



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

AGOSTO 2021

NÚMERO 16

EDIÇÃO EM PORTUGUÊS / PORTUGUESE EDITION

DIRETRIZ

- 1 Atualização de 2021 do fluxograma de decisão do consenso de especialistas do ACC de 2017 para otimização do tratamento de insuficiência cardíaca: respostas a 10 questões fundamentais sobre insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Um relatório do Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções do *American College of Cardiology*
Thomas M. Maddox, James L. Januzzi Jr., et al.
- **COMENTÁRIO EDITORIAL** É hora de “apressar-se lentamente” (*festina lente*, em latim) na modificação do tratamento da insuficiência cardíaca?
Rui Terenas Baptista

ARTIGO ORIGINAL

- 42 Transição do dispositivo de assistência circulatória mecânica temporário para o de longa duração
Diyar Saeed, Evgenij Potapov, et al.
- **COMENTÁRIO EDITORIAL** Como identificar o paciente que irá se beneficiar da progressão do suporte extracorpóreo de vida para a assistência circulatória de longa permanência
Maria Tereza Sampaio de Sousa Lira, Sílvia Moreira Ayub Ferreira

REVISÕES DE LITERATURA

- 53 Fisiopatologia da síndrome de Takotsubo: Revisão do Estado da Arte do JACC
Alexander R. Lyon, Rodolfo Citro, et al.
- **COMENTÁRIO EDITORIAL** Síndrome de Takotsubo: atualizando e quebrando paradigmas
Sílvia Marinho Martins Alves, Lucas Reis
- 75 Suplementos vitamínicos e minerais para prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares: Seminário Focado do JACC
David J.A. Jenkins, J. David Spence, et al.
- **COMENTÁRIO EDITORIAL** Suplementação de vitaminas e minerais é necessária para a nossa saúde?
Miyoko Nakasato, Helenice Moreira da Costa
- 91 Evidências patológicas para o SARS-CoV-2 como causa de miocardite: Tópico de Revisão Semanal do JACC
Rika Kawakami, Atsushi Sakamoto, et al.
- **COMENTÁRIO EDITORIAL** Miocardite por COVID-19 é uma nova ameaça no mundo real?
Marcelo W. Montera



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

Atualização de 2021 do fluxograma de decisão do consenso de especialistas do ACC de 2017 para otimização do tratamento de insuficiência cardíaca: respostas a 10 questões fundamentais sobre insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida



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

Comitê de Redação

Thomas M. Maddox, MD, MSc, FACC, *Presidente*
James L. Januzzi Jr., MD, FACC, *Vice-presidente*

Larry A. Allen, MD, MHS, FACC
Khadijah Breathett, MD, MS, FACC
Javed Butler, MD, MBA, MPH, FACC
Leslie L. Davis, PhD, RN, ANP-BC, FACC
Gregg C. Fonarow, MD, FACC
Nasrien E. Ibrahim, MD, FACC

JoAnn Lindenfeld, MD, FACC
Frederick A. Masoudi, MD, MSPH, FACC
Shweta R. Motiwala, MD, MPH
Estefania Oliveros, MD, MSc
J. Herbert Patterson, PharmD
Mary Norine Walsh, MD, MACC
Alan Wasserman, MD, FACC
Clyde W. Yancy, MD, MSc, MACC
Quentin R. Youmans, MD

Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções

Ty J. Gluckman, MD, FACC, *Presidente*

Niti R. Aggarwal, MD, FACC
Nicole M. Bhavre, MD, FACC
Gregory J. Dehmer, MD, MACC
Olivia N. Gilbert, MD, MSc, FACC

Chayakrit Krittanawong, MD
Dharam J. Kumbhani, MD, SM, FACC
Javier A. Sala-Mercado, MD, PhD
David E. Winchester, MD, MS, FACC
Martha Gulati, MD, MS, FACC — *Ex Officio*

Este documento foi aprovado pelo Comitê de Aprovação de Políticas Clínicas do *American College of Cardiology* em novembro de 2020.

O *American College of Cardiology* solicita que a versão original deste documento seja citada da seguinte forma: Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, Ibrahim NE, Lindenfeld J, Masoudi FA, Motiwala SR, Oliveros E, Patterson JH, Walsh MN, Wasserman A, Yancy CW, Youmans QR. Atualização de 2021 do fluxograma de decisão do consenso de especialistas do ACC de 2017 para otimização do tratamento de insuficiência cardíaca: respostas a 10 questões fundamentais sobre insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Um relatório do Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções do *American College of Cardiology*. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:772-810.

Cópias: este documento está disponível no site do *American College of Cardiology* (<http://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 cópias múltiplas, modificar, alterar, aprimorar 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 (<https://www.elsevier.com/about/policies/copyright/permissions>).

SUMÁRIO

PREFÁCIO	773
RESUMO	774
1. INTRODUÇÃO	774
2. MÉTODOS	775
3. SUPOSIÇÕES E DEFINIÇÕES	776
3.1. Suposições de clínica geral	776
3.2. Definições	776
4. GRÁFICO DE RESUMO DO FLUXOGRAMA	776
5. DESCRIÇÃO E JUSTIFICATIVA: RESPOSTAS A 10 QUESTÕES FUNDAMENTAIS SOBRE IC	777
5.1. Como iniciar, adicionar ou mudar para uma nova terapia orientada por diretrizes baseada em evidências para ICFeR	777
5.1.1. Início da TMOD	779
5.1.2. Inibidores dos receptores de angiotensina-neprilisina	781
5.1.3. Início de um IRAN <i>de novo</i> sem exposição prévia a IECA ou BRA	784
5.1.4. Ivabradina	785
5.1.5. Inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2	786
5.1.6. Algoritmo do fluxograma de consenso para início e titulação de terapias de ICFeR	787
5.1.7. Regurgitação mitral grave e uso de reparo da válvula mitral por cateter	787
5.1.8. Pacientes para os quais novas terapias não podem ser indicadas	787
5.2. Como alcançar a terapia ideal com vários medicamentos para IC, incluindo avaliação clínica aumentada que pode desencadear alterações adicionais na TMOD (por exemplo, dados de imagem, biomarcadores e pressões de enchimento) ..	787
5.2.1. Doses-alvo	787
5.2.2. Barreiras à titulação de medicamentos	788
5.2.3. Avaliação clínica	789
5.2.4. Exames de imagem: quando solicitar um ecocardiograma	789
5.2.5. Biomarcadores: quando solicitar peptídeos natriuréticos	791
5.2.6. Avaliação da pressão de enchimento: quando e como medir as pressões de enchimento	792
5.3. Quando consultar um especialista em IC	792
5.4. Como enfrentar os desafios da coordenação de cuidados	792
5.5. Como aprimorar a adesão	794
5.5.1. Não adesão à medicação	794
5.5.2. Abordagens gerais para aprimorar a adesão	794
5.5.3. Sistema e política de promoção à adesão	796
5.6. O que é necessário em coortes de pacientes específicos: afro-americanos, idosos e pessoas frágeis	796
5.7. Como fazer o manejo do custo de seus pacientes e o acesso a medicamentos para IC	797
5.8. Como fazer o manejo da complexidade crescente da IC	798
5.9. Como fazer o manejo de comorbidades comuns	800
5.10. Como integrar cuidados paliativos e a transição para cuidados terminais	800
6. DISCUSSÕES E IMPLICAÇÕES DO FLUXOGRAMA ..	802
PRESIDENTE E EQUIPE DO ACC	802
APÊNDICE 1	
Relações dos autores com a indústria e outras entidades (RELEVANTES)	807
APÊNDICE 2	
Informações dos revisores	809
APÊNDICE 3	
Abreviaturas	810
PREFÁCIO	
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 apropriados) 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 médicos sobre as áreas em que as evidências podem ser novas e estar evoluindo ou em que os dados suficientes 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.	
O ponto central do plano estratégico do ACC é gerar “conhecimento acionável” – um conceito que enfatiza a facilidade de consumo, compartilhamento, integração e atualização das 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 à decisão 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 atendimento e tentam fornecer orientações práticas a serem aplicadas no local de atendimento. Eles utilizam métodos estabelecidos e emergentes para disseminar informações sobre doenças 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, os conteúdos associados serão refinados ao longo do tempo para melhor atender às alterações das evidências e 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 conteúdo que aborde as principais questões enfrentadas por nossos membros em uma variedade de tópicos clínicos de alto valor (1). Esse conteúdo é usado para informar o desenvolvimento de várias ferramentas que aceleram o uso em tempo real da política clínica no local de atendimento. Os fluxogramas de decisão não pretendem fornecer uma única resposta correta; em vez disso, incentivam os médicos a fazer perguntas e considerar fatores importantes ao definir planos de tratamento para seus pacientes. Sempre que apropriado, os ECDPs buscam fornecer uma articulação unificada de diretrizes de prática clínica, critérios de uso apropriados e outras políticas clínicas relacionadas do ACC. Em alguns casos, os tópicos incluídos serão abordados em diretrizes de prática clínica subsequentes à medida que a base de evidências evolui. Em outros casos, servirão como política autônoma.

