-198.
 19. N. Sekhri, G.S. Feder, C. Junghans, H. Hemingway, A.D. Timmis. How effective are rapid access chest pain clinics? Prognosis of incident angina and non-cardiac chest pain in 8762 consecutive patients. *Heart*, 93 (2007), pp. 458-463.
 20. K.A.A. Fox, P.A. Poole-Wilson, R.A. Henderson, et al., for the RITA Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet*, 360 (2002), pp. 743-751.
 21. J.P. Fanning, J. Nyong, I.A. Scott, C.N. Aroney, D.L. Walters. Routine invasive strategies versus selective invasive strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev* (5) (2016), p. CD004815.
 22. F.W.A. Verheugt. Acute coronary syndromes: drug treatments. *Lancet*, 353 (1999), pp. s20-s23.
 23. P. Theroux, H. Ouimet, J. McCans, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*, 319 (1988), pp. 1105-1111.
 24. C. Biagent, L. Blackwell, R. Collins, et al., for the Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 373 (2009), pp. 1849-1860.
 25. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Clinical Guideline 181. NICE, London, UK (2014).
 26. W.E. Boden, R.A. O'Rourke, K.K. Teo, et al., for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, 356 (2007), pp. 1503-1516.
 27. P. McKavanagh, L. Lusk, P.A. Ball, et al. A comparison of cardiac computerized tomography and exercise stress electrocardiogram test for the investigation of stable chest pain: the clinical results of the CAPP randomized prospective trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16 (2015), pp. 441-448.
 28. M.S. Bittencourt, E.A. Hulten, V.L. Murthy, et al. Clinical outcomes after evaluation of stable chest pain by coronary computed tomographic angiography versus usual care: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*, 9 (2016), Article e004419.
 29. A.J. Foy, S.S. Dhruva, B. Peterson, J.M. Mandrola, D.J. Morgan, R.F. Redberg. Coronary computed tomography angiography vs functional stress testing for patients with suspected coronary artery disease. *JAMA Intern Med*, 177 (2017), pp. 1623-1631.
 30. M.E. Jorgensen, C. Andersson, B.L. Norgaard, et al. Functional testing or coronary computed tomography angiography in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 1761-1770.
 31. J. Pogue, S.D. Walter, S. Yusuf. Evaluating the benefit of event adjudication of cardiovascular outcomes in large simple RCTs. *Clin Trials*, 6 (2009), pp. 239-251.
 32. L.A. Ndounga Diakou, L. Trinquart, A. Hróbjartsson, et al. Comparison of central adjudication of outcomes and onsite outcome assessment on treatment effect estimates. *Cochrane Database Syst Rev*, 3 (2016), Article MR000043.

PALAVRAS-CHAVE angina pectoris, tomografia computadorizada, coronariopatia

APÊNDICE Para acesso a seção de Métodos expandida, figura e tabelas adicionais, confira a versão *on-line* deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL



Terapia guiada por angiotomografia coronária reduz desfechos em pacientes estáveis com dor torácica

Dr. Ricardo Pavanello*

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no Brasil e no mundo, 85% dos óbitos decorrentes da doença isquêmica cardíaca e das doenças cerebrovasculares (1). Os testes funcionais isolados ou associados a imagem, foram os métodos não invasivos mais efetivos para detecção de doença arterial coronária (DAC). Entretanto a angiotomografia computadorizada das artérias coronárias (ATAC) tem se revelado não só como método diagnóstico de baixa invasibilidade e ampla aplicabilidade na prática clínica, assim como, com potencial para orientação terapêutica nos pacientes com DAC estável. (2-3). Estudos clínicos como o SCOT-HEART sugeriram redução de eventos em pacientes portadores de DAC, empregando como ferramenta para escolha da melhor opção terapêutica a ATAC (4,5).

Adamson e colaboradores, avaliaram 4.146 pacientes randomizados para comparação do tratamento padrão isolado versus o tratamento padrão associado à ATAC. Os desfechos foram os sintomas anginosos, o diagnóstico de DAC, as taxas de revascularização e a prevenção secundária. As reduções de eventos foram consistentes naqueles submetidos à ATAC, entretanto as taxas de revascularização foram maiores no primeiro ano. Os pacientes randomizados para ATAC apresentaram taxas mais altas de terapias preventivas durante o acompanhamento de até 5 anos. Os autores concluíram que houve efeito benéfico do uso da ATAC na redução de eventos cardiovasculares, permitindo melhor direcionamento do tratamento e da prevenção em pacientes portadores de DAC estável.

Na prática clínica, no mundo real nem sempre é possível empregar a ATAC como método para guiar a melhor farmacointervenção ou a mais eficaz e segura

modalidade de revascularização miocárdica para os pacientes portadores de DAC estável. A dificuldade ao acesso do método, o uso de contraste e radiação, são algumas restrições que podem limitar o amplo uso da ATAC.

Muitos pacientes que apresentam sintomas sugestivos de DAC ainda são frequentemente avaliados apenas por meio de testes funcionais, e embora não existam dados suficientemente conclusivos e baseados em estudos randomizados, algumas informações relevantes foram obtidas no estudo PROMISSE. Nesse *trial* foram incluídos 10.003 pacientes sintomáticos divididos em grupos avaliados ATAC ou testes funcionais (teste ergométrico, cintilografia miocárdica com esforço ou ecocardiograma de estresse). O desfecho primário composto foi morte, infarto do miocárdio ou hospitalização por angina instável. Os desfechos secundários incluíram cateterismo cardíaco que não evidenciou DAC obstrutiva e exposição à radiação. A maioria dos pacientes, 87,7% apresentavam angina ou dispnéia aos esforços. O emprego da ATAC foi associado a menores taxas de cateterismos que não mostraram DAC obstrutiva do que os testes funcionais (3,4% vs. 4,3%, $P = 0,02$), embora mais pacientes no grupo do ATAC tenham sido submetidos a cateterismo dentro de 90 dias após a randomização (12,2% vs. 8,1%). A exposição à radiação foi maior no grupo ATAC (média, 12,0 mSv vs. 10,1 mSv; $P < 0,001$). Os autores concluíram que em pacientes sintomáticos com suspeita de DAC, a estratégia inicial com emprego da ATAC, em comparação com o teste funcional, não melhorou os resultados clínicos ao longo de um acompanhamento médio de 2 anos (5).

Sharma e colaboradores avaliaram 1.908 (21%) pacientes diabéticos (DM) do estudo PROMISE alocados

para ATAC ou testes não invasivos. Comparados aos não diabéticos, os portadores DM apresentaram maiores taxas de positividade para os testes não invasivos (15% vs. 11%; $p = 0,01$), percentuais semelhantes de cateterismo cardíaco (13% vs. 9%) e de encaminhamento para revascularização (48% vs. 45%). Entre os pacientes com DM, houve um risco substancialmente menor de morte por causa cardiovascular e de infarto do miocárdio com emprego da ATAC em comparação ao mesmos riscos de pacientes submetidos apenas aos testes de estresse (1,0% vs. 2,6%; $p = 0,008$). Os autores concluíram as taxas de cateterismo e revascularização foram semelhantes em ambos os grupos e que os pacientes com DM submetidos a ATAC tiveram um risco significativamente menor de morte e infarto do miocárdio do que pacientes com DM submetidos a teste de estresse (5,6). A relevância dos dados combinados do estudo PROMISSE nos levam a refletir a respeito do benefício do uso da ATAC na otimização do tratamento de pacientes diabéticos portadores de DAC, efeito não observado em pacientes não diabéticos.

Mais recentemente dados de estudos empregando o uso da ATAC, combinando a obtenção dos achados anatômicos das artérias coronárias com imagens que refletem com precisão cada vez maior a perfusão miocárdica também obtidos pela ATAC, poderão representar a mais efetiva e rápida forma de avaliação anatômico-funcional da DAC estável.

Em uma revisão sistemática Cook e colaboradores, compilaram dados de cinco estudos que avaliaram 536 pacientes em 5 estudos, nos quais a precisão diagnóstica global por vaso do cálculo da reserva de fluxo pela ATAC (FFR-CT) foi de 81,9% (IC 95%, 79,4%-84,4%). O limite de precisão de diagnóstico de 82% (geral) foi atingido para valores de FFR-CT inferiores a 0,63 ou

acima de 0,83. Os limiares de precisão de diagnóstico mais rigorosos de 95% e 98% foram alcançados para valores de FFR-CT inferiores a 0,53 ou acima de 0,93 e inferiores a 0,47 ou acima de 0,99, respectivamente. Entretanto nessa metanálise a precisão do diagnóstico da FFR-CT variou acentuadamente. Em combinação com fatores específicos do paciente, e individualizando os casos, será possível usar a FFR-CT para avaliar quando o custo e o risco de uma cinecoronariografia podem ser evitados com segurança (6).

Entendendo que em pacientes com DAC e com sintomas anginosos podemos identificar as mais variadas formas de apresentação da doença coronária, com ou sem presença de lesões epicárdicas obstrutivas significativas, e eventualmente com diferentes graus de isquemia miocárdica em extensão e localizações diversas, podemos inferir que é necessária a individualização de cada caso para que à luz das evidências atuais possamos indicar a melhor abordagem terapêutica.

Fica cada vez mais evidente que a ATAC vem assumindo papel de importância crescente entre os métodos diagnósticos na avaliação da DAC. Restrita inicialmente ao forte valor preditivo negativo por meio do score de Cálcio, hoje podemos considerar a ATAC como método que não se restringe apenas a documentação da presença da DAC, mas também, na quantificação do grau de obstrução do leito coronário e avaliação simultaneamente da perfusão miocárdica por meio da FFR-CT, estabelecendo nexos causais entre o achado anatômico e a respectiva repercussão funcional (7,8).

Embora em nosso meio, ainda restrita quanto ao acesso, e empregando contraste iodado e radiação, a angiogrametria das artérias coronárias já representa uma ferramenta importante para o adequado manuseio clínico de pacientes com DAC.

REFERÊNCIAS

1. Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2018;392:1736-88.
2. McKavanagh P, Lusk L, Ball PA, et al. A comparison of cardiac computerized tomography and exercise stress electrocardiogram test for the investigation of stable chest pain: the clinical results of the CAPP randomized prospective trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:441-8.
3. Lubbers M, Dedic A, Coenen A, et al. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. *Eur Heart J*. 2016;37 (15):1232-43.
4. Shaw LJ, Phillips LM, Nagel E, Newby DE, Narula J, Douglas PS. Comparative Effectiveness Trials of Imaging-Guided Strategies in Stable Ischemic Heart Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):321-34.
5. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, et al. PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291-300.
6. Sharma A, Coles A, Nishant P, et al. Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE); NCT01174550] (*J Am Coll Cardiol* 2019;73:893-902).
7. Cook CM, Petraco R, Shun-Shin MJ, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-derived fractional flow reserve: a systematic review [published online May 24, 2017]. *JAMA Cardiol*. doi:10.1001/jamacardio.2017.1314
8. Nieman k, Nous F, Fairbairn T, Temporal changes in FFR-CT guided management of CAD: Lessons from ADVANCE REGISTRY. *JACC Volume 73, Issue 9 Supplement 1, March 2019*.

SEMINÁRIO FOCADO DO JACC: ALTERAÇÕES HISTÓRICAS E CONCEITUAIS DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA (1980 A 2020)

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

Das primeiras às mais recentes intervenções farmacológicas para síndromes coronarianas agudas



Karolina Szummer, MD, PHD,^a Tomas Jernberg, MD, PHD,^b Lars Wallentin, MD, PHD^c

RESUMO

Este seminário focado conduzirá o leitor pela história e pelos ensaios clínicos principais que moldaram o atual manejo de ponta para as síndromes coronarianas agudas. A identificação de uma placa rompida com formação de trombo e com subsequente oclusão ou embolização a jusante na artéria coronariana foi a chave para o desenvolvimento de estratégias de tratamento novas e eficazes. A abordagem tradicional de esperar para ver, com repouso em leito prolongado, foi substituída na década de 1980 pela reperfusão farmacológica imediata da artéria coronariana ocluída e aspirina em longo prazo para impedir o reinfarto. A reperfusão mecânica com intervenção coronária percutânea com *stent* e inibição plaquetária mais intensa com inibidores da P2Y12 melhorou ainda mais os desfechos do início dos anos 2000. Foi descoberto que regimes de tratamento adjuvante, incluindo anticoagulantes, estatinas e inibição neuro-hormonal, reduzem ainda mais a mortalidade e previnem novos infartos. Em conjunto, o uso de novas estratégias combinadas de tratamento e intervenção farmacológicas levou a uma boa redução na mortalidade em 1 ano: de cerca de 22% em 1995 para 11% em 2014. (J Am Coll Cardiol 2019;74:1618-36) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.

Durante as últimas 3 décadas, o desenvolvimento do tratamento no manejo do infarto do miocárdio (IM) foi notável, com a introdução de uma grande quantidade de novos tratamentos, levando a incríveis melhorias nos desfechos e redução de mais da metade na mortalidade em 1 ano (Figura 1). Nas décadas de 1950 e 1960, um ataque cardíaco era associado a uma mortalidade intra-hospitalar de até 30% (1), enquanto, hoje, a mortalidade intra-hospitalar é de cerca de 3% a 8% (2, 3, 4). Essa alteração foi obtida devido à melhor compreensão da fisiopatologia fundamental e ao fornecimento de evidências para a eficácia de novos conceitos de tratamento em ensaios clínicos prospectivos randomizados em larga escala (Figura 2, Tabela 1) (5, 6, 7, 8, 9). O objetivo deste artigo é fornecer uma perspectiva

histórica sobre as descobertas subjacentes e os ensaios clínicos essenciais que foram a base das principais mudanças no tratamento farmacológico e intervencionista do IM, levando a uma grande melhoria do prognóstico em pacientes com IM durante as últimas 3 décadas (Figuras 1 e 2, Ilustração Central).

DO REPOUSO EM CAMA AO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE ARRITMIAS VENTRICULARES NA DÉCADA DE 1960

Até a década de 1960, a base da terapia para infarto agudo do miocárdio (IAM) era o repouso em cama prolongado e a redução da atividade física excessiva. O paciente era autorizado a tomar banho sozinho no 10^o



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aSection of Cardiology, Department of Medicine, Huddinge, Karolinska Institutet, and Department of Cardiology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Suécia; ^bDepartment of Clinical Sciences, Danderyd University Hospital, Karolinska Institutet, Stockholm, Suécia; e ^cUppsala Clinical Research Center and Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Suécia. A Dra. Szummer recebeu financiamento Conselho do Condado de Estocolmo (consulta de pesquisa clínica); e recebeu pagamentos por palestras da Vifor e AstraZeneca. O Dr. Jernberg recebeu pagamentos por palestras e consultoria da AstraZeneca, Aspen, Merck Sharp and Dohme, Bayer e Novartis; e recebeu subsídios institucionais da Merck Sharp and Dohme e da Novartis. O Dr. Wallentin recebeu subsídios de pesquisa institucional da AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Merck, Pfizer, Schering Plough e Roche Diagnostics; também recebeu honorários de consultoria da Abbott e tem duas patentes envolvendo o GDF-15 licenciado a Roche Diagnostics.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****AOD** = anticoagulante oral direto**GP** = glicoproteína**HBPM** = heparina de baixo peso molecular**ICP** = intervenção coronária percutânea**IMCSST** = infarto do miocárdio com supradesnível do segmento ST**IMSSST** = infarto do miocárdio sem supradesnível do segmento ST**IM** = infarto do miocárdio**SCA** = síndrome coronariana aguda**tPA** = ativador de plasminogênio tecidual

dia de internação e, com sobrevida, geralmente não recebia alta do hospital até depois de 4 a 6 semanas (10). As opções de tratamento médico eram limitadas a morfina, oxigênio, digitálicos e diuréticos, com a maioria deles conhecidos hoje por serem perigosos ou, na melhor das hipóteses, ineficazes. Sem tratamento para reduzir a isquemia e a necrose do miocárdio, era comum ocorrerem arritmias graves e potencialmente fatais. No início da década de 1960, as primeiras unidades coronarianas foram estabelecidas, nas quais os pacientes com IAM eram monitorados continuamente, o que permitia que as arritmias cardíacas fossem prontamente identificadas e tratadas. Dessa forma, a desfibrilação imediata da fibrilação ventricular contribuiu para reduzir

a mortalidade intra-hospitalar de cerca de 30% para 15% (1, 11), embora os efeitos sobre os desfechos em longo prazo fossem questionáveis. Sem um tratamento para reduzir o tamanho do IM e as complicações graves associadas, como ruptura cardíaca, pericardite, choque cardiogênico e morte súbita por arritmias ventriculares tardias, a mortalidade permaneceu alta, e a ocorrência de incapacidade em longo prazo, por insuficiência cardíaca e angina de peito, era comum. O foco na prevenção da fibrilação ventricular por meio da tentativa de reduzir batimentos ectópicos ventriculares frequentes por tratamento prolongado com agentes antiarrítmicos pode até aumentar a mortalidade (12, 13).