*Ty J. Gluckman, MD, FACC
Presidente, Comitê de Supervisão do
Conjunto de Soluções do ACC*

RESUMO

O fluxograma de decisão do consenso de especialistas do ACC de 2017 para a otimização do tratamento da insuficiência cardíaca foi criado para fornecer um recurso prático e simplificado para médicos que gerenciam pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) (2). O ECDP de 2017 foi baseado nas diretrizes de 2013 da ACCF/American Heart Association (AHA) para o manejo da insuficiência cardíaca e na atualização focada de 2017 das diretrizes de 2013 do ACC/AHA/Heart Failure Society of America (HFSA) (3,4). O ECDP de 2017 forneceu orientações sobre a introdução de inúmeras terapias baseadas em evidências, aprimorando a adesão, superando barreiras de tratamento, reconhecendo contraindicações e situações para as quais a quantidade de dados é pequena, oferecendo terapias caras, tratando coortes especiais e fazendo a transição para os cuidados paliativos. Em vez de gerar um texto extenso, o documento fornece dicas práticas, tabelas e figuras

para esclarecer as etapas, ferramentas e ressalvas necessárias para tratar com sucesso e com agilidade os pacientes com ICFEr. Muitas das questões essenciais abordadas no ECDP não eram o cerne dos ensaios clínicos; em vez disso, elas representam os desafios da prática clínica.

Desde o ECDP de 2017, surgiram novas terapias para ICFEr que expandem o arsenal para o tratamento de pacientes com ICFEr. Em especial, o surgimento de inibidores dos receptores de angiotensina-neprilisina (IRANs), inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) e a terapia percutânea para regurgitação mitral (RM) representam avanços significativos no tratamento de ICFEr. Assim, justifica-se uma atualização focada do ECDP de 2017 que incorpore esses avanços nas recomendações. Essa atualização pode servir como orientação provisória para os médicos enquanto aguarda-se pela atualização abrangente e definitiva das diretrizes de insuficiência cardíaca (IC) em desenvolvimento pelo ACC. O tratamento da ICFEr pode ser um grande peso, e muitas oportunidades de aprimorar os desfechos dos pacientes estão sendo perdidas. Esperamos que esse ECDP agilize os cuidados para obter os melhores desfechos possíveis para pacientes com IC.

1. INTRODUÇÃO

A prevalência de IC está aumentando rapidamente (5). Além disso, a IC é uma doença que consome recursos substanciais de saúde, inflige morbimortalidade considerável e afeta muito a qualidade de vida. Houve avanços importantes que redefiniram as oportunidades de mudar a história natural da doença com uma ampla variedade de terapias médicas, dispositivos e estratégias de cuidado.

O objetivo desta atualização focada do ECDP é complementar o ECDP de 2017 com dados de estudos que estão surgindo e continuar a fornecer orientações práticas e sucintas para o tratamento de pacientes com ICFEr. O formato das 10 questões fundamentais no ECDP de 2017 foi preservado, e os algoritmos e tabelas de tratamento associados foram atualizados para acomodar essa nova evidência em evolução.

Dez questões fundamentais sobre ICFEr

1. Como iniciar, adicionar ou mudar terapias para novos tratamentos orientados por diretrizes baseadas em evidências para ICFEr.
2. Como obter a terapia ideal com vários medicamentos para IC, incluindo avaliação clínica aumentada (por exemplo, dados de imagem, biomarcadores e pressões de enchimento) que podem desencadear mudanças adicionais na terapia orientada por diretrizes.
3. Quando consultar um especialista em IC.
4. Como enfrentar os desafios da coordenação de cuidados.
5. Como melhorar a adesão à medicação.
6. O que é necessário em coortes de pacientes específicos: afro-americanos, idosos e pessoas frágeis.
7. Como fazer o manejo do custo de seus pacientes e o acesso a medicamentos para IC.

8. Como fazer o manejo da complexidade crescente da IC.
9. Como fazer o manejo de comorbidades comuns.
10. Como integrar os cuidados paliativos e a transição para os cuidados terminais.

2. MÉTODOS

O ECDP original do ACC de 2017 foi elaborado usando um formato estruturado que foi criado após o lançamento das atualizações focadas de 2016 e 2017 do ACC/AHA/HFSA e das diretrizes para IC de 2013 do ACCF/AHA (2,4,6). A evolução desse ECDP envolveu o desenvolvimento de questões para identificar lacunas nas evidências e convocar um painel multidisciplinar de partes interessadas que fizeram uma revisão de literatura para agregar evidências relevantes que abordassem os cuidados contemporâneos da IC. Nesse momento, as referências foram analisadas separadamente pelo Presidente e pelo Vice-presidente do ECDP, e foi elaborado um compêndio. Foram fornecidas cópias impressas das referências a cada membro do painel antes de uma reunião de mesa redonda realizada ao vivo em 19 de julho de 2016, na *ACC Heart House*. Entre os participantes da mesa redonda de IC, estavam cardiologistas, internistas, médicos de emergência, hospitalistas, enfermeiras, representantes de grupos de defesa de pacientes, farmacêuticos, pesquisadores em treinamento, especialistas em melhoria da qualidade, epidemiologistas e bioestatísticos.

Desde a publicação do ECDP de 2017, foram relatados vários ensaios clínicos, fornecendo conhecimentos atualizados para informar o manejo clínico de pacientes com ICFeR. Além disso, agora há mais conhecimento disponível em relação a biomarcadores e exames por imagens, manejo de comorbidades e mitigação de dificuldades encontradas na coordenação de cuidados. Por último, o impacto considerável da pandemia da doença do coronavírus 2019 (COVID-19) no manejo ambulatorial de doenças crônicas como a ICFeR justifica a sua inclusão neste documento.

Para abordar esses dados mais recentes e entender como eles se relacionam com a lógica anterior para o manejo clínico da ICFeR, o ACC convocou discussões estruturadas para abordar novas terapias, perguntas não respondidas, adesão e estratégias de implementação. A faculdade também convocou painéis de discussão multidisciplinares, os quais foram arquivados para distribuição on-line (<https://www.acc.org/tools-and-practice-support/quality-programs/succeed-in-managing-heart-failure-initiative/emerging-strategies-for-heart-failure-roundtable>). Com base nessas discussões, foi formado um comitê de redação para fornecer orientação prática para abordar as lacunas dos cuidados relacionados ao manejo ideal do tratamento da IC. Para esta atualização de 2021, o comitê de redação se reuniu em meados de 2020 via teleconferências confidenciais apenas com a presença dos membros do comitê de redação e da equipe do ACC. Quando o Presidente e o Vice-presidente consideraram necessário o consenso dentro do comitê de redação, foi implementada uma votação nominal ou uma cédula gerada por

e-mail. Prevalencia a maioria simples, e, em caso de empate, a prerrogativa do Presidente conciliava a decisão final.

O processo formal de revisão por pares foi concluído de acordo com a política do ACC e incluiu um período de participação pública para obter mais comentários. Após a reconciliação de todos os comentários, este documento foi aprovado para publicação pelo Comitê de Aprovação de Políticas Clínicas.

O ACC e o Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções (SSOC) reconhecem a importância de evitar relações com a indústria (RWI) reais ou percebidas ou outras entidades que possam afetar a política clínica. O ACC mantém um banco de dados que rastreia todos os relacionamentos relevantes de membros do ACC e pessoas que participam de suas atividades, incluindo aqueles envolvidos no desenvolvimento de ECDPs. Os ECDPs seguem a política de RWI do ACC para determinar o que constitui uma relação relevante, com verificação adicional do SSOC.

Os grupos de redação do ECDP devem ser presididos ou copresididos por um indivíduo sem RWI relevante. Ainda que os vice-presidentes e membros do grupo de redação possam ter uma RWI relevante, eles devem constituir <50% do grupo de redação. Há divulgações relevantes para o grupo de redatores, revisores externos e membros do SSOC nos [Apêndices 1 e 2](#). Para garantir a transparência total, há uma lista completa de informações de divulgação, incluindo relações não pertinentes a esse documento, disponível no [Apêndice Suplementar 1](#). Os participantes são desencorajados a ter RWI relevantes durante o processo de redação.

3. PRESSUPOSTOS E DEFINIÇÕES

Para limitar as inconsistências de interpretação, suposições específicas (por exemplo, efeitos do tratamento em populações variadas) foram levadas em consideração pelo grupo de redação no desenvolvimento do ECDP. As referências são fornecidas quando aplicável ou apropriado.

3.1. Suposições de clínica geral

1. Embora muitos tópicos sejam generalizáveis a todos os pacientes com IC, esse empenho e as recomendações de fluxogramas de decisão têm como foco os pacientes com ICFeR.
2. Embora algumas das recomendações possam ser relevantes para pacientes internados com IC aguda ou para aqueles com frações de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVEs) superiores a 40%, este documento se concentra principalmente no manejo de pacientes com ICFeR ambulatorial crônica com FEVE $\leq$ 40%.
3. O comitê de redação de consenso de especialistas endossa as abordagens baseadas em evidências para a terapia e o manejo de IC enumeradas nas diretrizes para IC de 2013 do ACC/AHA (3) e nas atualizações subsequentes de 2016 e 2017 do ACC/AHA/ICSA (4,6).
4. Esses algoritmos presumem que o médico entrará em contato com um farmacêutico, um cardiologista, um especialista

em IC e/ou um programa de manejo de doenças e/ou outros especialistas médicos relevantes (por exemplo, endocrinologistas ou nefrologistas) em busca das informações necessárias para orientar o manejo clínico.

5. Em todos os casos, as preferências e os valores dos pacientes, em conjunto com o julgamento clínico baseado em evidências, devem orientar a tomada de decisão clínica.
6. A qualquer momento, as sugestões e os algoritmos aqui presentes podem ser substituídos por novos dados.

3.2. Definições

Estágios de IC de ACC/AHA:

- Estágio A: com alto risco de IC, mas sem cardiopatia estrutural ou sintomas de IC.
- Estágio B: cardiopatia estrutural, mas sem sinais ou sintomas de IC.
- Estágio C: cardiopatia estrutural com sintomas prévios ou atuais de IC.
- Estágio D: IC refratária que requer intervenções especializadas.

TMOD: terapia médica orientada por diretrizes, representando opções de tratamento corroboradas para uso em diretrizes de prática clínica.

ICFER: diagnóstico clínico de IC e FEVE $\leq 40\%$.

Classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA):

- Classe I: sem limitação de atividade física. A atividade física comum não causa sintomas de IC.
- Classe II: limitação leve de atividade física. Confortável em repouso, mas a atividade física normal causa sintomas de IC.
- Classe III: limitação acentuada de atividade física. Confortável em repouso, mas pouca atividade física causa sintomas de IC.
- Classe IV: incapaz de realizar qualquer atividade física sem sintomas de IC ou com sintomas de IC em repouso.

Terapia ideal: tratamento fornecido com dose-alvo ou dose mais alta tolerada para um determinado paciente.

Dose-alvo: doses indicadas em ensaios clínicos.

4. GRÁFICO DE RESUMO DO FLUXOGRAMA

A [Figura 1](#) é uma atualização do Gráfico de resumo do ECDP do ACC de 2017, delineando as 10 questões fundamentais sobre a ICfEr.

5. DESCRIÇÃO E JUSTIFICATIVA: RESPOSTAS A 10 QUESTÕES FUNDAMENTAIS SOBRE IC

5.1. Como iniciar, adicionar ou mudar para uma nova terapia orientada por diretrizes baseada em evidências para ICfEr

As terapias estabelecidas para ICfEr crônica incluem IRANs, inibidores da enzima conversora de angiotensina

(IECAs), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs), betabloqueadores, diuréticos de alça, antagonistas de aldosterona, hidralazina/dinitrato de isossorbida (HYD/ISDN) e ivabradina, um canal I_f bloqueador altamente seletivo para a corrente do marca-passo do nó sinoatrial. Em ensaios clínicos randomizados, todas essas terapias (com exceção dos diuréticos de alça) demonstraram melhorar os sintomas, reduzir as internações e/ou prolongar a sobrevida (3). O uso de digoxina como tratamento para ICfEr carece de novos dados; a maior parte de seu uso no manejo da ICfEr moderna foca em seu papel como agente de controle da frequência da fibrilação atrial (FA) em pessoas com pressão arterial baixa.

Após a publicação do ECDP de 2017 com foco na otimização da terapia para ICfEr, mais dados surgiram para corroborar uma função maior para IRANs em pacientes com ICfEr. Esses dados incluem seu uso como uma terapia *de novo* em alguns pacientes virgens para terapias com IECA ou BRA (7-10), evidência de melhora rápida nas medidas de desfechos relatados pelo paciente (por exemplo, sintomas, funcionamento físico e qualidade de vida) e a demonstração de um efeito de remodelação reversa dos IRANs em ICfEr crônica, independente da terapia de base com IECAs/BRAs (11). Ainda não está claro se o início *de novo* é melhor para todos os pacientes com ICfEr (como aqueles com hipotensão ou IC muito avançada), e reconhecemos os desafios de acesso para alguns pacientes no que concerne a cobertura do pagador e custos associados de IRANs.

Outro desenvolvimento importante desde a publicação do ECDP de 2017 é a aprovação pela *Food and Drug Administration* de um candidato a inibidor de SGLT2 e sua adição ao arsenal de medicamentos disponíveis para o tratamento de pacientes com ICfEr. No ensaio clínico DAPA-HF (*Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening HF or CV Death in Patients with Chronic HF*/Estudo para Avaliar o Efeito da Dapagliflozina na Incidência de Piora de IC ou Morte Cardiovascular em Pacientes com IC Crônica), a dapagliflozina demonstrou uma redução na morte cardiovascular e internação por IC em pacientes com e sem diabetes tipo 2 (DM2) (12). Além disso, o ensaio clínico EMPEROR-Reduced (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic HFrEF*/Ensaio Clínico sobre Desfecho de Empagliflozina em Pacientes com ICfEr Crônica) demonstrou uma redução na internação por IC/morte cardiovascular devido ao tratamento com empagliflozina em pacientes com ICfEr com e sem diabetes (13). Dessa forma, fica claro que os inibidores SGLT2 exibem um efeito de classe benéfico em pacientes com ICfEr.

À luz desses desenvolvimentos, foi considerado importante ter uma atualização sobre quando e como adicionar, mudar e titular todas as terapias de ICfEr para a dose máxima tolerada e a dose-alvo ideal ([Figura 1, Tabela 1](#)).

A IC é uma síndrome complexa tipicamente associada a várias comorbidades, de modo que a maioria dos pacientes toma vários medicamentos. Nenhum ensaio clínico avaliou

FIGURA 1 Dez questões fundamentais sobre insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

ACCF/AHA = American College of Cardiology Foundation/American Heart Association; IC = insuficiência cardíaca; ICFer = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; TMOD = terapia medicamentosa orientada por diretrizes.

especificamente o potencial de maior benefício ou risco excessivo das terapias indicadas entre pacientes com multimorbidade. Para avaliar a tolerabilidade dos medicamentos e a melhor a trajetória da IC, muitas vezes é necessário que os pacientes tenham seguimentos mais frequentes, especialmente após o início ou a titulação da terapia.

5.1.1. Iniciar TMOD

As recomendações para iniciar a TMOD em um paciente com um novo diagnóstico de ICFer sintomática são detalhadas na Figura 2.