INTRODUÇÃO DO BETABLOQUEIO NO IM NA DÉCADA DE 1970

Até a década de 1970, o tratamento com IM tinha como foco evitar a queda da pressão arterial, além de bradiarritmias e taquiarritmias. Portanto, qualquer tratamento que pudesse ser um risco à redução da pressão arterial e à diminuição a frequência cardíaca, como o betabloqueio e a vasodilatação por nitroglicerina, geralmente era evitado e até interrompido na admissão na unidade coronariana. Embora o conceito de redução da demanda de oxigênio do miocárdio e do aumento do suprimento de oxigênio seja atraente, o betabloqueio e a nitroglicerina foram usados pela primeira vez para reduzir a angina de peito e a isquemia. Foi somente após os primeiros ensaios clínicos randomizados bem-sucedidos que o betabloqueio pôde ser introduzido como tratamento de proteção em pacientes com IAM que não apresentassem insuficiência cardíaca concomitante, pressão arterial baixa ou frequência cardíaca lenta (14). No entanto, foram necessárias mais 2 décadas para se notar que o betabloqueio, se introduzido em doses baixas, era bastante útil em pacientes com insuficiência cardíaca

DESTAQUES

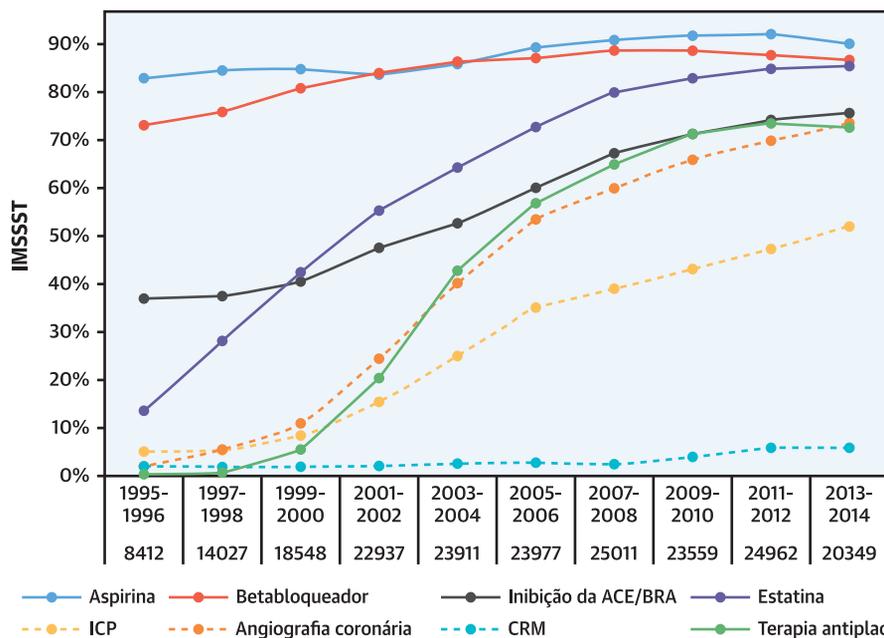
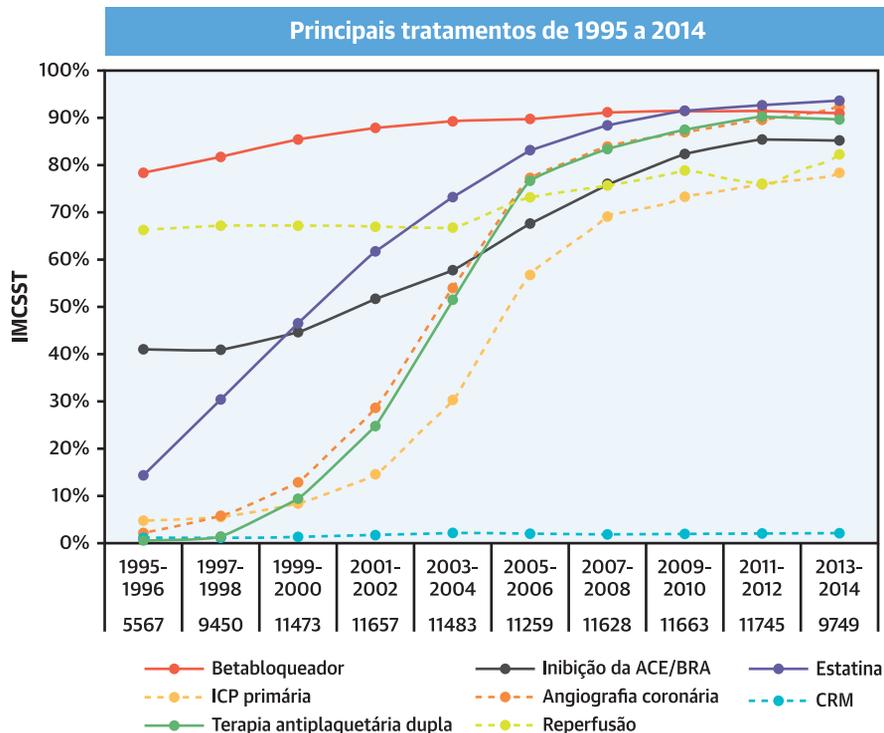
- A adoção de novos tratamentos eficientes nas últimas décadas diminuiu a mortalidade intra-hospitalar em SCA de 30% para 3% e depois para 8% atualmente.
- Nos últimos 20 anos, a mortalidade em 1 ano foi reduzida pela metade, de cerca de 22% para 11%.
- As melhorias são baseadas na implementação de desfechos de ensaios clínicos randomizados em larga escala, as quais testaram cada nova abordagem de tratamento em 1 por 1.
- Pesquisas contínuas são necessárias para identificar novas metas de tratamento e regimes eficazes para melhorar ainda mais os desfechos.

(15). Posteriormente, o betabloqueio imediato no IAM foi recomendado para reduzir a dor no peito, o tamanho do infarto, a insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares e supraventriculares e morte súbita. No entanto, atualmente, havendo vários outros tratamentos que contribuem para os mesmos objetivos, questiona-se até se o betabloqueio deve continuar sendo um tratamento de rotina em longo prazo em pacientes após IM (16).

A REDESCOBERTA DA TROMBOSE CORONARIANA E DIFERENTES TIPOS DE IM NA DÉCADA DE 1980

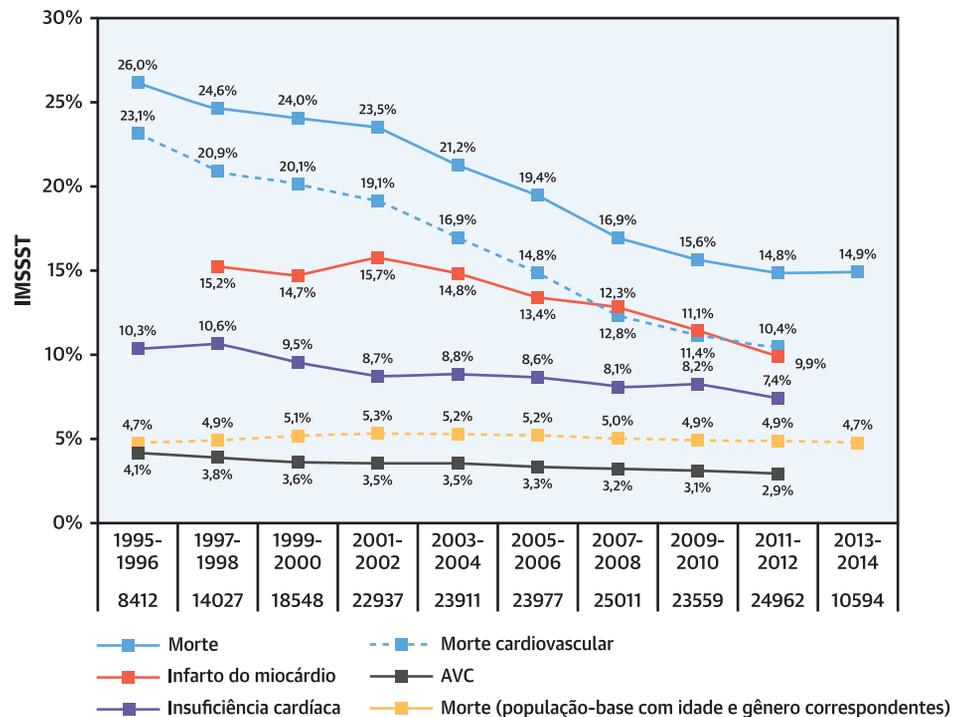
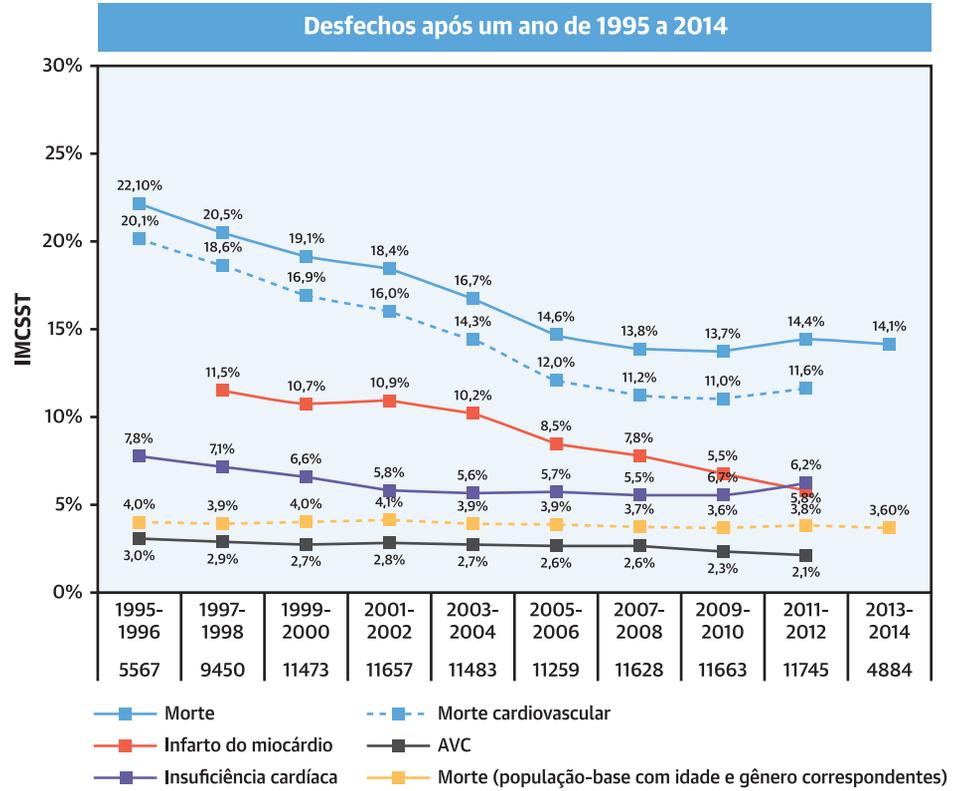
Nas décadas de 1960 e 1970, houve uma controvérsia sobre se a descoberta de coágulos coronários na autópsia eram a causa ou uma consequência do IM. Somente após a demonstração ao vivo de trombose coronária e sua recanalização por trombólise na angiografia coronariana que a comunidade de cardiologia se convenceu de sua importância para o IAM (17-19). Ao mesmo tempo, alguns patologistas mostraram convincentemente que a maioria dos IM é causada por erosão ou ruptura de placa, formação de trombo, obstrução permanente ou transitória do fluxo sanguíneo coronariano e/ou embolização a jusante, levando à lesão do miocárdio (17-22). Reconheceu-se a importância do conceito de instabilidade na doença arterial coronariana. As principais manifestações clínicas das lesões instáveis foram posteriormente resumidas como infarto do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IMCSST) causado por uma oclusão total de artéria coronária (17-20) e infarto do miocárdio sem supradesnível do segmento ST (IMSSST) relacionado a uma estenose trombótica grave com oclusões temporárias, embolização a jusante e/ou

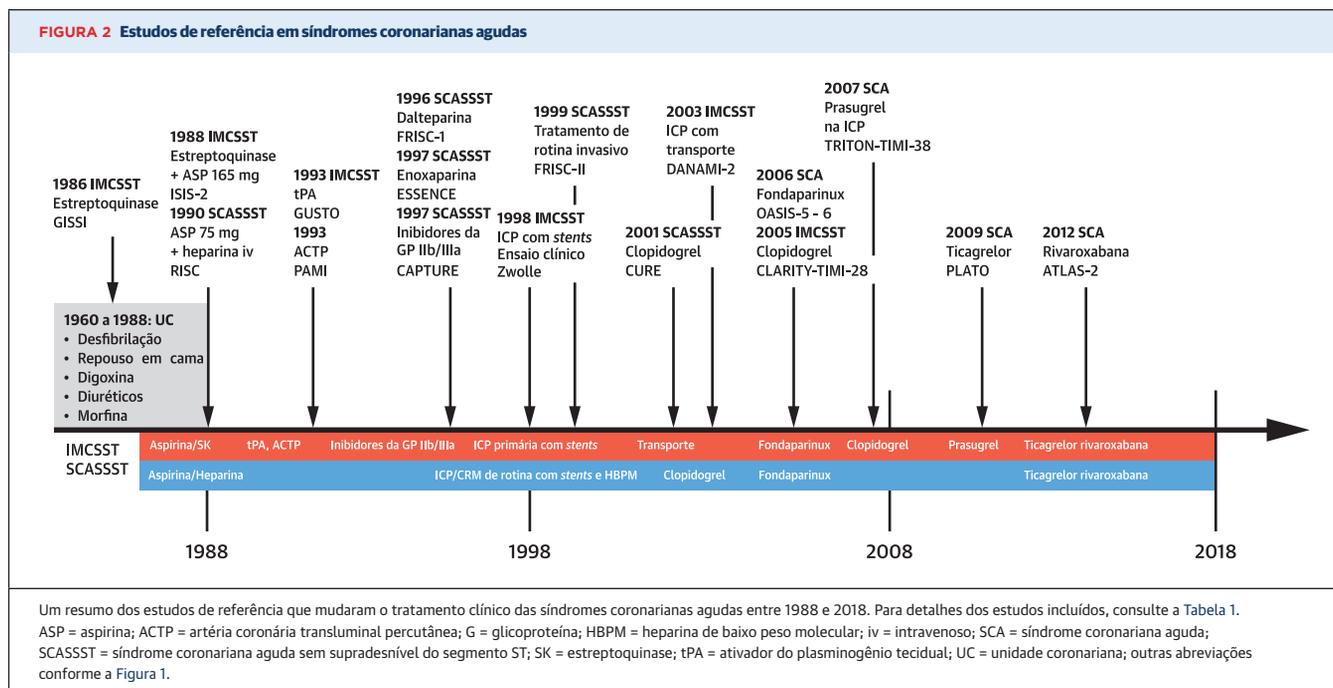
FIGURA 1 Tratamentos intra-hospitalares e desfechos clínicos em 1 ano em pacientes com infarto agudo do miocárdio na Suécia entre 1995 e 2014



Dados do registro nacional na Suécia [SWEDEHEART (*The Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies/Sistema da Web Sueco para Aprimoramento e Desenvolvimento de Cuidados Baseados em Evidências em Doenças Cardíacas Avaliadas de Acordo com Terapias Recomendadas*)], que incluíam todas as síndromes coronarianas agudas, seus tratamentos e, simultaneamente, desfechos clínicos na Suécia registrados entre 1995 e 2014 e que são apresentados para infartos do miocárdio com e sem supradesnível do segmento ST. Figuras adaptadas publicadas com permissão do European Heart Journal (3, 4). BRA = bloqueador dos receptores da angiotensina; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; ECA = enzima conversora de angiotensina; IMCSST = infarto do miocárdio com supradesnível do segmento ST; IMSSST = infarto do miocárdio sem supradesnível do segmento ST; ICP = intervenção coronária percutânea.