Em um paciente com ICFer em Estágio C de início recente, uma dúvida comum é entre iniciar primeiro com um betabloqueador ou um inibidor do sistema renina-angiotensina (IRAN/IECA/BRA). O comitê de redação recomenda que se inicie com um IRAN/IECA/BRA ou um betabloqueador. Em alguns casos, pode-se iniciar com um IRAN/IECA/BRA e um betabloqueador ao mesmo tempo. Independentemente da sequência de início, ambas as classes de agentes devem ser tituladas para a dose máxima tolerada ou a dose-alvo em tempo hábil (por exemplo, a cada 2 semanas). Geralmente, o início com um IRAN/IECA/BRA (Tabela 1, Figuras 2 e 3) tem

TABELA 1 Dose inicial e dose-alvo de TMOD selecionada e novas terapias para IC (escolha e periodicidade de cada terapia e em quem elas devem ser adicionadas discutidas no texto)*

	Dose inicial	Dose-alvo
Betabloqueadores		
Bisoprolol	1,25 mg uma vez ao dia	10 mg uma vez ao dia
Carvedilol	3,125 mg duas vezes ao dia	25 mg duas vezes ao dia para peso <85 kg e 50 mg duas vezes ao dia para peso ≥85 kg
Succinato de metoprolol	12,5 a 25 mg duas vezes ao dia	200 mg/dia
IRANs		
Sacubitril/valsartana	24/26 mg a 49/51 mg duas vezes ao dia	97/103 mg duas vezes ao dia
IECAs		
Captopril	6,25 mg três vezes ao dia	50 mg três vezes ao dia
Enalapril	2,5 mg duas vezes ao dia	10 a 20 mg duas vezes ao dia
Lisinopril	2,5 a 5 mg/dia	20 a 40 mg/dia
Ramipril	1,25 mg/dia	10 mg/dia
BRAs		
Candesartan	4 a 8 mg/dia	32 mg/dia
Losartan	25 a 50 mg/dia	150 mg/dia
Valsartana	40 mg duas vezes ao dia	160 mg duas vezes ao dia
Antagonistas da aldosterona		
Eplerenona	25 mg/dia	50 mg/dia
Espironolactona	12,5 a 25 mg duas vezes ao dia	25 a 50 mg/dia
Inibidores do SGLT2		
Dapagliflozina	10 mg/dia	10 mg/dia
Empagliflozina	10 mg/dia	10 mg/dia
Vasodilatadores		
Hidralazina	25 mg três vezes ao dia	75 mg três vezes ao dia
Dinitrato de isossorbida†	20 mg três vezes ao dia	40 mg três vezes ao dia
Combinação de dose fixa de dinitrato de isossorbida/hidralazina‡	20/37,5 mg (1 comprimido) três vezes ao dia	2 comprimidos três vezes ao dia
Ivabradina		
Ivabradina	2,5 a 5 mg duas vezes ao dia	Titulação para frequência cardíaca de 50 a 60 batimentos/min Dose máxima de 7,5 mg duas vezes ao dia

*A digoxina continua indicada para ICFe, mas não há dados contemporâneos que justifiquem comentários adicionais neste documento. O leitor é encaminhado para declarações de diretrizes já disponíveis (3).

†O mononitrato de isossorbida não é recomendado pelas diretrizes de ACC/AHA/HFSA.

‡As diretrizes ACC/AHA/HFSA levam em consideração a combinação de dose fixa ou a combinação separada de dinitrato de isossorbida e hidralazina como terapia adequada direcionada a diretrizes para IC.

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; HFSA = Heart Failure Society of America; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRAN = inibidor dos receptores de angiotensina-neprilissina; IC = insuficiência cardíaca; ICFe = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; SGLT2 = cotransportador de sódio-glicose-2; TMOD = terapia medicamentosa orientada por diretrizes.

uma tolerância melhor quando o paciente ainda está congestionado (“úmido”), enquanto os betabloqueadores têm uma tolerância melhor quando o paciente está menos congestionado (“seco”) e com uma frequência cardíaca de repouso adequada. Os betabloqueadores não devem ser iniciados em pacientes com sinais ou sintomas descompensados. Apenas betabloqueadores baseados em evidências devem ser usados em pacientes com ICFe (Tabela 1, Figuras 2 e 3). A titulação de IRANs/IECAs/BRAs e betabloqueadores é discutida na Seção 5.2. Com dados de ensaios clínicos recentes corroborando o uso de inibidores de SGLT2 em um espectro razoavelmente amplo de gravidade de ICFe, a adição dessa classe

de terapia aos regimes de pacientes com ICFe proporciona melhorias nos desfechos clínicos e nas medidas de desfechos relatados pelo paciente.

5.1.2. Inibidores dos receptores de angiotensina-neprilissina

A neprilissina, também conhecida como endopeptidase neutra, é uma metaloprotease dependente de zinco que inativa vários peptídeos vasoativos, incluindo os peptídeos natriuréticos, adrenomedulina, bradicinina e substância P, cada um com um papel importante na patogênese e progressão da IC (14). Como a angiotensina II também é um substrato da neprilissina, os inibidores da neprilissina aumentam os níveis de

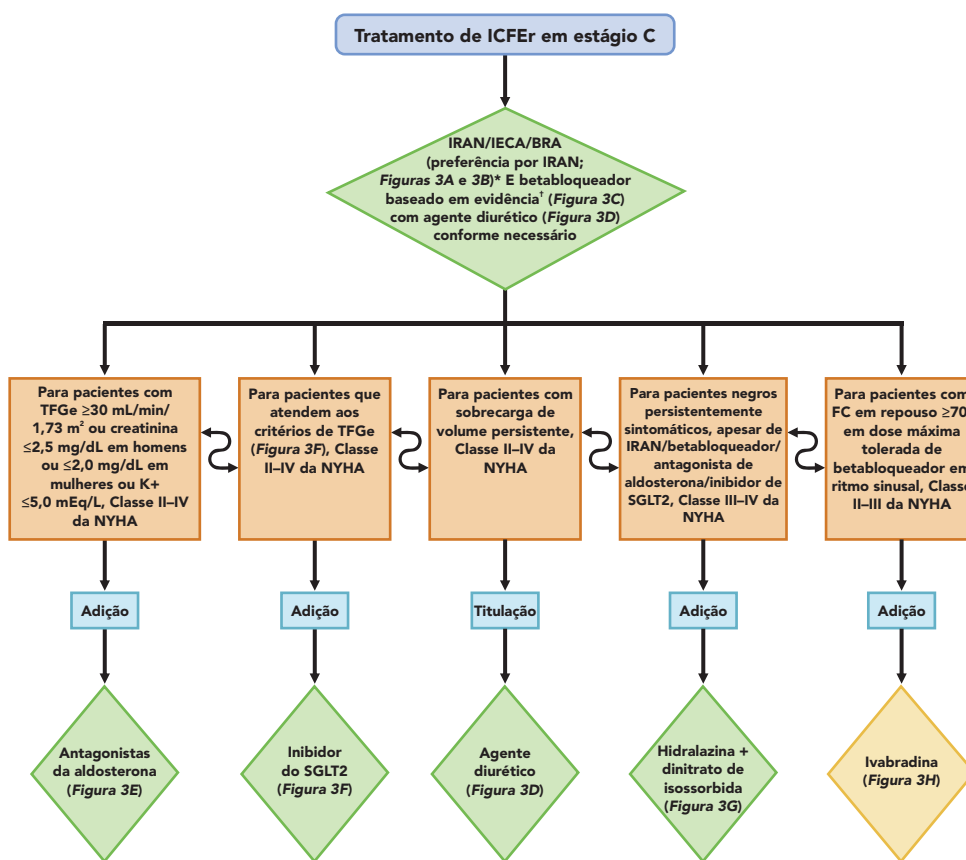
angiotensina, o que explica a razão para a coadministração de um BRA. Os inibidores da neprilisina não são combinados com um IECA devido ao maior risco de angioedema (15).