FIGURA 1 Continuação





oclusão total em uma área protegida por suprimento sanguíneo colateral preestabelecido (21, 22). Com base na possibilidade de identificar essas condições por meio de alterações eletrocardiográficas dinâmicas e elevação de biomarcadores de lesão miocárdica (troponina), foram desenvolvidas estratégias otimizadas de tratamentos de cada condição aguda (5-9).

TRATAMENTO DE REPERFUSÃO DE IMCSST AGUDO INICIADO NA DÉCADA DE 1980

No final da década de 1970, foram relatados os primeiros resultados bem-sucedidos da recanalização de artérias coronárias ocluídas com fibrinólise intracoronariana com estreptoquinase em pacientes com IMCSST (17, 19). Mais ou menos na mesma época, foi publicado o primeiro ensaio clínico randomizado de fibrinólise intravenosa controlado por placebo, no qual 315 pacientes foram designados para estreptoquinase ou grupo controle. O grupo tratado com estreptoquinase teve uma mortalidade reduzida em 6 meses (de 30,6% para 15,6%; $p = 0,01$) (23). O primeiro ensaio clínico em larga escala que documentou definitivamente a eficácia da estreptoquinase intravenosa em comparação ao placebo foi o estudo GISSI (*Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico*/Grupo Italiano para o Estudo da Estreptoquinase no Infarto do Miocárdio), publicado em 1986, com 11.712 pacientes com IMCSST, que demonstrou que a mortalidade em 21 dias foi reduzida de 13,0% para 10,7% [razão de risco (HR,

hazard ratio): 0,81; $p < 0,0002$], com os maiores efeitos no início da terapia dentro de 6 h após o início da dor (24) (Figura 2, Tabela 1). Em 1988, houve um segundo avanço com a publicação do ISIS-2 (*International Study of Infarct Survival Collaborative Group*/Estudo Internacional do Grupo Colaborativo de Sobrevida ao Infarto) (25), o qual verificou a eficácia da estreptoquinase e acrescentou informações sobre os efeitos incrementais da aspirina. Em um planejamento fatorial 2×2 , com 17.187 pacientes com IMCSST incluídos nas 24 h após o início dos sintomas, o ensaio clínico ISIS-2 mostrou que a mortalidade em 5 semanas foi reduzida de 11,8% para 9,4% apenas com aspirina (a uma dose de 160 mg uma vez ao dia), de 12,0% a 9,2% apenas com estreptoquinase e de 13,2% a 8,0% pela combinação de ambos os tratamentos. Além disso, os pacientes tratados com a combinação também apresentaram menor incidência de acidente vascular cerebral e de reinfarto, embora tenha havido um pequeno aumento nas hemorragias cerebrais. Os resultados desse estudo enfatizaram ainda mais a importância do tempo para o início do tratamento, além de que mais vidas foram salvas quando o tratamento foi iniciado mais cedo.

Mais medicamentos específicos de fibrina do que a estreptoquinase, usados em conjunto com anticoagulantes adjuvantes, foram gradualmente desenvolvidos e demonstraram ser mais eficientes para lisar o trombo, obtendo uma artéria aberta e reduzindo a mortalidade. O principal ensaio clínico a comparar a eficácia e a segurança dos trombolíticos de primeira e segunda

geração foi o GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries/Utilização Global de Estreptoquinase e Ativador de Plasminogênio Tecidual para Artérias Ocluídas*), que contou com 41.021 pacientes com IMCSST dentro de 6 h do início dos sintomas. Os resultados mostraram que o ativador do plasminogênio tecidual (tPA) combinado com heparina intravenosa administrada por 48 h teve mortalidade menor em 30 dias (6,3% vs. 7,2%; $p < 0,001$) em comparação com a estreptoquinase combinada com heparina subcutânea ou intravenosa adjuvante (26). No entanto, a incidência de acidente vascular cerebral hemorrágico foi maior com tPA do que com estreptoquinase (0,72% vs. 0,49%; $p = 0,003$).

A importância de obter uma artéria coronária aberta no menor tempo possível foi destacada no subestudo angiográfico do ensaio clínico GUSTO (27). Uma artéria relacionada a infarto patente aos 90 min foi maior (81%) com tPA do que com estreptoquinase (54% a 60%), embora as taxas de pervejade em longo prazo e reoclusão tardia tenham sido semelhantes. Estudos posteriores com trombólise pré-hospitalar mostraram que reduzir o tempo de abertura da artéria ocluída reduziu ainda mais a mortalidade (28, 29). Atualmente, existem quatro agentes fibrinolíticos disponíveis comercialmente [estreptoquinase, alteplase (tPA), tenecteplase e reteplase]. O tenecteplase é preferido nas atuais diretrizes de IMCSST de 2017 da Sociedade Europeia de Cardiologia (9) devido à sua facilidade de administração intravenosa como uma dose única ajustada por peso e idade, ao menor risco de sangramentos não cerebrais e menor necessidade de transfusão de sangue do que as alternativas (30).

ABRIR AS ARTÉRIAS CORONÁRIAS E MANTÊ-LAS ABERTAS NO IMCSST PELA ICP PRIMÁRIA

A angiografia coronariana com angioplastia com balão foi introduzida no tratamento da angina estável em 1977 pelo cardiologista alemão Andreas Gruentzig (31, 32). No entanto, as vantagens da intervenção coronária percutânea (ICP) em pacientes com IAM em comparação à terapia fibrinolítica permaneceram incertas nos primeiros ensaios clínicos menores (33). O avanço ocorreu em 1993, quando o Grupo PAMI (*Primary Angioplasty in MI/Angioplastia Primária no IM*) (34) mostrou, em 395 pacientes com IMCSST randomicamente designados, que ICP vs. tPA tinha uma taxa de mortalidade/reinfarto intra-hospitalar consideravelmente mais baixa (5,1% vs. 12,0%; $p = 0,02$), cuja diferença foi mantida em 6 meses (16,8% vs. 8,5%; $p = 0,02$). Além disso, a taxa de hemorragia intracraniana foi reduzida consideravelmente (0% vs. 2,0%; $n = 32$; $p = 0,05$). A técnica de ICP com angio-

plastia com balão foi aprimorada simultaneamente pelo uso rotineiro de *stents* convencionais. Em 1988, o estudo sobre *stents* de Zwolle (35) em 227 pacientes randomizados com IMCSST mostrou que, aos 6 meses, o implante de *stent* estava associado a uma quantidade menor de eventos cardíacos gerais em comparação à angioplastia com balão (5% vs. 20%; $p = 0,012$), principalmente devido a menos IMs e revascularizações dos vasos-alvo. Em 2003, o ensaio clínico DANAMI-2 (*Danish Multicenter Randomized Study on Fibrinolytic Therapy versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction/Estudo Randomizado Multicêntrico Dinamarquês sobre Terapia Fibrinolítica versus Angioplastia Coronariana Aguda no Infarto Agudo do Miocárdio*) (36), que randomizou 1.572 pacientes com IMCSST, mostrou que tanto os pacientes randomizados em centros distantes como em centros de ICP primária apresentaram grandes benefícios com PCI primária vs. tPA. Por fim, os dados do *Swedish National Coronary Care Unit Registry* (Registro Nacional da Unidade Coronariana de Assistência Médica Suíça) em 2006 também indicaram que, quando comparada à trombólise pré-hospitalar, houve uma redução na mortalidade com ICP primária, independentemente do tempo de transporte (37). Com base nessas evidências, a ICP primária tornou-se o tratamento de reperfusão de preferência a todos os pacientes com IMCSST que podem chegar a um centro invasivo dentro de 120 min após o início da dor no peito (5, 9).

Em geral, a reperfusão precoce é benéfica e diminui o tamanho do IM, a remodelação do ventrículo esquerdo e a morte. No entanto, estudos experimentais mostraram que alguns cardiomiócitos na área de infarto que eram viáveis no momento da reperfusão acabam sofrendo apoptose e morrendo mais tarde, um processo chamado "lesão por reperfusão". Modelos experimentais para inibir a apoptose podem reduzir o tamanho do infarto (38); no entanto, em um estudo clínico com 970 pacientes com IMCSST agudo, os quais foram randomicamente designados a uso de ciclosporina via intravenosa ou placebo, não foi apresentado efeito sobre os desfechos clínicos como morte e insuficiência cardíaca em 1 ano (39). Outra estratégia para reduzir a lesão de reperfusão por meio da indução de isquemia remotamente no músculo esquelético, que foi estudada em 1.612 pacientes randomicamente submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, não reduziu uma combinação de parâmetros cardiovasculares em 12 meses (40).

INIBIÇÃO PLAQUETÁRIA COM ASPIRINA EM IMSSST

Na década de 1970, diversos estudos indicaram que a aspirina pode prevenir eventos isquêmicos em pacientes com doença cardiovascular prévia. No início da década

TABELA 1 Principais ensaios clínicos que mudaram o conceito de tratamento de pacientes com síndrome coronariana aguda entre 1986 e 2018

Ano	Ensaio clínico (Nº ref.)	Tipo de IM	N	Tratamento	Resultado principal
1986	GISSI (24)	IMCSST	11.806	estreptoquinase iv vs. placebo dentro de 12 h do início dos sintomas	A mortalidade em 21 dias com tratamento foi reduzida para 10,7%, de 13,0% (RR: 0,81; p = 0,0002)
1988	ISIS-2 (25)	IMCSST	17.187	Desenho fatorial 2 x 2: 1. Infusão de 1 h de estreptoquinase iv a 1,5 MU 2. Aspirina 160 mg 3. Combinação de aspirina e estreptoquinase 4. Placebo	A mortalidade vascular em 5 semanas foi reduzida; 1. De 12,0% a 9,2% apenas com estreptoquinase vs. placebo 2. De 11,8% a 9,4% apenas com aspirina vs. placebo 3. De 13,2% a 8,0% com a combinação de aspirina e estreptoquinase em comparação a placebo
1990	RISC (44, 45)	Angina instável/ SCASSST	796	Desenho fatorial 2 x 2: 1. Aspirina 75 mg vs. placebo por 1 ano 2. E/ou heparina iv intermitente intra-hospitalar vs. placebo por 5 dias	O risco de IM/morte diminuiu com aspirina vs. placebo no dia 5 (2,5% vs. 5,8%; RR: 0,43; IC95%: 0,21-0,91; p = 0,033), continuado a 1 mês (4,3% vs. 13,4%; RR: 0,31; IC95%: 0,18-0,53; p < 0,0001), a 3 meses (6,5% vs. 17,1%; RR: 0,36; IC95%: 0,23-0,57; p < 0,0001), e ainda presente após 1 ano (11,0% vs. 21,4%; RR: 0,52; IC95%: 0,37 a 0,72; p < 0,0001). A heparina em comparação ao placebo reduziu o IM/morte em 75% durante os 5 dias de tratamento, mas o efeito não foi mantido depois disso.
1993	GUSTO (26)	IMCSST	41.021	Quatro braços paralelos: 1. estreptoquinase iv + heparina sc 2. estreptoquinase iv + heparina iv 3. tPA acelerado + heparina iv 4. estreptoquinase + tPA + heparina iv	A mortalidade em 30 dias na estreptoquinase com heparina sc/heparina iv foi de 7,2%/7,4%, em tPA acelerado + heparina iv foi de 6,3%, e a combinação de estreptoquinase iv/tPA/heparina iv foi de 7,0%. Mortalidade com tPA + heparina iv em comparação a qualquer regime de estreptoquinase (6,3% vs. 7,2%-7,4%; RR: 0,86; IC95%: 0,79-0,94; p = 0,001). Ocorreu acidente vascular cerebral hemorrágico em 0,49%, 0,54%, 0,72% e 0,94%. No geral, o desfecho combinado de morte/acidente vascular cerebral incapacitante foi mais baixo com tPA acelerado em comparação a qualquer regime de estreptoquinase (6,9% vs. 7,8%; p = 0,006).
1993	PAMI (34)	IMCSST	395	ICP primária (sem stent) vs. tPA	A morte intra-hospitalar com ICP vs. tPA foi de 2,6% vs. 6,5% (p = 0,06), enquanto reinfarto/morte intra-hospitalar foi de 5,1% vs. 12,0% (p = 0,02). A menor taxa de reinfarto/morte em 6 meses com ICP persistiu em 6 meses (8,5% vs. 16,8%; p = 0,02). A hemorragia intracraniana intra-hospitalar com ACTP vs. tPA foi menor (0% vs. 2,0%; p = 0,05).
1996	FRISC-1 (62)	Angina instável/ SCASSST	1.506	Alta dose de dalteparina sc bid vs. placebo por 6 dias. Dose mais baixa de dalteparina sc 1xdia vs. placebo por 35 a 45 dias	A taxa de morte/novo IM foi menor com dalteparina em comparação ao placebo em 6 dias 1,8% vs. 4,8% (RR: 0,37; IC95%: 0,20-0,68; p < 0,001). Aos 40 dias, a taxa de morte/IM foi de 8,0% vs. 10,7% (RR: 0,75; IC95%: 0,54-1,03; p = 0,07) e de morte/IM/angina recorrente foi de 18,0% vs. 23,7% (HR: 0,76; IC95%: 0,62-0,92; p = 0,005).
1997	ESSENCE (64)	SCASSST	3.171	Randomizado para dois tratamentos ativos por 48 h a um máximo de 8 dias: 1. Enoxaparina sc bid 2. heparina iv	Aos 30 dias, a taxa de morte/IM/angina recorrente foi menor no grupo enoxaparina vs. heparina (19,8% vs. 23,3%; OR: 0,81; IC95%: 0,68-0,96; p = 0,016). O risco de sangramento maior foi semelhante (6,5% vs. 7,0%; p = 0,57).
1997	CAPTURE (92)	SCASSST	1.266	Infusão intravenosa de abciximab ou placebo por 18 a 24 h antes da ICP e continuada 1 h depois.	Aos 30 dias, a taxa de morte/IM/intervenção coronária urgente foi reduzida com abciximab (11,3% vs. 15,9%; p = 0,012), alcançado principalmente pela redução de novo IM (4,8% vs. 9,0%; p = 0,003). A taxa de sangramento maior aumentou no grupo tratado com abciximab (3,8% vs. 1,9%; p = 0,043).
1998	Ensaio clínico Zwolle com uso de stent primário (35)	IMCSST	227	Uso de stent primário da artéria relacionada ao infarto vs. angioplastia com balão (ACTP)	Aos 6 meses, o stent comparado ao grupo ACTP apresentou uma quantidade menor de eventos cardíacos gerais (95% vs. 80%; p = 0,012). A taxa foi menor para infarto do miocárdio [1% (n = 1) vs. 7% (n = 8); p = 0,036] e revascularização do vaso-alvo [4% (n = 8) vs. 17% (n = 19); p = 0,0016]. A mortalidade geral dos pacientes incluídos foi de 2% (n = 5).
1999	FRISC-II (47, 48, 49)	SCASSST	2.457	Estratégia de tratamento invasivo intra-hospitalar em comparação a um tratamento primariamente não invasivo	Aos 12 meses, a taxa de morte/novo IM com terapia invasiva foi reduzida para 10,4% vs. 14,1% (RR: 0,74; IC95%: 0,60-0,92; p = 0,005) e morte isolada de 3,9% para 2,2% (RR: 0,57; IC95%: 0,36-0,90; p = 0,005). Foi demonstrado que os efeitos são mantidos por até 15 anos.
2001	CURE (52)	SCASSST	12.562	Clopidogrel ou placebo iniciado dentro de 24 h do início dos sintomas e mantido por 3 a 12 meses	Aos 12 meses, a taxa de morte cardiovascular/novo IM/acidente vascular cerebral foi menor no grupo clopidogrel (9,3% vs. 11,4%; RR: 0,80; IC95%: 0,72-0,90; p < 0,001) e a taxa de sangramento maior foi mais alta (3,7% vs. 2,7%; RR: 1,38; p = 0,001).
2003	DANAMI-2 (36)	IMCSST	1.572	ICP com transporte vs. alteplase iv	Aos 30 dias, a taxa de morte/reinfarto/acidente vascular cerebral incapacitante foi menor na ICP primária em comparação à alteplase iv, tanto no transporte (8,5% vs. 14,2%; OR: 0,56; IC95%: 0,38-0,81; p = 0,002) quanto em centros invasivos (6,7% vs. 12,3%; OR: 0,52; IC95%: 0,27-1,00; p = 0,05).
2005	CLARITY-TIMI-28 (53)	IMCSST	3.491	Clopidogrel (bolus de 300 mg seguido de 75 mg od) ou placebo em pacientes tratados com fibrinólise e agendados para ICP entre 48 e 192 h após a medicação do estudo	A taxa de mortalidade intra-hospitalar/novo IM/artéria ocluída relacionada ao infarto foi menor com o clopidogrel em comparação ao placebo (15,0% vs. 21,7%; OR: 0,64; IC95%: 0,44-0,92; p < 0,001). Aos 30 dias, a taxa de morte cardiovascular/isquemia miocárdica recorrente/revascularização urgente foi menor com clopidogrel (11,6% vs. 14,1%; OR: 0,80; IC95%: 0,65-0,97; p = 0,03).
2006	OASIS-5 (72)	SCASSST	20.078	Desenho duplo-cego e duplo-simulado: fondaparinux sc 2,5 mg vs. enoxaparina sc bid até 8 dias (média 6 dias)	Aos 9 dias, a taxa de morte/novo IM/isquemia refratária foi semelhante nos dois grupos de tratamento (5,8%; HR: 1,01; IC95%: 0,90-1,13) e a taxa de sangramento maior foi mais baixa (2,2% vs. 4,1%; HR: 0,52; IC95%: 0,44-0,61; p < 0,001) com fondaparinux em comparação a enoxaparina. A taxa de morte/IM/acidente vascular cerebral foi menor com fondaparinux em 30 dias (6,7% vs. 7,5%; HR: 0,85; IC95%: 0,80-0,98; p = 0,02) e em 180 dias (11,3% vs. 12,5%; HR: 0,89; IC95%: 0,82-0,97; p = 0,007).

Continua na próxima página

TABELA 1 Continuação

Ano	Ensaio clínico (Nº ref.)	Tipo de IM	N	Tratamento	Resultado principal
2006	OASIS-6 (74)	IMCSST	12.092	Desenho duplo-cego: Fondaparinux sc 2,5 mg ou placebo por 9 dias. Dois estratos; 1) placebo durante todo o período de tratamento; ou 2) heparina não fracionada por 48 h seguida de placebo	Aos 30 dias, a taxa de morte/reinfarto foi menor com fondaparinux em comparação a placebo (9,7% vs. 11,2%; HR: 0,86; IC95%: 0,77-0,96; p = 0,008). A taxa de morte/reinfarto já era mais baixa aos 9 dias (7,4% vs. 8,9%; HR: 0,83; IC95%: 0,73-0,94; p = 0,003) e persistiu aos 180 dias (13,4% vs. 14,8%; HR: 0,88; IC95%: 0,79-0,97; p = 0,008). Entre os pacientes tratados com ICP primária, a taxa de morte/reinfarto foi semelhante a fondaparinux e placebo aos 30 dias (5,1% vs. 6,1%; HR: 1,20; IC95%: 0,91-1,57; p = 0,19) e permaneceu não significativo aos 9 e 180 dias.
2007	TRITON-TIMI-38 (55)	SCA-ICP	13.608	Duplo-cego, dois braços de tratamento ativo: Prasugrel (bolus de 60 mg + 10 mg od) ou clopidogrel (bolus de 300 mg + 75 mg od) por 6 a 15 meses	Aos 6 a 15 meses, a taxa de morte cardiovascular/IM/acidente vascular cerebral foi menor com prasugrel (9,9% vs. 12,1%; HR: 0,81; IC95%: 0,73-0,90; p < 0,001). Os eventos de sangramento maior foram maiores com o prasugrel (2,4% vs. 1,8%; HR: 1,32; IC95%: 1,03-1,68; p = 0,03), incluindo mais sangramentos fatais [0,4% (n = 21) vs. 0,1% (n = 5); HR: 4,19; IC95%: 1,58-11,11; p = 0,002]. O sangramento intracraniano foi semelhante [0,3% (n = 19) vs. 0,3% (n = 17); HR: 1,12; IC95%: 0,58-2,15; p = 0,74].
2009	PLATO (56)	SCA	18.624	Desenho duplo-cego e duplo-simulado. Ticagrelor (dose de ataque de 180 mg, seguida de 90 mg bid) ou clopidogrel (dose de ataque de 300 a 600 mg, dose de manutenção de 75 mg od) por 6 a 12 meses (mediana de 9 meses)	Aos 6 a 12 meses, a taxa de morte vascular/IM/acidente vascular cerebral foi menor no grupo ticagrelor (9,8% vs. 11,7%; HR: 0,84; IC95%: 0,77-0,92; p < 0,001). O sangramento maior não relacionado ao procedimento foi maior com ticagrelor (4,5% vs. 3,8%; HR: 1,19; IC95%: 1,19-1,38; p = 0,03), incluindo mais sangramentos intracranianos fatais, mas menos de outros tipos de sangramentos fatais.

ACTP = angioplastia coronária transluminal percutânea; AI = angina instável; CLARITY-TIMI-28 = Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 28/ Clopidogrel como Terapia Adjuvante de Reperusão – Trombólise em Infarto do Miocárdio 28; CURE = Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events/Clopidogrel em Angina Instável para Prevenir Eventos Recorrentes; DANAMI = Danish Multicenter Randomized Study on Fibrinolytic Therapy versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction/Estudo Randomizado Multicêntrico Dinamarquês sobre Terapia Fibrinolítica versus Angioplastia Coronariana Aguda no Infarto Agudo do Miocárdio; ESSENCE = Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events/Eficácia e Segurança da Enoxaparina Subcutânea em Eventos Coronarianos sem Onda Q; FRISC = Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease/ Revascularização Rápida Durante a Instabilidade na Doença Arterial Coronariana; GISSI = Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico/Grupo Italiano para o Estudo da Estreptoquinase no Infarto do Miocárdio; GUSTO = Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries/Utilização Global de Estreptoquinase e Ativador de Plasminogênio Tecidual para Artérias Ocluídas; HR = razão de risco (hazard ratio); IMCSST = infarto do miocárdio com supradesnível do segmento ST; IMSST = infarto do miocárdio sem supradesnível do segmento ST; IC = intervalo de confiança; ICP = intervenção coronária percutânea; ISIS-2 = International Study of Infarct Survival Collaborative Group/Estudo Internacional do Grupo Colaborativo de Sobrevida ao Infarto; iv = intravenoso; OASIS = Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes/Organização para Avaliar Estratégias em Síndromes Isquêmicas Agudas; OR = razão de chances (odds ratio); PAMI = Primary Angioplasty in MI/Angioplastia Primária no IM; PLATO = A Comparison of Ticagrelor (AZD6140) and Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndrome/Uma Comparação de Ticagrelor (AZD6140) e Clopidogrel em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda; RR = risco relativo; sc = subcutâneo; SCASSST = síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST; tPA = ativador de tecido plasminogênio; TRITON-TIMI = Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel – Thrombolysis In Myocardial Infarction/Ensaio Clínico para Avaliar a Melhoria dos Resultados Terapêuticos com a Otimização da Inibição Plaquetária com Prasugrel – Trombólise no Infarto do Miocárdio.

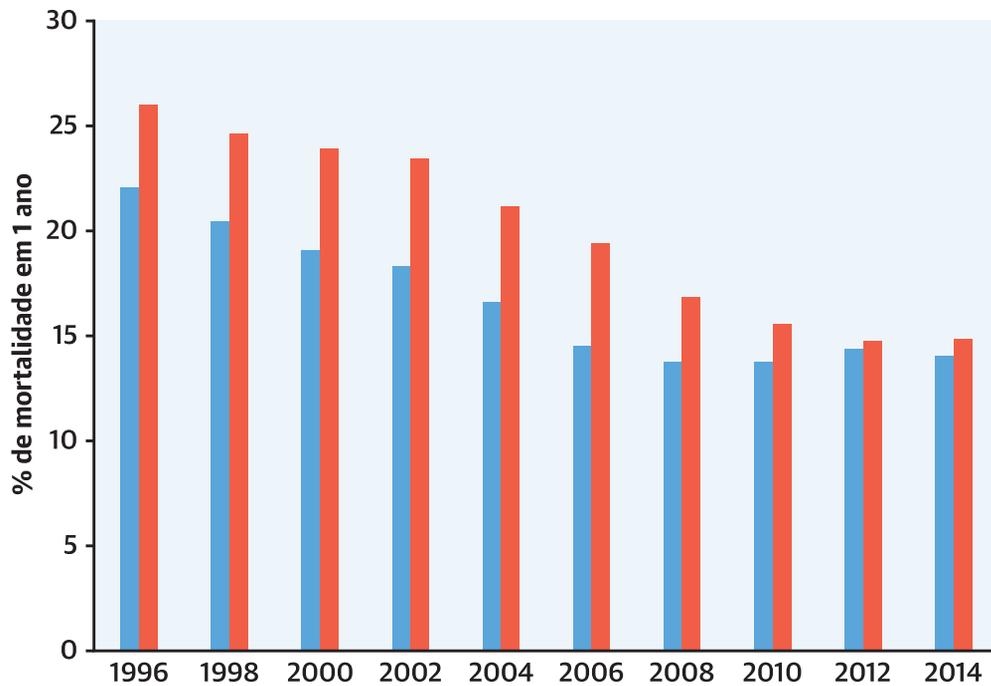
de 1980, foi demonstrado que a aspirina exerce seu efeito antitrombótico por meio da inibição da agregação plaquetária mediada pelo tromboxano A2 e que baixas doses de aspirina podem fornecer os mesmos efeitos antitrombóticos que as altas doses testadas anteriormente (41). No início da década de 1980, um estudo cooperativo com a *Veterans Administration* (VA) randomizou 1.266 homens com angina instável, mas sem um IM, e mostrou que a aspirina 350 mg uma vez ao dia, em comparação ao placebo, reduziu pela metade o risco de morte ou IM durante o seguimento de 3 meses (42). Em meados da década de 1980, um estudo canadense randomizando 555 pacientes com angina instável confirmou que doses muito altas de aspirina (1.400 mg por dia), em comparação ao placebo, reduziram pela metade o risco de 2 anos de novo IM ou morte (43). No entanto, eram desconhecidas as doses que proporcionavam um equilíbrio adequado entre eficácia e segurança em diferentes contextos clínicos. Por fim, alguns anos depois, o estudo RISC mostrou o mesmo efeito protetor com maior segurança ao randomizar 796 homens com IMSST a uma dose muito baixa de aspirina (75 mg por dia) em comparação ao placebo (44, 45). Simultaneamente, o ensaio clínico ISIS-2 mostrou que uma dose baixa de aspirina,

160 mg/dia, também proporcionou um grande benefício em pacientes com IMCSST (25). No final da década de 1980, as metanálises dos ensaios clínicos com aspirina mostraram claramente que esse tratamento reduziu a mortalidade vascular em 15% e novo IM/acidente vascular cerebral em 30% em pacientes com qualquer tipo de doença vascular, independentemente da dose (46). Portanto, atualmente as doses baixas de aspirina de 50 a 100 mg por dia são o padrão de atendimento em pacientes com ou após IAM (5, 6, 8, 9).

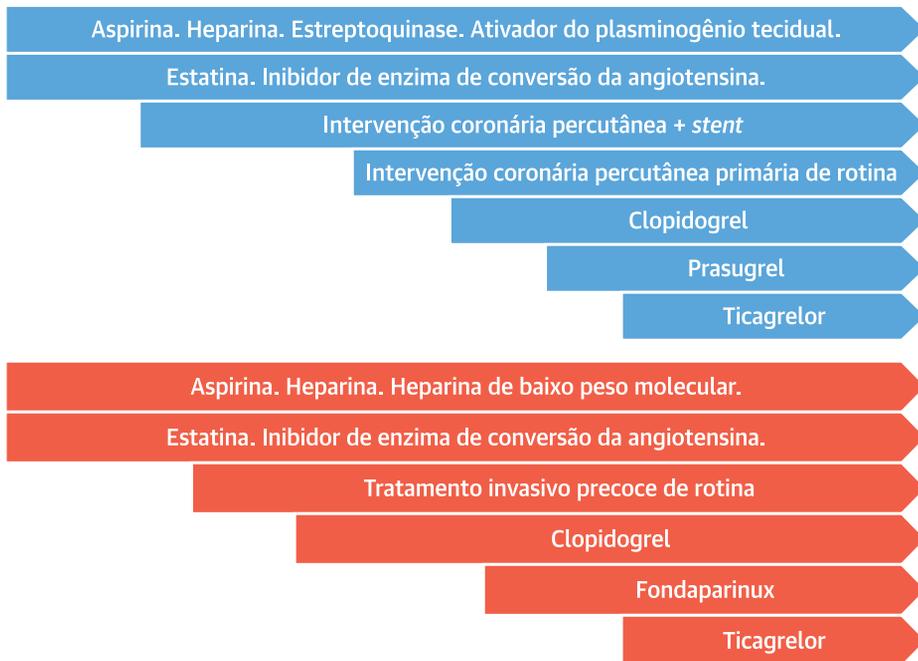
REVASCLARIZAÇÃO PRECOZE DA ANGINA INSTÁVEL E IMSST

A maioria dos pacientes com angina instável/IMSST tem uma estenose trombótica subjacente com base em uma placa aterosclerótica rompida com um processo trombótico sobreposto, levando à oclusão transitória, estenose grave e/ou embolização a jusante. Essa lesão instável está associada a um alto risco de progressão com novo IM e morte, ainda que os sintomas de dor no peito diminuam (20-22). Apesar da falta de evidências de ensaios clínicos randomizados na década de 1990, muitas vezes, a revascularização coronariana era rea-

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Intervenções farmacológicas em síndromes coronarianas agudas: mortalidade e uso de tratamentos baseados em evidências



- Infarto do miocárdio com supradesnível do segmento ST
- Infarto do miocárdio sem supradesnível do segmento ST



Szummer, K. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(12):1618-36.

Desenvolvimento de mortalidade em 1 ano em relação à introdução de novos tratamentos baseados em evidências de infarto agudo do miocárdio ao longo de 2 décadas.

lizada nesses pacientes devido a sinais de isquemia no teste de esforço antes da alta, mas sem prova definitiva de redução de morte ou reinfarcto. Foi apenas em 1999, quando os resultados do estudo FRISC-II (*Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease-II/ Revascularização Rápida Durante a Instabilidade na Doença Arterial Coronariana II*) (47) estavam disponíveis, que passou a haver evidências definitivas de que o uso de uma estratégia invasiva intra-hospitalar de rotina em pacientes em angina instável/IMSSST foram associados a uma taxa consideravelmente mais baixa de IM/morte. O ensaio clínico FRISC-II randomizou 2.457 pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) sem supradesnível do segmento ST para uma estratégia invasiva precoce vs. conservadora e mostrou uma redução de IM/morte em 6 meses (9,4% vs. 12,1%; $p = 0,031$) que persistiu em 1 ano (10,4% vs. 14,1%; $p = 0,005$) (48). Na reanálise após 15 anos de seguimento, e apesar de uma alta proporção de cruzamentos de tratamento médico a invasivo ao longo do tempo, a atribuição à terapia invasiva precoce foi associada a um tempo de 18 meses a mais até um novo IM e 37 meses a mais até a necessidade de qualquer nova hospitalização (49). Os resultados favoráveis de uma terapia invasiva precoce em comparação a uma estratégia invasiva seletiva entre pacientes com IMSSST foram confirmados posteriormente, no ensaio clínico TACTICS-TIMI-18 (*Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 18/Tratar Angina com Aggrastat e Determinar o Custo da Terapia com uma Estratégia Invasiva ou Conservadora – Trombólise no Infarto do Miocárdio 18*) (50) e RITA-3 (*Randomized Intervention Trial of unstable Angina 3/Ensaio Clínico Randomizado de Intervenção da Angina Instável 3*) (51). Com base nesses estudos, um tratamento invasivo precoce se tornou a abordagem de preferência em pacientes de risco intermediário a alto com angina instável/IMSSST desde o início da década de 2000 (6, 8).

TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA DUPLA (EM IMCSST E IMSSST). O risco de retrombose e lesões coronárias é maior na presença de mais material trombótico na lesão coronariana, como em pacientes com IMCSST e IMSSST. Já no início da ICP com uso de *stent*, ficou estabelecido que o tratamento precisava ser combinado com uma inibição plaquetária mais intensa com uma combinação de aspirina e um inibidor do receptor P2Y12 para evitar o risco de trombose do *stent*, que é ainda maior na intervenção de lesões trombóticas. O primeiro inibidor de P2Y12 clinicamente eficaz foi a tienopiridina ticlopidina, que proporcionou inibição plaquetária em longo prazo por se ligar irreversivelmente ao receptor P2Y12, mas, infelizmente, ela estava associada a um risco de

supressão da medula óssea. A tienopiridina de segunda geração, o clopidogrel, não tem esse efeito colateral, e sua eficácia e segurança foram estabelecidas no ensaio clínico CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events/Clopidogrel em Angina Instável para Prevenir Eventos Recorrentes*), publicado em 2001. Esse ensaio clínico randomizou 12.562 pacientes com angina instável/IMSSST para clopidogrel vs. placebo e mostrou uma redução relativa de 20% no risco de morte cardiovascular/IM/acidente vascular cerebral, de 11,4% para 9,3% ($p < 0,001$), com um aumento simultâneo do risco de sangramento maior, de 2,7% para 3,7% ($p = 0,001$) durante 3 a 12 meses (mediana de 9 meses) de tratamento, além de aspirina (52). Esses resultados levaram o clopidogrel a ser considerado por muitos anos como o tratamento antiplaquetário padrão associado à aspirina em pacientes com IMSSST. Em 2005, dois ensaios clínicos confirmaram resultados benéficos com clopidogrel em pacientes com IMCSST (53, 54). O ensaio clínico CLARITY-TIMI-28 (*Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 28/Clopidogrel como Terapia Adjuvante de Reperusão*) randomizou 3.491 pacientes com IMCSST tratados com fibrinólise para tratamento adjuvante com clopidogrel ou placebo, além de aspirina, e apresentou uma menor taxa de oclusão coronariana relacionada a infarto na angiografia e menor mortalidade cardiovascular/IM/isquemia recorrente em 30 dias (14,1% no clopidogrel tratado vs. 11,6% no placebo tratado; $p = 0,03$) (53). O COMMIT (*Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial/Ensaio Clínico com Clopidogrel e Metoprolol em Infarto do Miocárdio*) (54) randomizou 45.852 pacientes com IMCSST, dos quais cerca de 54% foram tratados com fibrinolíticos, a clopidogrel ou placebo para uma média de 15 dias, apresentando uma taxa menor de morte/reinfarto/acidente vascular cerebral (9,2% vs. 10,1%; $p = 0,002$) e morte por todas as causas (7,5% vs. 8,1%; $p = 0,03$).

Atualmente, há dois inibidores de P2Y12 de terceira geração disponíveis, prasugrel e ticagrelor, que oferecem uma inibição plaquetária mais rápida, intensa e consistente do que o clopidogrel. O prasugrel, uma tienopiridina de terceira geração, foi comparado ao clopidogrel em 13.608 pacientes randomizados com IMCSST ou IMSSST com planejamento para ICP no TRITON-TIMI-38 (*TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38/Ensaio Clínico para Avaliar a Melhoria dos Resultados Terapêuticos com a Otimização da Inibição Plaquetária com Prasugrel – Trombólise no Infarto do Miocárdio*) (55). Em 2007, o ensaio clínico mostrou que o prasugrel reduziu o risco de morte cardiovascular/IM/acidente vascular cerebral (9,9% vs. 12,1%; HR: 0,81; intervalo

de confiança de 95% (IC): 0,73 a 0,90; $p < 0,001$), mas com um aumento no sangramento maior (2,4% vs. 1,8%; HR: 1,32; IC95%: 1,03 a 1,68; $p = 0,03$). No entanto, esse medicamento é menos utilizado atualmente devido à necessidade de se esperar pelo tratamento até após a angiografia coronariana, ao aumento do risco de sangramento na CRM e à contraindicação devido ao risco aumentado de sangramento intracraniano em pacientes com mais de 75 anos, com acidente vascular cerebral prévio ou com baixo peso corporal.

O outro inibidor de P2Y12 de terceira geração é o ticagrelor de ação direta, que propicia uma ligação reversível ao receptor, o que explica a maior rapidez de início e atenuação em comparação às tienopiridinas. No ensaio clínico PLATO [*A Comparison of Ticagrelor (AZD6140) and Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndrome/ Uma Comparação de Ticagrelor (AZD6140) e Clopidogrel em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda*] publicado em 2009 (56), 18.624 pacientes admitidos com IMCSST ou IMSSST e com planejamento para uma estratégia de tratamento médico invasivo ou primário foram randomizados para ticagrelor vs. clopidogrel, além de aspirina. Aos 6 a 12 meses (mediana 9 meses) de seguimento, o ticagrelor foi associado a um risco 16% menor de morte vascular/IM/acidente vascular cerebral [9,8% vs. 11,7%; risco relativo (RR): 0,84; IC95%: 0,77 a 0,92; $p < 0,001$] e uma redução de 22% na mortalidade total (4,5% vs. 5,9%; RR: 0,78; IC95%: 0,69 a 0,89; $p < 0,001$) ao custo de um risco aumentado de sangramento maior não relacionado à CRM (4,5% vs. 3,8%; $p = 0,03$). Os efeitos favoráveis do ticagrelor já eram evidentes em 1 mês, e a taxa de eventos continuou a se separar durante o tratamento prolongado. Uma redução adicional nos eventos isquêmicos foi demonstrada, embora ao custo do aumento do sangramento em pacientes randomizados para tratamento contínuo por até 2 anos no ensaio clínico PEGASUS [*Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54/Prevenção de Eventos Cardiovasculares em Pacientes com Ataque Cardíaco Prévio Usando Ticagrelor Comparado ao Placebo em um Contexto de Trombólise de Aspirina no Infarto do Miocárdio 54*] (56, 57). Com base nesses dados, o tratamento recomendado hoje para pacientes com IMSSST e IMCSST é o antiplaquetário duplo, preferencialmente com ticagrelor, por pelo menos 1 ano e, eventualmente, até 2 anos.

CANGRELOR – INIBIDOR DE P2Y12 INTRAVENOSO.

Simultaneamente ao desenvolvimento do ticagrelor, foi desenvolvido um inibidor de P2Y12 intravenoso de ação direta e reversível, com início e atenuação imediatos: o cangrelor. Três ensaios clínicos testaram sua eficácia

em angina ou em pacientes com SCA submetidos à ICP tanto em um contexto de placebo quanto de clopidogrel. Em uma metanálise agrupada em 2013, o cangrelor intravenoso comparado ao clopidogrel durante 48 h foi mais eficiente na redução de complicações isquêmicas (morte/IM/revascularização controlada por isquemia/trombose do *stent*) (3,8% vs. 4,7%; OR: 0,81; IC95%: 0,71 a 0,91; $p = 0,0007$), cujos efeitos persistiram aos 30 dias à custa de mais eventos de sangramento menores, mas não maiores, em 48 h (sangramento menor no GUSTO, 16,8% vs. 13,0%; OR: 1,35; IC95%: 1,26 a 1,45; $p < 0,0001$) (58). No entanto, com a disponibilidade do prasugrel e do ticagrelor, inibidores de P2Y12 orais de ação rápida mais potentes, hoje o cangrelor é usado principalmente em pacientes tratados invasivamente com SCA incapazes de tomar inibidores de P2Y12 orais mais potentes (9).

ANTICOAGULANTES NA SCA

HEPARINA NÃO FRACIONADA. A heparina inibe a trombina e o fator Xa ativado por ser um cofator da antitrombina. Na SCA, a heparina é o anticoagulante mais usado como tratamento adjuvante à fibrinólise pelo tPA e durante procedimentos de ICP para prevenir a trombose do cateter. Na década de 1980, demonstrou-se que a heparina intravenosa reduzia ainda mais os episódios de dor e o risco de IM quando adicionada à aspirina em pacientes com angina instável/IMSSST (45, 59, 60). Em uma metanálise de pacientes com angina instável/IMSSST, foi confirmado que a heparina está associada a um risco menor de IM e morte quando adicionada à aspirina (61). No entanto, o uso da heparina não fracionada por via intravenosa em longo prazo é complicado, pois requer o monitoramento do tempo de tromboplastina parcial ativada.

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR. A heparina de baixo peso molecular (HBPM) é derivada da heparina e possui cerca de um terço da massa molecular da heparina não fracionada. Comparada à heparina, a HBPM ativa, principalmente, a inibição mediada por antitrombina do fator Xa.

O FRISC, publicado em 1996, foi o primeiro ensaio clínico randomizado controlado por placebo que examinou se o risco isquêmico poderia ser reduzido com uma HBPM em adição a uma dose baixa de aspirina (62). O ensaio clínico FRISC atribuiu randomicamente 1.506 pacientes com angina instável/IMSSST a dalteparina subcutânea com dose alta duas vezes ao dia no hospital e, posteriormente, em dose mais baixa uma vez ao dia por 45 dias. Os resultados demonstraram uma grande redução hospitalar precoce em morte/reinfarto (1,8% vs. 4,8%; $p < 0,001$), que foi mantida durante a fase de

tratamento prolongado por 45 dias. No entanto, 4 a 5 meses após a interrupção do tratamento com dalteparina, não houve diferença remanescente nos desfechos entre os grupos de tratamento. Em um ensaio clínico de seguimento realizado como parte do ensaio clínico FRISC-2 (63), 3 meses de tratamento ambulatorial com dalteparina duas vezes ao dia em adição à aspirina reduziram a taxa de morte cardiovascular, IM e necessidade de revascularização ($p = 0,031$), mas esses efeitos não foram mantidos 3 meses após a interrupção do tratamento.

Um pouco mais tarde, foram apresentados vários ensaios clínicos avaliando a enoxaparina HBPM. Em 1997, o ensaio clínico ESSENCE (*Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events/ Eficácia e Segurança da Enoxaparina Subcutânea em Eventos Coronarianos sem Onda Q*) (64) registrou 3.171 pacientes com angina instável/IMSSST randomizados para enoxaparina subcutânea duas vezes ao dia ou heparina intravenosa administrada por um período mínimo de 48 h a até um máximo de 8 dias. Com a enoxaparina, a incidência de morte/IM/angina recorrente foi menor em 30 dias (19,8% vs. 23,3%; OR: 0,81; IC95%: 0,68 a 0,96; $p = 0,016$). No ensaio clínico TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction/Trombólise em Infarto do Miocárdio*) 11B (65), 3.910 pacientes foram randomizados para enoxaparina subcutânea duas vezes ao dia ou heparina não fracionada intravenosa por um período mínimo ≥ 3 dias até um máximo de 8 dias, seguido de terapia prolongada fora do hospital com enoxaparina em comparação a placebo. A taxa de morte/IM/revascularização urgente em 8 dias foi menor com enoxaparina do que com heparina não fracionada (12,4% vs. 14,5%; OR: 0,83; IC95%: 0,69 a 1,00; $p = 0,0048$). Os resultados iniciais foram mantidos em 30 dias, enquanto o tratamento prolongado com enoxaparina foi associado a um aumento de sangramento maior (2,9% vs. 1,5%; $p = 0,021$). No entanto, a enoxaparina subcutânea não foi superior nem inferior à heparina não fracionada intravenosa no ensaio clínico SYNERGY (*Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors/Rendimento Superior da Nova Estratégia de Enoxaparina, Revascularização e Inibidores da Glicoproteína IIb/IIIa*) (66), publicado em 2004, que randomizou 10.027 pacientes de alto risco com IMSSST que passariam por uma estratégia de tratamento invasivo precoce. Com tempo médio para angiografia coronariana de 22 h (intervalo interquartil: 6 a 43 h), a taxa de mortalidade de 30 dias/IM foi comparável (14,0% vs. 14,5%; OR: 0,96; IC95%: 0,86 a 1,06; $p = 0,40$), enquanto o sangramento maior pela definição do TIMI foi maior com enoxaparina em comparação à heparina (9,1% vs. 7,6%; $p = 0,008$). Com base nessas experiências, a heparina intravenosa ou a

HBPM subcutânea são recomendadas apenas para uso em curto prazo, enquanto se espera e durante procedimentos coronários invasivos na internação hospitalar em pacientes com angina instável/IMSSST.

O primeiro estudo piloto para avaliar os efeitos da HBPM em pacientes com IMCSST foi publicado em 1999 (67). Ele foi seguido pelos ensaios clínicos ASSENT (*Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen/Avaliação da Segurança e Eficácia de um Novo Regime Trombolítico*)-PLUS (68), ASSENT-3 e ASSENT-3 PLUS (69) apresentados de 2001 a 2003 e que, juntos, randomizaram cerca de 8.000 pacientes com IMCSST tratados com tPA ou TNK-tPA à HBPM com enoxaparina ou dalteparina por 4 a 8 dias vs. heparina intravenosa por 48 h. Esses estudos descobriram que baixas heparinas moleculares melhoraram a reperfusão coronariana e reduziram os eventos isquêmicos recorrentes precoces, embora os efeitos não tenham sido sustentados no seguimento em longo prazo (69). Em 2006, o EXTRACT-TIMI 25 (*Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction 25/Enoxaparina e Reperusão de Trombólise para Tratamento de Infarto Agudo do Miocárdio - Trombólise no Infarto do Miocárdio 25*) (70) randomizou 20.506 pacientes com IMCSST tratados com fibrinólise com enoxaparina vs. heparina não fracionada por um período mínimo de 48 h. Nesse megaensaio clínico, a enoxaparina reduziu a taxa de mortalidade/IM em 30 dias (9,9% vs. 12,0%; RR: 0,83; IC95%: 0,77 a 0,90; $p < 0,001$), enquanto a taxa de sangramento maior aumentou (2,1% vs. 1,4%; $p < 0,001$). Em uma análise *post hoc* pré-especificada dos 4.676 pacientes submetidos à ICP durante a hospitalização no ensaio clínico EXTRACT-TIMI-25 (71), o benefício inicial foi mantido com menor risco de morte/IM também aos 30 dias (10,7% vs. 13,8%; RR: 0,77; IC95%: 0,66 a 0,90; $p < 0,001$) e sem risco aumentado de sangramento maior (1,4% vs. 1,6%; RR: 0,87; IC95%: 0,55 a 1,39; $p = 0,561$). Com base nesses dados, o tratamento subcutâneo com HBPM até ICP ou alta hospitalar foi, por muitos anos, o tratamento recomendado em pacientes com IMSSST e IMCSST.

FONDAPARINUX - UM INIBIDOR SUBCUTÂNEO DO FATOR Xa.