O sacubitril/valsartana (16,17) foi testado entre pacientes com ICFe crônica em um ensaio clínico randomizado chamado PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of ARNI with ACEi to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in HF*/Comparação Prospectiva de IRAN com IECA para Determinar Mortalidade e Morbidade Global na IC). O ensaio envolveu pacientes com sintomas de Classe II a IV da NYHA com fração de ejeção (FE) $\leq 40\%$ (modificada para $\leq 35\%$ em 1 ano no ensaio), estáveis em doses de IECAs/BRA e em outras TMOs de base. Foram excluídos pacientes com histórico de angioedema, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)

<30 mL/min/1,73 m², hipotensão sintomática ou pressão arterial sistólica <100 mmHg ou IC descompensada atual. O ensaio começou com um período de execução sequencial para garantir que todos os pacientes randomizados conseguissem tolerar as doses-alvo de sacubitril/valsartana e do comparador enalapril. Dos 10.513 candidatos selecionados, 2.079 não foram randomizados devido à incapacidade de passar por terapia de dose-alvo com enalapril ou sacubitril/valsartana. A maioria dos pacientes inscritos no PARADIGM-HF tinha sintomas de Classe II a III da NYHA (<100 pacientes com sintomas de Classe IV da NYHA).

O PARADIGM-HF demonstrou uma redução absoluta de 4,7% no desfecho primário de morte cardiovascular ou internação por IC (razão de risco: 0,80; intervalo de confiança

FIGURA 2 Algoritmo de tratamento para terapia medicamentosa orientada por diretrizes, incluindo novas terapias



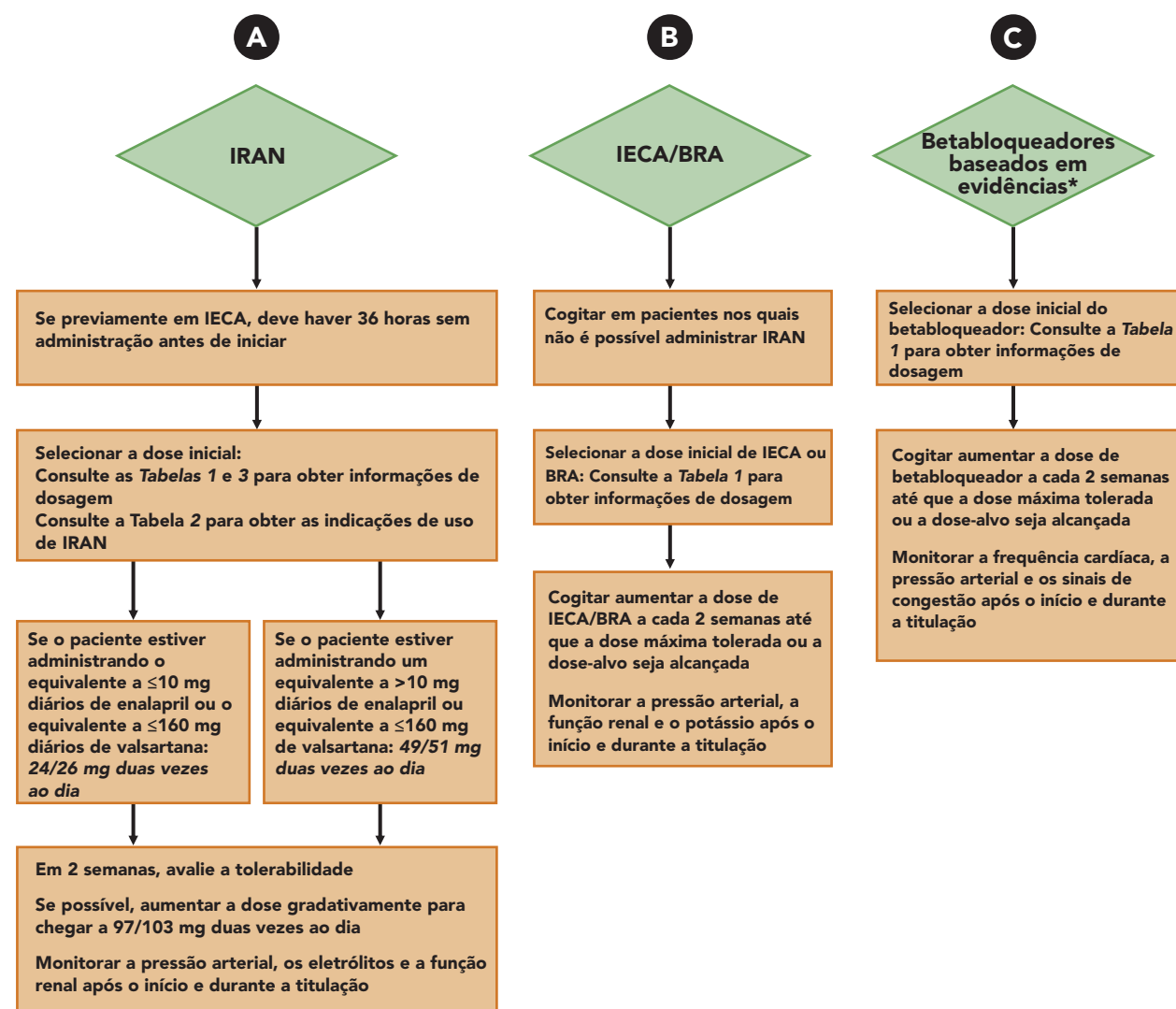
*IECA/BRA só devem ser cogitados em pacientes com contraindicações, intolerância ou inaccessibilidade a IRAN. Nesses casos, consulte a Figura 3 e o texto para obter orientação sobre como iniciar.

†Carvedilol, succinato de metoprolol ou bisoprolol.

BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; FC = frequência cardíaca; ICFe = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRAN = inibidores dos receptores de angiotensina-neprilisina; K⁺ = potássio; NYHA = New York Heart Association; SGLT2 = cotransportador de sódio-glicose 2; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.

A cor verde identifica uma terapia de Classe I das diretrizes da prática clínica, e a cor amarela indica uma terapia de Classe II.

FIGURA 3 Terapia medicamentosa orientada por diretrizes, incluindo novas terapias no fluxograma de decisão do consenso de especialistas para insuficiência cardíaca crônica



BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRAN = inibidores dos receptores de angiotensina-neprilísina.

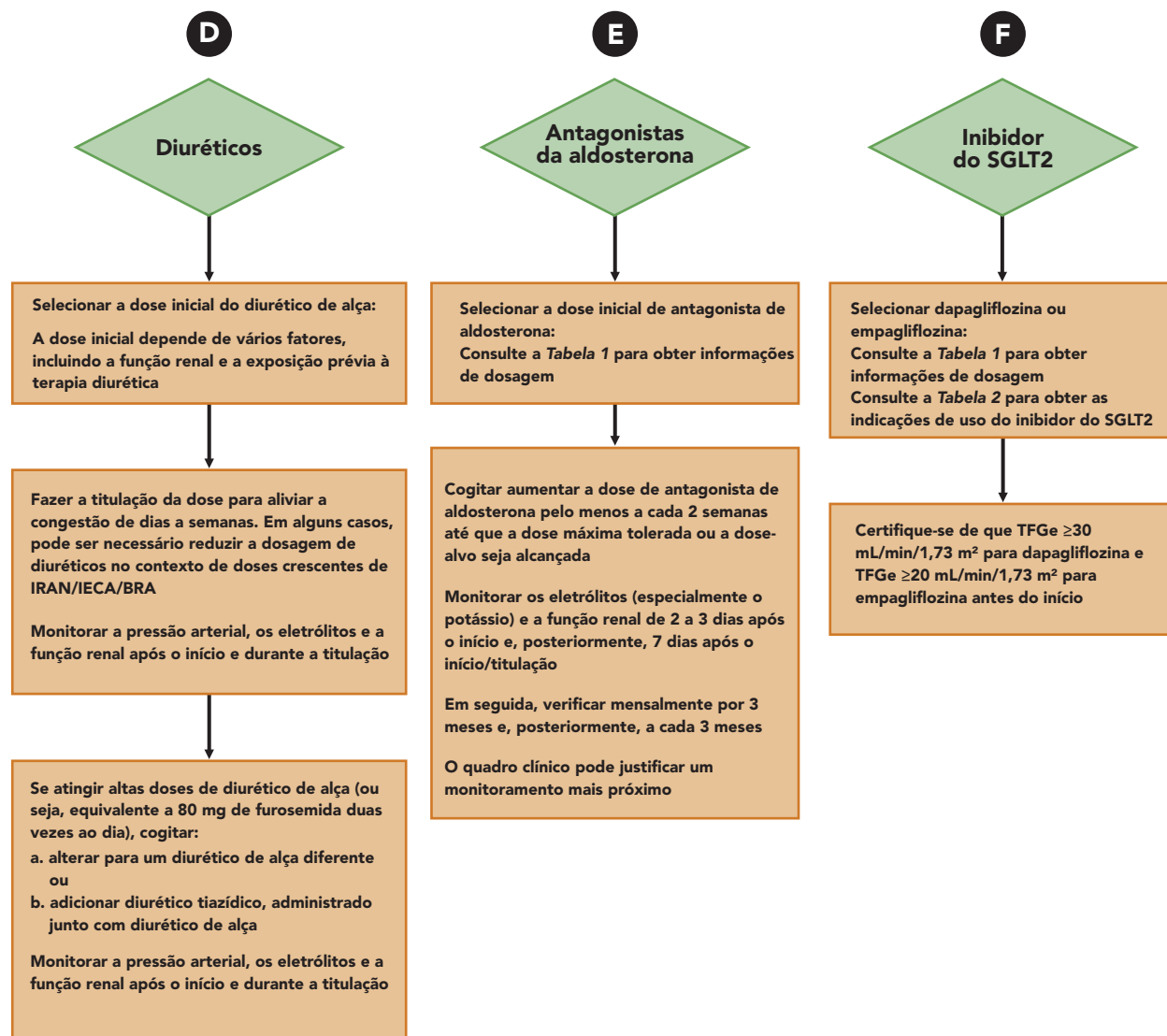
*Carvedilol, succinato de metoprolol ou bisoprolol.

Os IRANs são os agentes preferidos, mas, em pacientes para os quais sua administração não é possível, recomenda-se um IECA/BRA.

de 95% [ICf]: 0,73 a 0,87; $p < 0,001$) em pacientes tratados com sacubitril/valsartana em comparação a enalapril. A quantidade de pacientes que precisariam ser tratados para prevenir um desfecho primário ao longo de 27 meses foi de 21. Essas diferenças nos desfechos incluíram uma redução de 20% na morte súbita cardíaca.

A hipotensão sintomática foi mais comum com sacubitril/valsartana (14% vs. 9,2%; $p < 0,001$), mas não foi associada a uma piora da função renal. O angioedema foi numericamente maior, mas não significativa e estatisticamente diferente do enalapril no grupo sacubitril/valsartana. A atualização de 2016 das diretrizes para IC (6) recomendou um IRAN, IECA

FIGURA 3 Continuação



BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRAN = inibidores dos receptores de angiotensina-neprilisina; TFG = taxa de filtração glomerular estimada; SGLT2 = cotransportador de sódio-glicose 2.

ou BRA para reduzir a morbimortalidade em pacientes com ICFe crônica, além de ter recomendado que os pacientes com sintomas de Classe II a III da NYHA que podem tolerar um IECA ou BRA devam fazer a transição para um IRAN para reduzir ainda mais a morbimortalidade (Classe I, Nível de evidência: B-R) (3,4,7,8). Os IRANs têm sido associados à melhora da função diastólica, da função ventricular esquerda (VE), da qualidade de vida e da carga de arritmias ventriculares (8,10,11,18,19). No estudo PROVE-HF (*Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and*

Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for HF/Estudo Prospectivo de Biomarcadores, Melhora dos Sintomas e Remodelação Ventricular durante a Terapia com Sacubitril/Valsartana para IC), após 12 meses de terapia com sacubitril/valsartana, a mediana da FEVE aumentou de 28,2% para 37,8% (diferença: 9,4% [ICf95%: 8,8% a 9,9%]; $p < 0,001$), enquanto o índice de volume diastólico final do VE diminuiu de 86,93 para 74,15 mL/m² (diferença: -12,25 mL/m² [intervalo interquartil: -12,92 a -11,58]; $p < 0,001$) e o índice de volume sistólico final do VE diminuiu de 61,68

FIGURA 3 Continuação

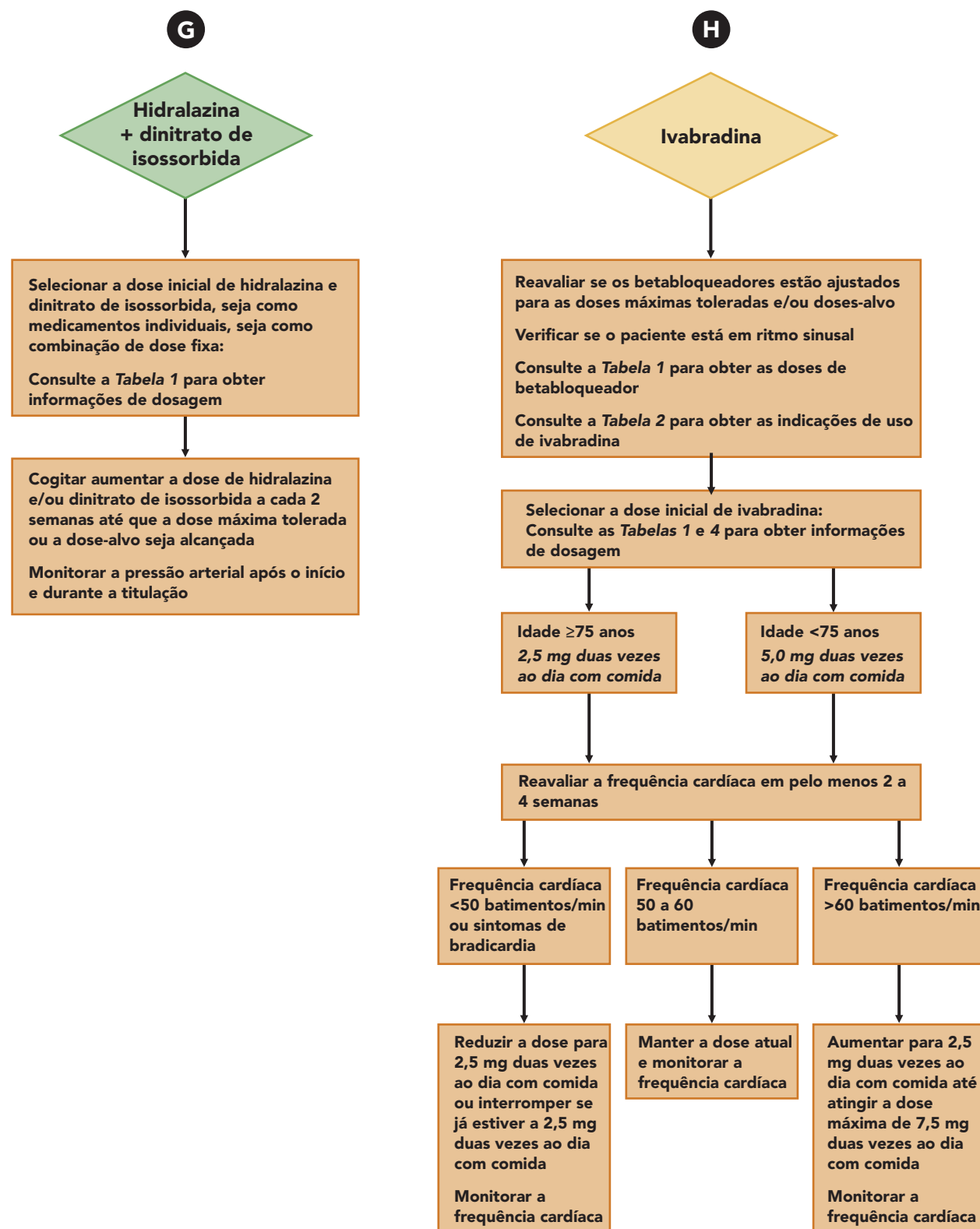


TABELA 2 Indicações para uso de IRAN, ivabradina e inibidores de SGLT2**Indicações para uso de IRAN**

- ICfEr (FE $\leq$ 40%)
- IC de Classe II-IV da NYHA
- Administrado em conjunto com um contexto de TMOD para IC no lugar de um IECA ou BRA