A próxima etapa no desenvolvimento da anticoagulação na SCA foi o teste do fondaparinux, um pentassacarídeo sintético que fornece inibição específica mediada por antitrombina apenas do fator Xa. Em 2005, os resultados do ensaio clínico OASIS-5 (*Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes-5/Organização para Avaliação de Estratégias em Síndromes Isquêmicas Agudas-5*) (72), que randomizou 20.078 pacientes com IMSSST para fondaparinux subcutâneo vs. enoxaparina administrados no hospital por até 9 dias, apresentaram taxas semelhantes de morte/

IM/isquemia recorrente, mas metade dos eventos de sangramento (2,2% vs. 4,1%; HR: 0,52; IC95%: 0,44 a 0,61; $p < 0,001$) por fondaparinux. Além disso, o seguimento em longo prazo apresentou uma redução na mortalidade no grupo fondaparinux em 30 dias (3,5% vs. 2,9%; HR: 0,83; IC95%: 0,71 a 0,97; $p = 0,02$) e 180 dias (6,5% vs. 5,8%; HR: 0,89; IC95%: 0,80 a 1,00; $p = 0,05$). No entanto, os pacientes submetidos à terapia invasiva precoce no braço do fondaparinux apresentaram um risco aumentado de trombose relacionada ao cateter, o que poderia, no entanto, ser superado com a adição de heparina intravenosa no momento da intervenção (73). O fondaparinux subcutâneo é, portanto, atualmente uma alternativa comumente usada à HBPM para anticoagulação hospitalar em pacientes com IMSSST em espera por angiografia coronariana.

Em 2006, foram apresentados os resultados do fondaparinux em IMCSST. O ensaio clínico OASIS-6 randomizou 12.092 pacientes com IMCSST para tratamento hospitalar com fondaparinux ou tratamento usual (heparina ou placebo) por 3 a 9 dias e mostrou uma taxa menor de mortalidade/reinfarto em 30 dias (9,7% vs. 11,2%; $p = 0,008$), sem aumento do risco de sangramento. A redução de risco, no entanto, foi observada apenas em pacientes tratados com fibrinólise ou sob algum tratamento clínico, mas não em pacientes submetidos a tratamento invasivo precoce (74). Dessa forma, o fondaparinux não é recomendado nas diretrizes atuais para pacientes com IMCSST submetidos à ICP primária, sendo usado apenas em pacientes tratados com estreptoquinase (9).

ANTICOAGULAÇÃO ORAL. A anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K foi testada em muitos ensaios clínicos para prevenção de recorrências após IAM. Os dados mais convincentes demonstrando a eficácia dessa abordagem são oriundos do ensaio clínico WARIS-2 (Warfarin Aspirin ReInfarction Study II/Estudo de Reinfarto com Varfarina e Aspirina II), publicado em 2002 (75). Nesse ensaio, 3.630 pacientes foram randomizados para três braços de tratamento: varfarina isolada, combinada com aspirina ou aspirina isolada, por 4 anos após o IAM. O ensaio verificou achados anteriores sobre a anticoagulação oral ter um efeito protetor após o IM. A varfarina isolada ou a combinação com aspirina apresentaram a menor taxa de morte/reinfarto não fatal/acidente vascular cerebral tromboembólico (15,0% vs. 20,0%; RR: 0,71; IC95%: 0,60 a 0,83; $p = 0,001$). Infelizmente, o risco três a quatro vezes maior de sangramento e a necessidade de monitoramento regular e de ajustes frequentes da dose limitaram a aceitação dessa alternativa na maioria dos países.

O primeiro anticoagulante oral direto (AOD) investigado quanto à eficácia e segurança na SCA foi o

inibidor direto da trombina ximelagatran no ensaio clínico ESTEEM (*Efficacy and Safety of the oral direct Thrombin inhibitor ximelagatran in patients with recent Myocardial damage*/Eficácia e Segurança do Inibidor Oral Direto da Trombina Ximelagatrana em Pacientes com Dano Miocárdico Recente), publicado em 2003 (76). Nesse ensaio, 1.883 pacientes com IM foram randomizados para quatro doses diferentes de ximelagatrana em comparação ao placebo sobre uso de aspirina. O ensaio mostrou que o ximelagatrana reduziu o risco de morte, IM e isquemia grave (HR: 0,76; $p = 0,036$) sem qualquer indicação de resposta à dose entre os quatro grupos de dose em comparação ao placebo. Eventos de sangramento maior foram raros, pois o clopidogrel não era o padrão de atendimento na época. Infelizmente, o ximelagatrana teve de deixar de ser usado devido à toxicidade do fígado. Quase uma década depois, foram realizados os ensaios clínicos correspondentes para determinação da dose, avaliando o inibidor direto da trombina dabigatran no ensaio clínico RE-DEEM (*Randomized Dabigatran Etxilate Dose Finding Study in Patients With Acute Coronary Syndromes Post Index Event With Additional Risk Factors for Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin and Clopidogrel: Multi-centre, Prospective, Placebo Controlled, Cohort Dose Escalation Study*/Estudo Randomizado para Encontrar a Dose de Ectilato de Dabigatrana em Pacientes com Síndromes Coronarianas Agudas Após Evento de Índice com Fatores de Risco Adicionais para Complicações Cardiovasculares que Também Receberam Aspirina e Clopidogrel: Estudo Multicêntrico, Prospectivo, Controlado por Placebo, de Escalonamento de Dose de Coorte) (77) e os inibidores do fator Xa apixabana no estudo APPRAISE (*Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events*/Apixabana para Prevenção de Eventos Agudos Isquêmicos e de Segurança) (78) e rivaroxabana no ensaio clínico ATLAS ACS-TIMI 46 (*Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in addition to Aspirin with or without thienopyridine therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 46*/Terapia Anti-Xa para Diminuir os Eventos Cardiovasculares em Adição a Aspirina com ou sem Terapia com Tienopiridina em Indivíduos com Síndrome Coronariana Aguda - Trombólise em Infarto do Miocárdio 46) (79). Uma vez que agora os AODs foram adicionados à aspirina e ao clopidogrel, essas alternativas de tratamento foram associadas a taxas consideravelmente mais altas de eventos de sangramento, que nem sempre eram compensadas por uma menor taxa de eventos isquêmicos. No entanto, no ensaio clínico ATLAS-ACS-2 (TIMI 51) (*Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in addition to Aspirin with or without thienopyridine therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome 2-Thrombolysis In Myocar-*

dial Infarction 51/Terapia Anti-Xa para Diminuir os Eventos Cardiovasculares em Adição a Aspirina com ou sem Terapia com Tienopiridina em Indivíduos com Síndrome Coronariana Aguda 2 – Trombólise em Infarto do Miocárdio 46) (80), 15.526 pacientes com IM foram randomizados para o inibidor AOD do fator Xa rivaroxabana em duas doses baixas vs. placebo, além da terapia antiplaquetária dupla com clopidogrel por uma média de 13 meses. Nesse ensaio fundamental, a dose mais baixa (rivaroxabana 2,5 mg × 2) foi associada a uma menor taxa de morte/IM/acidente vascular cerebral (9,1% vs. 10,7%; $p = 0,02$), mas também a um aumento relacionado à dose na taxa de sangramentos maiores (2,1% vs. 0,6%; $p < 0,001$). Portanto, de acordo com as diretrizes atuais (8), o tratamento em longo prazo com rivaroxabana com essa baixa dose, além do tratamento antiplaquetário duplo, hoje é uma opção aprovada para prevenção adicional de eventos isquêmicos após IM.

MEDICAÇÃO PERIPROCEDURAL ANTITROMBÓTICA ALTERNATIVA NA ICP

BIVALIRUDINA. A bivalirudina é um inibidor direto da trombina que tem sido amplamente usado durante intervenções, tanto isoladamente quanto em combinação com um inibidor do receptor da glicoproteína (GP) IIb/IIIa, para IMCSST e IMSSST desde o início da década de 2000. A bivalirudina teve resultados mistos em várias comparações com a heparina. No ensaio clínico ACUITY Timing (*Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy*/Estratégia de Cateterismo Agudo e Triagem de Intervenção Urgente) (81), apresentado em 2006, 13.816 pacientes com SCASSST de risco moderado a alto submetidos a angiografia coronariana foram randomizados para três braços de tratamento. Em dois dos braços, quando a bivalirudina isolada foi comparada a inibidores da GP IIb/IIIa combinados com heparina não fracionada ou enoxaparina, a taxa de morte/IM/revascularização orientada a isquemia foi comparável (7,8% vs. 7,3%; RR: 1,08; IC95%: 0,93 a 1,24; $p = 0,32$), enquanto a taxa de sangramento maior foi reduzida pela metade (3,0% vs. 5,7%; RR: 0,53; IC95%: 0,43 a 0,65; $p < 0,001$). Da mesma forma, o ensaio clínico HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*/Harmonização dos Resultados com Revascularização e Stents no Infarto Agudo do Miocárdio) (82), em 2008, apresentou os resultados de 3.602 pacientes com IMCSST submetidos a ICP primária randomizados para heparina intravenosa mais um inibidor da GP IIb/IIIa vs. bivalirudina isolada. Esse ensaio clínico também apresentou uma taxa mais baixa de sangramento maior (4,9% vs. 8,3%; RR: 0,60; IC95%: 0,46 a 0,77; $p < 0,001$) e redução da mortalidade em 30 dias (2,1% vs. 3,1%; RR: 0,66; IC95%: 0,44 a 1,00;

$p = 0,047$). No ensaio clínico aberto de centro único HEAT-PPCI (*How Effective Are Antithrombotic Therapies in Primary Percutaneous Coronary Intervention*/Quão Eficaz São as Terapias Antitrombóticas na Intervenção Coronária Percutânea Primária) (83), publicado em 2014, 1.812 pacientes foram randomizados para heparina ou bivalirudina antes de serem submetidos à ICP primária. O desfecho isquêmico primário foi menor na heparina em comparação ao grupo da bivalirudina (5,7% vs. 8,7%; RR: 1,52; IC95%: 1,09 a 2,13; $p = 0,01$), enquanto os eventos de sangramento maior foram semelhantes (3,1% vs. 3,5%; RR: 1,15; IC95%: 0,70 a 1,89; $p = 0,59$). Contudo, em 2015, o estudo MATRIX (*Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of AngioX*/Minimização de Eventos de Sangramento Adversos por Local de Acesso Transradial e Implementação Sistêmica de AngioX) (84) apresentou 7.213 pacientes com SCA com planejamento para ICP que foram randomizados para bivalirudina ou heparina nos quais não houve diferença na desfecho primário de morte/IM/acidente vascular cerebral (10,3% vs. 10,9%; RR: 0,94; IC95%: 0,91 a 1,09; $p = 0,44$) nem diferença nos eventos de sangramento maior/cardiovasculares (11,2% vs. 12,4%, RR: 0,89; IC95%: 0,78 a 1,03; $p = 0,12$). Em uma metanálise publicada em 2016 (85), com base em seis ensaios clínicos randomizados, incluindo 14.095 pacientes com IMCSST, a bivalirudina em comparação à heparina reduziu a mortalidade por todas as causas (RR: 0,81; IC95%: 0,67 a 0,99; $p = 0,041$) e a mortalidade cardíaca, enquanto o risco de trombose aguda do *stent* aumentou (RR: 3,31; IC95%: 1,79 a 6,10; $p < 0,001$). O risco de sangramento foi menor com bivalirudina do que com heparina (RR: 0,63; IC95%: 0,44 a 0,90; $p = 0,012$), embora o efeito tenha sido modificado pelo uso concomitante do inibidor da GP IIb/IIIa, clopidogrel e acesso radial.

Esses ensaios clínicos antecederam o uso onipresente de inibidores plaquetários mais potentes (prasugrel, ticagrelor, cangrelor) e o uso do acesso radial, que está associado a menor risco de sangramento. No VALIDATE-SWEDEHEART (*Bivalirudin versus Heparin in ST-Segment and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients on Modern Antiplatelet Therapy in the Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-based Care in Heart Disease Evaluated according to Recommended Therapies Registry Trial*/Ensaio Clínico Registro de Bivalirudina vs. Heparina em Infarto do Miocárdio com e sem Supradesnível do Segmento ST em Pacientes em Terapia Antiplaquetária Moderna no Sistema Sueco da Web para Aprimoramento e Desenvolvimento de Cuidados Baseados em Evidências em Doenças Cardíacas Avaliadas de acordo com as Terapias Recomendadas) (86), publicado em 2017 e que comparou a bivalirudina com a heparina em 6.006

pacientes com IMCSST ou IMSSST, não houve diferença significativa no desfecho combinado de morte/IM/sangramento maior aos 30 dias na coorte total (12,3% vs 12,8%; HR: 0,96; IC95%: 0,83 a 1,10; $p = 0,54$) ou qualquer uma das subcoortes com IMCSST ou IMSSST. Nesse estudo, todos os 6.006 pacientes foram tratados com ticagrelor ou prasugrel; na grande maioria (90%), foi utilizado um local de acesso radial, e apenas 3% precisaram de inibição concomitante da GP IIb/IIIa. Com base nesses resultados, há uma recomendação para o uso de heparina intravenosa ou bivalirudina em cenário de ICP para pacientes com SCA tratados com aspirina e ticagrelor ou prasugrel.

INIBIDORES DA GP IIB/IIIA PARA SCA. Os inibidores da GP IIb/IIIa inibem a ligação do fibrinogênio à GP IIb/IIIa na plaqueta ativada, que é a etapa final na agregação plaquetária (87). Atualmente, há três medicamentos intravenosos diferentes disponíveis: abciximab (anticorpo monoclonal), eptifibatida (heptapeptídeo cíclico) e tirofiban (não peptídeo). A partir de meados da década de 1990, o inibidor da GP IIb/IIIa abciximab foi testado em uma série de ensaios clínicos randomizados em pacientes de alto risco submetidos a: angiografia [EPIC (*Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications/Avaliação do 7E3 para a Prevenção de Complicações Isquêmicas*)] (88) ($n = 2.099$); ICP urgente/eletiva [EPILOG (*Evaluation in PTCA to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa Blockade/Avaliação em ACTP para Aprimorar o Resultado em Longo Prazo com Bloqueio da GP IIb/IIIa por Abciximab*)] (89) ($n = 2.792$); ou uso de stents [EPISTENT (*Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting/Avaliação de Inibição de Plaquetas IIb/IIIa em Stent*)] (90) ($n = 2.399$), em que o uso da GP IIb/IIIa foi associado a uma redução de eventos isquêmicos (morte/IM/revascularização) em 30 dias ou mesmo sustentados por até 12 meses (91).

Os resultados dos inibidores da GP IIb/IIIa foram menos consistentes quando utilizados em pacientes com SCA. No ensaio clínico CAPTURE (*c7E3 Fab anti-platelet therapy in unstable refractory angina/Terapia Antiplaquetária com c7E3 Fab em Angina Refratária Instável*) (92), em pacientes ($n = 1.236$) com SCA com planejamento para ICP, o abciximab reduziu o risco de isquemia em 30 dias (11,3% vs. 15,9%; $p = 0,012$), embora com aumento no risco de sangramento (3,8% vs. 1,9%; $p = 0,043$). Da mesma forma, no ensaio clínico PRISM-PLUS (*Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms/Inibição de Receptores de Plaquetas no Manejo da Síndrome Isquêmica em Pacientes Limitados por Sinais e Sintomas Instáveis*) (93) ($n = 1.915$), em pacientes com IMSSST submetidos à angiografia coronariana, houve uma redução aos 7 dias

de mortalidade/IM/isquemia refratária com tirofiban + heparina em comparação à heparina isolada (12,9% vs. 17,9%; RR: 0,68; IC95%: 0,53 a 0,88; $p = 0,004$), com redução persistente também aos 6 meses. No entanto, no PRISM-PLUS, o braço de tirofiban isolado foi interrompido prematuramente, pois estava associado a um aumento da mortalidade quando comparado à heparina aos 7 dias (4,6% vs. 1,1%). Por outro lado, o GUSTO IV, um ensaio clínico mais amplo (94) que randomizou 7.800 pacientes com IMSSST para bolus de abciximab, bolus de abciximab + infusão ou placebo, foi neutro em relação ao risco de morte/IM em 30 dias (8,2% vs. 9,1% vs. 8,0%). O uso a montante (antes da angiografia coronariana) não foi benéfico, mas esteve associado a um risco maior de sangramento nos ensaios clínicos ACUITY Timing (95) e EARLY-ACS (*Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Patients With Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome/Inibição Precoce da Glicoproteína IIb/IIIa em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda sem Supradesnível do Segmento ST*) (96). Em uma metanálise (97) de 31.402 pacientes de seis ensaios clínicos, os dados indicaram que, entre os pacientes sem planejamento para angiografia coronariana, o uso da GP IIb/IIIa reduziu a taxa de morte/IM em 30 dias (10,8% para 11,8%; OR: 0,91; IC95%: 0,84 a 0,98; $p = 0,015$), mas, simultaneamente, aumentou o sangramento maior (2,4% vs. 1,4%; $p < 0,0001$). Por fim, em pacientes pré-tratados com clopidogrel no ensaio clínico ISAR-REACT 2 (*Intracoronary Stenting and Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2/Use de Stent Intracoronário e Antitrombótico: Regime de Ação Rápida para Tratamento Coronariano 2*) (98) ($n = 2.022$), o abciximab em comparação ao placebo reduziu o risco de morte/IM/revascularização (8,9% vs. 11,9%; RR: 0,75; IC95%: 0,58 a 0,97; $p = 0,03$), embora o benefício tenha sido limitado àqueles com elevação da troponina. O ensaio clínico GUSTO V (99) demonstrou que, em 16.588 pacientes com IMCSST, não houve diferença entre o tratamento com reteplase isolada ou reteplase + abciximab (a mortalidade em 30 dias foi de 5,9% vs. 5,6%; RR: 0,95; IC95%: 0,78 a 1,18), embora a combinação com abciximab tenha apresentado mais sangramentos maiores (0,5% vs. 1,1%).