Indicações para uso de ivabradina

- ICfEr (FE $\leq$ 35%)
- Na dose máxima tolerada de betabloqueador
- Ritmo sinusal com frequência cardíaca em repouso $\geq$ 70 batimentos/min
- IC de Classe II ou III da NYHA

Indicações para uso de inibidor do SGLT2

- ICfEr (FE $\leq$ 40%) com ou sem diabetes
- IC de Classe II-IV da NYHA
- Administrado em conjunto com um histórico de TMOD para IC

BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; FE = fração de ejeção; IC = insuficiência cardíaca; ICfEr = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRAN = inibidor dos receptores de angiotensina-neprilisina; NYHA = New York Heart Association; SGLT2 = cotransportador de sódio-glicose-2; TMOD = terapia medicamentosa orientada por diretrizes.

para 45,46 mL/m² (diferença: -15,29 mL/m² [ICf95%: -16,03 a -14,55]; $p < 0,001$). O volume atrial esquerdo indexado pela área de superfície corporal e a relação E/e' também diminuíram significativamente (11). Esses resultados foram demonstrados em subgrupos importantes não representados no ensaio clínico PARADIGM-HF, como aqueles com IC *de novo* ou virgem para IECAs/BRA, aqueles com menores concentrações de N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) ou aqueles que não atingiram a dose-alvo durante o estudo. Os resultados do PROVE-HF foram posteriormente corroborados por evidências do ensaio clínico randomizado EVALUATE-HF (*Effects of Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Mild to Moderate HF With Reduced Ejection Fraction*/Efeitos do Sacubitril/Valsartana vs. Enalapril na Rigidez Aórtica em Pacientes com IC Leve a Moderada com Fração De Ejeção Reduzida), que demonstrou uma melhora nos parâmetros ecocardiográficos de remodelação cardíaca reversa em 12 semanas com tratamento com sacubitril/valsartana em comparação a enalapril (20).

Uma dúvida frequente é quanto à obrigatoriedade do uso estabelecido de um antagonista da aldosterona antes do início de um IRAN. Como não há dados prévios existentes que sugiram que um antagonista da aldosterona seja obrigatório antes da terapia com IRAN, a falta de tratamento com um antagonista da aldosterona não deve atrasar o início ou a mudança de um paciente para um IRAN. A orientação para a transição de um IECA ou BRA para um IRAN é detalhada nas Figuras 2 e 3 e nas Tabelas 1, 2, 3 e 4.

Ao fazer a transição de um IECA para um IRAN, um período de eliminação de 36 horas deve ser estritamente observado para evitar angioedema, um atraso que não é necessário ao mudar de um BRA para um IRAN. Em um estudo recente (21), foi explorada uma comparação entre as abordagens condensada e conservadora para o início de sacubitril/valsartana. Os investigadores compararam a titulação a uma dose-alvo entre

3 e 6 semanas. Ambas as abordagens foram toleradas de modo semelhante, mas a abordagem de titulação gradual maximizou a obtenção da dose-alvo de sacubitril/valsartana em pacientes que receberam baixas doses de um IECA/BRA previamente.

Um momento ideal para cogitar a otimização da terapia é durante a internação por ICfEr, e o leitor é direcionado ao fluxograma de decisão do consenso de especialistas do ACC de 2019 sobre avaliação de risco, manejo e trajetória clínica de pacientes internados com insuficiência cardíaca (22). Embora a discussão sobre o início de sacubitril/valsartana no hospital esteja fora do escopo deste documento, é importante priorizar a titulação contínua de TMOD para pacientes durante a transição do hospital para casa. O ensaio clínico PIONEER-HF (*Comparison of Sacubitril-Valsartan versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized from an Acute HF Episode*/Comparação de Sacubitril-Valsartana versus Enalapril no Efeito do NT-proBNP em Pacientes Estabilizados após um Episódio de IC Aguda) estabeleceu que o início de IRAN durante uma internação por IC descompensada aguda é viável (23) depois de o paciente ter sido estabilizado hemodinamicamente. No PIONEER-HF, até 25% dos pacientes desenvolveram hipotensão quando tratados com sacubitril/valsartana. Portanto, garantir que os pacientes não tenham depleção de volume no momento do início pode ajudar a evitar esse problema. Notavelmente, o estudo TRANSITION (*Comparison of Pre- and Post-discharge Initiation of LCZ696 Therapy in HFrEF Patients After an Acute Decompensation Event*/Comparação do Início Pré- e Pós-Alta da Terapia com LCZ696 em Pacientes com ICfEr após um Evento de Descompensação Aguda) demonstrou que cerca de metade dos pacientes poderia atingir a dose-alvo dentro de 10 semanas após o início no hospital ou logo após a alta (24). Consequentemente, após a alta do paciente do hospital, deve-se manter o empenho contínuo para a otimização da TMOD (incluindo titulação para doses-alvo, sempre que possível).

Os médicos devem ser informados de que sacubitril/valsartana pode exercer um efeito mais notável na pressão arterial quando comparado com IECAs/BRA. Portanto, em pacientes com pressão arterial limítrofe (por exemplo, pressão arterial sistólica $\leq$ 100 mmHg), recomenda-se uma administração cuidadosa e seguimento. Em pacientes não congestionados com perfis clínicos estáveis, descobriu-se que a redução empírica modesta de agentes diuréticos de alça mitiga os efeitos hipotensivos de sacubitril/valsartana. Por fim, embora o número de pacientes em estudos com IRAN com sintomas crônicos de ICfEr e Classe IV da NYHA seja limitado, o sacubitril/valsartana permanece indicado nessa população de alto risco, e o papel do sacubitril/valsartana em formas mais avançadas de ICfEr continua a ser explorado (25).

5.1.3. Início de um IRAN de novo sem exposição prévia a IECA ou BRA

É possível que seja identificado um paciente que atenda a todos os critérios para o início de um IRAN, mas que ainda não

tenha sido tratado com um IECA ou BRA. Dados recentes de estudos clínicos (7-9), juntamente com a experiência clínica agregada, sugerem que iniciar diretamente com um IRAN, em vez de um IECA ou BRA do período de pré-tratamento, é uma estratégia segura e eficaz. Em um estudo prospectivo que comparou a tolerabilidade de diferentes estratégias de início de sacubitril/valsartana (21), os pacientes com ICFer *de novo* ou aqueles que eram virgens para IECAs/BRA não demonstraram efeitos adversos inesperados em comparação àqueles que já tomavam um IECA/BRA. De modo semelhante, em um estudo aberto prospectivo de pacientes elegíveis para terapia com IRAN, o PROVE-HF demonstrou tolerabilidade e remodelação cardíaca reversa significativa entre aqueles com ICFer *de novo* ou aqueles que eram virgens para IECAs/BRA, nos quais foi observada uma média de 12% de aumento na FEVE em 1 ano. Esses resultados também são corroborados por dados de estudos de ICFer aguda que indicam eficácia e tolerabilidade para aqueles não previamente tratados com um IECA/BRA (9,26). Em uma subanálise pré-especificada do PIONEER-HF, os pacientes com IC *de novo* que foram submetidos a início no hospital de um IRAN tiveram uma redução maior nas concentrações de peptídeo natriurético, um perfil de segurança comparável e uma melhora significativa nos desfechos clínicos iniciais em comparação àqueles administrando enalapril (23); essa melhora nos desfechos clínicos iniciais seria perdida em um cenário de pré-tratamento com IECA/BRA.

Por causa dessa totalidade de dados, agora recomenda-se uma abordagem direta para IRAN. Quando é realizado o início *de novo* de IRAN, devem ser cogitados o seguimento próximo e as avaliações seriadas (pressão arterial, eletrólitos e função renal), e qualquer uso deve levar em consideração as preocupações com relação ao risco de angioedema ou hipotensão (Figuras 2 e 3, Tabelas 1, 2, 3 e 4).