A maioria desses ensaios clínicos foi realizada antes do uso rotineiro dos inibidores da P2Y12, e não há estudo prospectivo que tenha testado os inibidores antiplaquetários atualmente usados, como o ticagrelor, com inibidores aleatórios da GP IIb/IIIa. No ensaio clínico PLATO (56), no qual os pacientes foram randomizados para ticagrelor ou clopidogrel, cerca de um terço recebeu um inibidor da GP IIb/IIIa. No geral, o uso de inibidores da GP IIb/IIIa tem sido associado a um risco aumentado de sangramento e trombocitopenia. Atualmente, o uso de inibidores da GP IIb/IIIa em pacientes com IMSSST

e IMCSST é limitado (8, 9), sendo usado apenas em pacientes tratados invasivamente como terapia de resgate quando não há trombo ou refluxo remanescente.

DESFECHO APRIMORADO PELA INIBIÇÃO DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E ANTAGONISTAS MINERALOCORTICÓIDES

No início da década de 1990, dois estudos iniciais com pacientes (100, 101) mostraram que o início do uso do inibidor da enzima de conversão da angiotensina captopril logo após um IAM atenuou o aumento do ventrículo esquerdo (“remodelação”) e preservou a função ventricular esquerda. Em 1992, o ensaio clínico SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement Study*/Estudo de Sobrevivência e Ampliação Ventricular) (102), envolvendo 2.231 pacientes com IM com fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 40\%$, mas sem insuficiência cardíaca clínica, mostrou que o captopril vs. placebo reduziu a mortalidade de 25% para 20% (RR: 19%; IC95%: 3% a 32%; $p = 0,019$), além de diminuir o risco de insuficiência cardíaca grave (RR: 37%; IC95%: 20% a 50%; $p < 0,001$) e de hospitalização por insuficiência cardíaca (RR: 22%; IC95%: 4% a 37%; $p = 0,019$). Esses achados foram confirmados pelo ensaio clínico AIRE (*Acute Infarction Ramipril Efficacy*/Eficácia do Ramipril no Infarto Agudo) (103), que, em 1993, demonstrou que o ramipril, comparado ao placebo em 2.006 pacientes com IM e evidência clínica de insuficiência cardíaca, reduziu a mortalidade por todas as causas (17% vs. 23%; RR: 27%; IC95%: 11% a 40%; $p = 0,002$) aos 6 a 15 meses, além de reduzir o risco de morte/insuficiência cardíaca grave/IM/acidente vascular cerebral (redução de 19% do risco; IC95%: 5% a 31%; $p = 0,008$). Por fim, em 1995, o ensaio clínico TRACE (*Trandolapril Cardiac Evaluation*/Avaliação Cardíaca do Trandolapril) (104) verificou novamente esse conceito entre 1.749 pacientes randomizados com fração de ejeção do ventrículo esquerdo ecocardiográfica $\leq 35\%$ usando outro inibidor da enzima de conversão da angiotensina, o trandolapril.

Em 2003, o ensaio clínico EPHEUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*/Estudo de Eficácia e Sobrevida da Eplerenona Pós-Insuficiência Cardíaca e Infarto do Miocárdio) (105) expandiu ainda mais a prevenção da insuficiência cardíaca em pacientes com IM, incluindo a eplerenona, um antagonista mineralocorticoide. Ao randomizar 6.632 pacientes com IM complicado por disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 40\%$ e sinais clínicos de insuficiência cardíaca em eplerenona vs. placebo por uma média de 16 meses, a mortalidade foi reduzida de 16,6% para 14,4% (RR: 0,85; IC95%: 0,75 a 0,96; $p = 0,008$). O

tratamento também reduziu a taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca e risco de morte súbita. Com base nesses resultados, o tratamento com inibição de enzima de conversão de angiotensina e, eventualmente, antagonismo mineralocorticoide, é recomendado em todos os pacientes com insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular esquerda.

PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DE PLACA E RUPTURA POR ESTATINAS

Taxas altas de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) são apresentadas há muito tempo como o principal fator para o desenvolvimento de doenças ateroscleróticas. O primeiro ensaio clínico que comprovou que a redução do colesterol LDL reduziu eventos cardiovasculares fatais e não fatais foi o 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*/Estudo Escandinavo de Sobrevivência à Simvastatina) (106), publicado em 1994 e que randomizou 4.444 pacientes com IM ou angina de peito prévios para inibidor da HMG-CoA redutase sinvastatina ou placebo. Durante uma mediana de seguimento de 5,4 anos, a sinvastatina em comparação ao placebo reduziu a mortalidade para 8% vs. 12,0% (RR: 0,70; IC95%: 0,58 a 0,85; $p = 0,0003$), bem como o risco de eventos coronarianos e novos procedimentos de revascularização. No entanto, foi somente após o estudo MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*/Redução da Isquemia Miocárdica com Redução Agressiva de Colesterol) (107), em 2001, que incluiu 3.086 pacientes randomizados para atorvastatina ou placebo dentro de 1 a 4 dias de um IM e continuou por 16 semanas, que foi demonstrado que também o início precoce da terapia hipolipemiante reduz o risco de morte/IM/parada cardiorrespiratória/isquemia recorrente (14,8% vs. 17,4%; RR: 0,84; IC95%: 0,70 a 1,00; $p = 0,048$). O principal efeito do estudo foi alcançado principalmente pela redução de eventos isquêmicos sintomáticos recorrentes. No IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*/Redução Aprimorada de Desfechos: Ensaio Clínico Internacional sobre a Eficácia do Vytorin) (108), que randomizou 18.144 pacientes dentro de 10 dias após um IM para combinação de sinvastatina 40 mg com ezetimiba 10 mg em comparação a monoterapia com sinvastatina, houve uma redução na morte cardiovascular/IM/angina instável/repetição revascularização coronariana/acidente vascular cerebral (de 34,7% para 32,7%; HR: 0,936; IC95%: 0,89 a 0,99; $p = 0,016$) após uma mediana de tratamento de 6 anos. O ODYSSEY OUTCOMES (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*/Avaliação de Desfechos Cardiovasculares após Síndrome Coronariana Aguda

durante o Tratamento com Alirocumabe) (109), que randomizou 18.924 pacientes com IM nos últimos 1 a 12 meses para receber o anticorpo monoclonal humano proproteína convertase subtilisina-kexina tipo 9 vs. placebo, demonstrou recentemente um risco menor do desfecho combinado de coronariopatia/IM/acidente vascular cerebral isquêmico/angina instável (9,5% vs. 11,1%; HR: 0,85; IC95%: 0,78 a 0,93; $p < 0,001$) após um seguimento médio de 2,8 anos. Com base nesses resultados, hoje se recomenda que todos os pacientes com SCA façam uma redução precoce e intensa do nível de colesterol LDL.

DOS ENSAIOS CLÍNICOS À IMPLEMENTAÇÃO NO SISTEMA DE SAÚDE

Durante as últimas décadas, a série revisada de ensaios clínicos randomizados forneceu evidências convincentes do benefício incremental de um tratamento novo e inovador em comparação ao que era a melhor prática clínica na época determinada. No entanto, a captação e o efeito nos desfechos dos pacientes no nível populacional dessas novas estratégias de tratamento só podem ser avaliados por dados observacionais longitudinais da vida real, incluindo informações sobre características dos pacientes, tratamentos e seguimento em longo prazo de eventos cardiovasculares e sobrevida. É tranquilizador que vários registros tenham capturado essas alterações nos últimos 20 anos e fornecido evidências consistentes de que, simultaneamente à implementação de todos esses novos tratamentos, a mortalidade e outras complicações (novo IM, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca) diminuíram consideravelmente. Tanto o programa francês FAST-MI (*French Registry on Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial*

Infarction/Registro Francês de Infarto Agudo com e sem Supradesnível do ST), abrangendo os anos de 1995 a 2015 (2), quanto o registro sueco SWEDEHEART longitudinal no país inteiro, com dados publicados sobre os desfechos em longo prazo do prognóstico do IM de 1995 a 2014 (3, 4) mostraram que, para pacientes com IMCSST e IMSSST, a mortalidade precoce (30 dias) e em longo prazo (6 a 12 meses) diminuiu em mais da metade. Além disso, o registro SWEDEHEART também demonstrou uma redução correspondente em reinfarcto e acidente vascular cerebral. Esses dados corroboram fortemente que a implementação contínua de novas estratégias de tratamento baseadas em evidências reduz consideravelmente as complicações cardiovasculares e melhora a sobrevida dos pacientes com IM, contribuindo, assim, para uma melhor expectativa de vida em toda a população. Os dados do SWEDEHEART (Figura 1, Ilustração Central) mostram, de maneira convincente, a grande magnitude dos benefícios, com uma redução pela metade da mortalidade total e cardiovascular e uma redução de um terço do IM, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca simultaneamente à introdução de estratégias do novo tratamento baseado em evidências. Contudo, durante os últimos anos de seguimento, os dados do SWEDEHEART apresentam uma tendência a um platô na mortalidade, indicando a necessidade de pesquisas e ensaios clínicos contínuos para identificar novos alvos de tratamento que, em novos ensaios clínicos, consigam apresentar melhorias ainda maiores nos desfechos dos pacientes.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Lars Wallentin, Uppsala Clinical Research Center, Dag Hammarskjölds väg 38, 751 85 Uppsala, Sweden. E-mail: lars.wallentin@ucr.uu.se. Twitter: @karolinskaInst.

REFERÊNCIAS

1. R.L. MacMillan, K.W.G. Brown. Comparison of the effects of treatment of acute myocardial infarction in a coronary unit and on a general medical ward. *Can Med Assoc J*, 105 (1971), pp. 1037-1040.
2. E. Puymirat, T. Simon, G. Cayla, et al. Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*, 136 (2017), pp. 1908-1919.
3. K. Szummer, L. Wallentin, L. Lindhagen, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J*, 38 (2017), pp. 3056-3065.
4. K. Szummer, L. Wallentin, L. Lindhagen, et al. Relations between implementation of new treatments and improved outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years: experiences from SWEDEHEART registry 1995 to 2014. *Eur Heart J*, 39 (2018), pp. 3766-3776.
5. P.T. O'Gara, F.G. Kushner, D.D. Ascheim, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 61 (2013), pp. e78-e140.
6. E.A. Amsterdam, N.K. Wenger, R.G. Brindis, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 64 (2014), pp. e139-e228.
7. G.N. Levine, E.R. Bates, J.C. Blankenship, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 67 (2016), pp. 1235-1250.
8. M. Roffi, C. Patrono, J.P. Collet, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 37 (2016), pp. 267-315.

9. B. Ibanez, S. James, S. Agewall, 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*, 39 (2018), pp. 119-177.
10. B.E. Sobel, E. Braunwald. *The Management of Acute Myocardial Infarction*. E. Braunwald (Ed.), Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Saunders, New York (1980), pp. 1353-1386.
11. T. Killip 3rd, J.T. Kimball. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*, 20 (1967), pp. 457-464.
12. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 321 (1989), pp. 406-412.
13. D.S. Echt, P.R. Liebson, L.B. Mitchell, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. *N Engl J Med*, 324 (1991), pp. 781-788.
14. A. Hjalmarson, D. Elmfeldt, J. Herlitz, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet*, 2 (1981), pp. 823-827.
15. A. Hjalmarson, S. Goldstein, B. Fagerberg, et al., for the MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA*, 283 (2000), pp. 1295-1302.
16. T.B. Dondo, M. Hall, R.M. West, et al. Beta-blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 2710-2720.
17. K.P. Rentrop, H. Blanke, K.R. Karsch, H. Kreuzer. Initial experience with transluminal recanalization of the recently occluded infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction -- comparison with conventionally treated patients. *Clin Cardiol*, 2 (1979), pp. 92-105.
18. M.A. DeWood, J. Spores, R. Notske, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*, 303 (1980), pp. 897-902.
19. K.P. Rentrop, F. Feit, H. Blanke, et al. Effects of intracoronary streptokinase and intracoronary nitroglycerin infusion on coronary angiographic patterns and mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 311 (1984), pp. 1457-1463.
20. M.J. Davies, N. Woolf, W.B. Robertson. Pathology of acute myocardial infarction with particular reference to occlusive coronary thrombi. *Br Heart J*, 38 (1976), pp. 659-664.
21. M.A. DeWood, W.F. Stifter, C.S. Simpson, et al. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med*, 315 (1986), pp. 417-423.
22. E. Falk. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*, 63 (1989), pp. 114e-120e.
23. European Cooperative Study Group for Streptokinase Treatment in Acute Myocardial Infarction. Streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 301 (1979), pp. 797-802.
24. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1 (1986), pp. 397-402.
25. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*, 2 (1988), pp. 349-360.
26. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 329 (1993), pp. 673-682.
27. GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 329 (1993), pp. 1615-1622.
28. European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 329 (1993), pp. 383-389.
29. N.S.M.D. Kleiman, H.D.M.D. White, E.M.M.D. Ohman, et al. Mortality within 24 hours of thrombolysis for myocardial infarction: the importance of early reperfusion. *Circulation*, 90 (1994), pp. 2658-2665.
30. F. Van De Werf, J. Adgey, D. Ardissino, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet*, 354 (1999), pp. 716-722.
31. B. Meier. The first patient to undergo coronary angioplasty -- 23-year follow-up. *N Engl J Med*, 344 (2001), pp. 144-145.
32. J. Willis Hurst. The first coronary angioplasty as described by Andreas Gruentzig. *Am J Cardiol*, 57 (1986), pp. 185-186.
33. TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med*, 320 (1989), pp. 618-627.
34. C.L. Grines, K.F. Browne, J. Marco, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 328 (1993), pp. 673-679.
35. H. Suryapranata, A.W. van 't Hof, J.C. Hoorntje, M.J. de Boer, F. Zijlstra. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 97 (1998), pp. 2502-2505.
36. H.R. Andersen, T.T. Nielsen, K. Rasmussen, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 349 (2003), pp. 733-742.
37. U. Stenestrand, J. Lindback, L. Wallentin. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*, 296 (2006), pp. 1749-1756.
38. C.G. Santos-Gallego, T.P. Vahl, G. Goliash, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor agonist fingolimod increases myocardial salvage and decreases adverse postinfarction left ventricular remodeling in a porcine model of ischemia/reperfusion. *Circulation*, 133 (2016), pp. 954-966.
39. T.-T. Cung, O. Morel, G. Cayla, et al. Cyclosporine before PCI in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 1021-1031.
40. D.J. Hausenloy, L. Candilio, R. Evans, et al. Remote ischemic preconditioning and outcomes of cardiac surgery. *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 1408-1417.
41. C. Patrono, G. Ciabattini, P. Patrignani, et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation*, 72 (1985), pp. 1177-1184.
42. H.D. Lewis Jr., J.W. Davis, D.G. Archibald, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*, 309 (1983), pp. 396-403.
43. J.A. Cairns, M. Gent, J. Singer, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. *N Engl J Med*, 313 (1985), pp. 1369-1375.
44. L.C. Wallentin, for the Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization. *J Am Coll Cardiol*, 18 (1991), pp. 1587-1593.
45. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet*, 336 (1990), pp. 827-830.
46. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 296 (1988), pp. 320-331.
47. FRagmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet*, 354 (1999), pp. 708-715.
48. L. Wallentin, B. Lagerqvist, S. Husted, F. Kontny, E. Ståhle, E. Swahn. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet*, 356 (2000), pp. 9-16.
49. L. Wallentin, L. Lindhagen, E. Årnström, et al. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*, 388 (2016), pp. 1903-1911.
50. C.P. Cannon, W.S. Weintraub, L.A. Demopoulos, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*, 344 (2001), pp. 1879-1887.
51. K.A.A. Fox, P.A. Poole-Wilson, R.A. Henderson, et al. Interventional versus conservative

- treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet*, 360 (2002), pp. 743-751.
52. S. Yusuf, F. Zhao, S.R. Mehta, S. Chrolavicius, G. Tognoni, K.K. Fox, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 345 (2001), pp. 494-502.
53. M.S. Sabatine, C.P. Cannon, C.M. Gibson, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*, 294 (2005), pp. 1224-1232.
54. Z.M. Chen, L.X. Jiang, Y.P. Chen, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 366 (2005), pp. 1607-1621.
55. S.D. Wiviott, E. Braunwald, C.H. McCabe, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 357 (2007), pp. 2001-2015.
56. L. Wallentin, R.C. Becker, A. Budaj, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 361 (2009), pp. 1045-1057.
57. M.P. Bonaca, D.L. Bhatt, M. Cohen, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 372 (2015), pp. 1791-1800.
58. P.G. Steg, D.L. Bhatt, C.W. Hamm, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet*, 382 (2013), pp. 1981-1992.
59. A.M. Telford, C. Wilson. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet*, 1 (1981), pp. 1225-1228.
60. P. Theroux, H. Ouimet, J. McCans, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*, 319 (1988), pp. 1105-1111.
61. A. Oler, M.A. Whooley, J. Oler, D. Grady. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA*, 276 (1996), pp. 811-815.
62. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet*, 347 (1996), pp. 561-568.
63. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet*, 354 (1999), pp. 701-707.
64. M. Cohen, C. Demers, E.P. Gurfinkel, et al., for the Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 337 (1997), pp. 447-452.
65. E.M. Antman, C.H. McCabe, E.P. Gurfinkel, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation*, 100 (1999), pp. 1593-1601.
66. J.J. Ferguson, R.M. Califf, E.M. Antman, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*, 292 (2004), pp. 45-54.
67. G. Frostfeldt, G. Ahlberg, G. Gustafsson, et al. Low molecular weight heparin (dalteparin) as adjuvant treatment of thrombolysis in acute myocardial infarction—a pilot study: biochemical markers in acute coronary syndromes (BIOMACS II). *J Am Coll Cardiol*, 33 (1999), pp. 627-633.
68. L. Wallentin, L. Bergstrand, M. Dellborg, et al. Low molecular weight heparin (dalteparin) compared to unfractionated heparin as an adjunct to rt-PA (alteplase) for improvement of coronary artery patency in acute myocardial infarction—the ASSENT Plus study. *Eur Heart J*, 24 (2003), pp. 897-908.
69. L. Wallentin, P. Goldstein, P.W. Armstrong, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation*, 108 (2003), pp. 135-142.
70. E.M. Antman, D.A. Morrow, C.H. McCabe, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 354 (2006), pp. 1477-1488.
71. C.M. Gibson, S.A. Murphy, G. Montalescot, et al. Percutaneous coronary intervention in patients receiving enoxaparin or unfractionated heparin after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction in the EXTRACT-TIMI 25 trial. *J Am Coll Cardiol*, 49 (2007), pp. 2238-2246.
72. S. Yusuf, S.R. Mehta, S. Chrolavicius, et al., for the Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 354 (2006), pp. 1464-1476.
73. S.R. Mehta, C.B. Granger, J.W. Eikelboom, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol*, 50 (2007), pp. 1742-1751.
74. S. Yusuf, S.R. Mehta, S. Chrolavicius, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*, 295 (2006), pp. 1519-1530.
75. M. Hurlen, M. Abdelnoor, P. Smith, J. Erikssen, H. Arnesen. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 347 (2002), pp. 969-974.
76. L. Wallentin, R.G. Wilcox, W.D. Weaver, et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet*, 362 (2003), pp. 789-797.
77. J. Oldgren, A. Budaj, C.B. Granger, et al., for the RE-DEEM Investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*, 32 (2011), pp. 2781-2789.
78. J.H. Alexander, R.D. Lopes, S. James, et al., for the APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 365 (2011), pp. 699-708.
79. J.L. Mega, E. Braunwald, S. Mohanavelu, et al., for the ATLAS ACS-TIMI 46 Study Group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*, 374 (2009), pp. 29-38.
80. J.L. Mega, E. Braunwald, S.D. Wiviott, et al., for the ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*, 366 (2012), pp. 9-19.
81. G.W. Stone, B.T. McLaurin, D.A. Cox, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 355 (2006), pp. 2203-2216.
82. G.W. Stone, B. Witzentichler, G. Guagliumi, et al., for the HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 358 (2008), pp. 2218-2230.
83. A. Shahzad, I. Kemp, C. Mars, et al., for the HEAT-PPCI Trial Investigators. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England), 384 (2014), pp. 1849-1858.
84. M. Valgimigli, E. Frigoli, S. Leonardi, et al., for the MATRIX Investigators. Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 997-1009.
85. R. Shah, K.C. Rogers, K. Matin, R. Askari, S.V. Rao. An updated comprehensive meta-analysis of bivalirudin vs heparin use in primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*, 171 (2016), pp. 14-24.
86. D. Erlinge, E. Omerovic, O. Fröbert, et al. Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction. *N Engl J Med*, 377 (2017), pp. 1132-1142.
87. J. Lefkowitz, E.F. Plow, E.J. Topol. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med*, 332 (1995), pp. 1553-1559.
88. EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med*, 330 (1994), pp. 956-961.
89. EPICLOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*, 336 (1997), pp. 1689-1697.
90. EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet*, 352 (1998), pp. 87-92.
91. A.M. Lincoff, R.M. Califf, D.J. Moliterno, et al., for the Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Investigators. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. *N Engl J Med*, 341 (1999), pp. 319-327.

92. The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet*, 349 (1997), pp. 1429-1435.
93. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med*, 338 (1998), pp. 1488-1497.
94. M.L. Simoons. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet*, 357 (2001), pp. 1915-1924.
95. G.W. Stone, M.E. Bertrand, J.W. Moses, et al., for the ACUITY Investigators. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA*, 297 (2007), pp. 591-602.
96. R.P. Giugliano, J.A. White, C. Bode, et al., for the EARLY ACS Investigators. Early versus Delayed, Provisional Eptifibatid in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 360 (2009), pp. 2176-2190.
97. E. Boersma, R.A. Harrington, D.J. Moliterno, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*, 359 (2002), pp. 189-198.
98. A. Kastrati, J. Mehilli, F.J. Neumann, et al., for the Intracoronary Stenting and Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*, 295 (2006), pp. 1531-1538.
99. E.J. Topol. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet*, 357 (2001), pp. 1905-1914.
100. M.A. Pfeffer, G.A. Lamas, D.E. Vaughan, A.F. Parisi, E. Braunwald. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 319 (1988), pp. 80-86.
101. N. Sharpe, J. Murphy, H. Smith, S. Hannan. Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet*, 1 (1988), pp. 255-259.
102. M.A. Pfeffer, E. Braunwald, L.A. Moye, et al., for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med*, 327 (1992), pp. 669-677.
103. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*, 342 (1993), pp. 821-828.
104. L. Køber, C. Torp-Pedersen, J.E. Carlsen, et al., for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 333 (1995), pp. 1670-1676.
105. B. Pitt, W. Remme, F. Zannad, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 348 (2003), pp. 1309-1321.
106. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 344 (1994), pp. 1383-1389.
107. G.G. Schwartz, A.G. Olsson, M.D. Ezekowitz, et al., for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 285 (2001), pp. 1711-1718.
108. C.P. Cannon, M.A. Blazing, R.P. Giugliano, et al., for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 372 (2015), pp. 2387-2397.
109. G.G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek, et al., for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 379 (2018), pp. 2097-2107.

PALAVRAS-CHAVE desfechos, ensaios clínicos, infarto do miocárdio com supradesnível do segmento ST, infarto do miocárdio sem supradesnível do segmento ST, infarto do miocárdio, intervenção coronária percutânea, revascularização, síndrome coronariana aguda, tratamento antitrombótico, tratamento de reperfusão

COMENTÁRIO EDITORIAL



Evolução histórica do tratamento das síndromes coronarianas agudas: um eterno desafio, mas com sucessos

Gilson Soares Feitosa-Filho, MD, PhD*

INTRODUÇÃO

O prognóstico das síndromes coronarianas agudas mudou importantemente nas últimas décadas. Em diferentes centros do mundo, estima-se hoje que a mortalidade intra-hospitalar do infarto agudo do miocárdio (IAM) esteja em torno de 3 a 8% (1), enquanto nos anos 60 esta mortalidade era em torno de 30% (2). Países de língua portuguesa, como Brasil (3,4) e Portugal (5), também documentaram significativa melhora no prognóstico de pacientes com síndromes coronarianas agudas ao longo das últimas décadas. O artigo de revisão “From Early Pharmacology to Recent Pharmacology Interventions in Acute Coronary Syndromes” (6), elegantemente escrito por K Szummer, T Jernberg e L Wallentin, nos traz o estado da arte sobre as importantes mudanças de conceitos do tratamento da doença arterial coronária que propiciaram melhora tão relevante de prognóstico nestas últimas décadas.

RESUMO

Nos anos 60, o tratamento do IAM consistia em morfina, oxigênio, digital e diurético, medicações inócuas ou mesmo danosas ao prognóstico desta condição. Habitualmente, o paciente ficava em repouso absoluto, sendo permitido deambular a partir do 10^o dia e alta hospitalar geralmente entre 4 a 6 semanas (7). Sem reperfusão ou qualquer tratamento anti-isquêmico, arritmias letais não eram incomuns. A criação do conceito de Unidades Coronárias, onde pacientes sob esta mesma condição eram reunidos e monitorados, sendo prontamente desfibrilados quando necessário, reduziu drasticamente a mortalidade do IAM.

Existia o conceito de não usar medicações que pudessem reduzir a pressão arterial ou a frequência cardíaca, motivos pelos quais não se cogitava usar betabloqueador. No entanto, nos anos 70, foram publicados os primeiros *trials* mostrando possível benefício do betabloqueador em pacientes com IAM e a partir de então este conceito foi mudando.

Até o fim dos anos 70, havia controvérsia se os achados de trombos intracoronários vistos em autópsias eram causa ou consequência do IAM. Esta dúvida só foi esclarecida nos anos 80, com a demonstração in vivo de que a trombólise no cateterismo tinha resultados fantásticos (8,9) e, em paralelo, com a demonstração por patologistas de que o mecanismo do IAM originava-se de uma erosão ou rotura de placa, seguido de formação de trombo, com obstrução do fluxo coronário e/ou embolização distal.

A partir disso, uma gigante revolução iniciou-se, com diferentes testes, através de diferentes protocolos, comprovando o benefício da trombólise química (inicialmente estreptoquinase), comprovação de benefícios com angioplastia coronária, inicialmente com balão apenas, e o novo conceito da importância de usar medicações antitrombóticas que pudessem ou inibir a agregação plaquetária, sendo usada a aspirina, ou inibir a formação de trombo, como heparina. Estas vertentes desenvolveram-se bastante, de modo que o mundo pôde testemunhar diferentes protocolos de reperfusão, trombolíticos cada vez mais fibrino-específico, o conceito da importância da reperfusão precoce, o surgimento dos “stents” para melhorar o resultado final das angioplastias, testes com diferentes doses e vias de administração da aspirina, o surgimento de novos antiagregantes plaquetários, os tratamentos distinguindo os IAMs entre os com supra e sem supra-ST.

Cada vez mais sofisticados, os estudos precisaram buscar maior volume de dados para diferenciar dúvidas novas e, a esta altura, com possibilidade de impacto sobre mortalidade menor que os primeiros estudos. Discussões sobre momento ideal de revascularizar na síndrome coronariana sem supra-ST, esclarecer benefícios e riscos da dupla antiagregação plaquetária em diferentes cenários, novos anticoagulantes sem necessidade de monitoração de exames de coagulação, diferentes estratégias de combinações de fármacos, com seus momentos ideais de administração e contextos trouxeram enorme evolução e complexidade ao tratamento das síndromes coronarianas agudas.

Além da ênfase na terapia antitrombótica e de reperfusão, nas últimas décadas houve também grande desenvolvimento de outros conceitos em síndromes coronarianas agudas, como a importância da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona no remodelamento e preservação da função ventricular, reduzindo inclusive mortalidade, e da terapia hipolipemiante na promoção de estabilidade de placas, conceitos estes que contribuíram para o desenvolvimento de um melhor tratamento visto nos dias atuais.

IMPLICAÇÕES

A atenção à melhor aplicação possível dos diversos ensaios clínicos dentro do assunto síndrome coronariana

proporcionou que melhores decisões e padronizações fossem adotadas, resultando numa melhora substancial da sobrevida ao longo das últimas décadas. Esta melhora foi capturada nos vários registros desta síndrome em todo o mundo, especialmente nos registros americanos e europeus mais organizados de longos prazos, onde o declínio de mortalidade e de outros desfechos duros torna-se ainda mais nítido.

A implicação para outros centros, mesmo que com menor desenvolvimento, é clara: a correta adoção de medidas baseadas em evidências tem o poder de reduzir de forma muito significativa a mortalidade da síndrome coronariana aguda.

CONCLUSÕES

A evolução dos conceitos da síndrome coronariana aguda e seu tratamento impactaram sobremaneira a mortalidade e outros desfechos importantes desta condição ao longo das últimas décadas. Esta melhora teve como alicerce a implementação de resultados identificados em grandes ensaios clínicos, onde cada nova hipótese foi testada diretamente contra o que estava estabelecido como melhor tratamento em cada época. Espera-se que a contínua busca científica por melhores processos dos conceitos estabelecidos ou, mais ainda, por novos alvos terapêuticos em novos ensaios clínicos possam trazer benefícios adicionais no futuro.

REFERÊNCIAS

1. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Relations between implementation of new treatments and improved outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years: experiences from SWEDEHEART registry 1995 to 2014. *Eur Heart J* 2018;39:3766-76.
2. MacMillan RL, Brown KWG. Comparison of the effects of treatment of acute myocardial infarction in a coronary unit and on a general medical ward. *Can Med Assoc J* 1971;105:1037-40.
3. Carameli B, Fornari LS, Monachini M, et al. Secular trends in a population with ischemic heart disease admitted to the Instituto do Coração in São Paulo. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(4):369-74.
4. Daniel E, Germiniani H, Nazareno ER, Braga SV, Winkler AM, Cunha CL. Mortality trend due to ischemic heart diseases in the city of Curitiba-Brazil, from 1980 to 1998. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(2):100-4
5. Cardoso AA, Pereira D, Freitas AD, et al. Mortality and morbidity trends in ischemic heart disease in the autonomous region of Madeira in the ten-year period 1987-1996. *Rev Port Cardiol*. 2001;20(10):965-83.
6. Szummer K, Jernberg T, Wallentin L. From Early Pharmacology to Recent Pharmacology Interventions in Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1618-36
7. Sobel BE, Braunwald E. The Management of Acute Myocardial Infarction. In: Braunwald E, editor. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. New York: Saunders, 1980:1353-86.
8. Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Kreuzer H. Initial experience with transluminal recanalization of the recently occluded infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction - comparison with conventionally treated patients. *Clin Cardiol* 1979;2:92-105.
9. Rentrop KP, Feit F, Blanke H, et al. Effects of intracoronary streptokinase and intracoronary nitroglycerin infusion on coronary angiographic patterns and mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311:1457-63.