Ao fazer uma recomendação para iniciar um IRAN (seja como uma mudança ou como um tratamento *de novo*), o Comitê de redação recomenda que a decisão ocorra dentro de uma estrutura de tomada de decisão compartilhada (<https://www.cardiosmart.org/topics/heart-failure/assets/decision-aid/drug-options-for-patients-with-heart-failure>). O Comitê de redação está ciente de que um IRAN pode não ser de fácil acesso a todos os pacientes com ICFer devido a desafios com a cobertura do pagador e coparticipação inacessíveis. Embora um IRAN seja o antagonista renina-angiotensina preferido para ICFer, um IECA/BRA deve ser usado para reduzir a morbimortalidade em pacientes com ICFer em casos em que a decisão é não usar um IRAN.

5.1.4. Ivabradina

A frequência cardíaca prediz independentemente os desfechos em ICFer. Uma metanálise de estudos com betabloqueadores sugere que a redução da frequência cardíaca está diretamente relacionada a desfechos melhores (27). Foi demonstrada uma relação dose-resposta para betabloqueadores baseados em evidências usados para a ICFer (ou seja,

TABELA 3 Ajustes de dose de sacubitril/valsartana para populações específicas de pacientes	
População	Dose inicial
Dose alta de IECA > dose diária total de 10 mg de enalapril ou dose terapêuticamente equivalente de outro IECA	49/51 mg duas vezes ao dia
Dose alta de BRA > dose diária total de 160 mg de valsartana ou dose terapêuticamente equivalente de outro BRA	
Início de novo de IRAN	24/26 mg duas vezes ao dia
Dose baixa ou média de IECA ≤ dose diária total de 10 mg de enalapril ou dose terapêuticamente equivalente de outro IECA	
Dose baixa ou média de BRA ≤ dose diária total de 160 mg de valsartana ou dose terapêuticamente equivalente de outro BRA	
Virgem de IECA/BRA	
Disfunção renal grave* (TFGe <30 mL/min/1,73 m ²)	
Insuficiência hepática moderada (Child-Pugh Classe B)	
Idosos (idade ≥75 anos)	

*Essa população não foi estudada no ensaio clínico PARADIGM-HF. A declaração é consistente com as indicações de bula aprovadas pela FDA. BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; FDA = Food and Drug Administration; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRAN = inibidor dos receptores de angiotensina-nepirilina; PARADIGM-HF = Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in HF (Comparação Prospectiva de IRAN com IECA para Determinar Mortalidade e Morbidade Global na IC); TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.

quanto maior a dose, melhor o desfecho) (27). Antes de iniciar a ivabradina, a dose de um betabloqueador baseado em evidências deve ser otimizada e aumentada para a dose-alvo, desde que a bradicardia excessiva não seja um problema. Alguns pacientes aparentemente bem compensados em terapia com betabloqueador ideal continuam a ter uma frequência cardíaca em repouso persistente acima de 70 batimentos/min, e alguns pacientes não toleram a titulação de betabloqueio para a dose-alvo e têm uma frequência cardíaca elevada. Em pacientes em uso de betabloqueadores de baixa dose que podem ter frequência cardíaca abaixo de 70 batimentos/min, um betabloqueador deve continuar a ser titulado para a dose máxima tolerada ou para a dose-alvo, desde que os pacientes permaneçam assintomáticos.

A ivabradina é um meio auxiliar para reduzir a frequência cardíaca em pacientes com ICFer crônica que estão em ritmo sinusal. A ivabradina é um inibidor específico do I_f atualmente envolvido na atividade do nó sinusal e reduz a frequência cardíaca de pacientes em ritmo sinusal normal sem baixar a pressão arterial. No ensaio clínico SHIFT (Systolic HF Treatment with the I_f Inhibitor Ivabradine/ Tratamento de IC Sistólica com o Inibidor I_f Ivabradina) com 6.505 indivíduos com ICFer estável, crônica, predominantemente Classe II e III da NYHA, a terapia com ivabradina, quando adicionada à TMOD, resultou em uma redução significativa nas internações por IC (28). Os benefícios foram observados especialmente em pacientes com contraindicações aos betabloqueadores, em doses de betabloqueadores ≤50% dos alvos da TMOD (29) e com frequência cardíaca

TABELA 4 Contraindicações e cuidados para inibidores de sacubitril/valsartana, ivabradina e SGLT2**A) Sacubitril/valsartana**

Contraindicações	Precauções
■ Dentro de 36 horas de uso de IECA ■ Histórico de angioedema com ou sem IECA ou BRA ■ Gravidez ■ Lactância (sem dados) ■ Insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) ■ Uso concomitante de aliscireno em pacientes com diabetes ■ Hipersensibilidade conhecida a BRAs ou IRANs	■ Disfunção renal: – Leve a moderada (TFGe 30 a 59 mL/min/1,73 m²): sem ajuste de dose inicial necessário – Grave* (TFGe <30 mL/min/1,73 m²): reduzir a dose inicial para 24/26 mg duas vezes ao dia; dobrar a dose a cada 2 a 4 semanas para atingir a dose de manutenção de 97/103 mg duas vezes ao dia, conforme tolerado ■ Insuficiência hepática: – Leve (Child-Pugh A): sem ajuste de dose inicial necessário – Moderada (Child-Pugh B): reduzir a dose inicial para 24/26 mg duas vezes ao dia; dobrar a dose a cada 2 a 4 semanas para atingir a dose de manutenção de 97/103 mg duas vezes ao dia, conforme tolerado ■ Estenose arterial renal ■ Pressão arterial sistólica <100 mmHg ■ Depleção de volume

B) Ivabradina

Contraindicações	Precauções
■ ICfEp ■ Presença de angina com FE normal ■ Hipersensibilidade ■ Insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) ■ IC descompensada aguda ■ Pressão arterial <90/50 mmHg ■ Síndrome da doença sinusal sem marca-passo ■ Bloqueio do nó sinoatrial ■ Bloqueio de 2º ou 3º grau sem marca-passo ■ Frequência cardíaca em repouso <60 batimentos/min ■ FA ou flutter persistente ■ Dependência de marca-passo atrial	■ Doença do nó sinusal ■ Defeitos de condução cardíaca ■ Intervalo QT prolongado

C) Inibidores do SGLT2

Contraindicações	Precauções
■ Não aprovados para uso em pacientes com diabetes tipo I devido ao aumento do risco de cetoacidose diabética ■ Hipersensibilidade conhecida a medicamentos ■ Lactância (sem dados) ■ Em diálise	■ Para cuidado de IC, dapagliflozina, TFGe <30 mL/min/1,73 m² ■ Para cuidado de IC, empagliflozina, TFGe <20 mL/min/1,73 m² ■ Gravidez ■ Aumento do risco de infecções genitais micóticas ■ Pode contribuir para a depleção do volume; cogitar alterar a dose de diurético, se aplicável ■ Cetoacidose em pacientes com diabetes: ■ Recomenda-se a interrupção temporária antes da cirurgia agendada para evitar o risco potencial de cetoacidose ■ Avaliar os pacientes que apresentam sinais e sintomas de acidose metabólica para cetoacidose, independentemente do nível de glicose sanguínea ■ Lesão renal aguda e comprometimento da função renal: cogitar interromper temporariamente em contextos de redução da ingestão oral ou perda de fluidos ■ Urosepsia e pielonefrite: avaliar os pacientes quanto a sinais e sintomas de infecções do trato urinário e tratar imediatamente, se indicado ■ Fascite necrosante do períneo (gangrena de Fournier): ocorreram casos raros, graves e com risco de vida em pacientes do sexo feminino e masculino; avaliar pacientes que apresentam dor ou sensibilidade, eritema ou inchaço na área genital ou perineal, juntamente com febre ou mal-estar

*Essa população não foi estudada no PARADIGM-HF. A declaração é consistente com as indicações de bula aprovadas pela FDA.

BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; FA = fibrilação atrial; FDA = Food and Drug Administration; FE = fração de ejeção; DRET = doença renal em estágio terminal; IC = insuficiência cardíaca; ICfEp = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; PARADIGM-HF = Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in HF (Comparação Prospectiva de IRAN com IECA para Determinar Mortalidade e Morbidade Global na IC); SGLT2 = cotransportador de sódio-glicose 2; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.

em repouso ≥ 77 batimentos/min na entrada no estudo (30). É importante enfatizar que a ivabradina é indicada apenas para pacientes principalmente com ritmo sinusal, e não para aqueles com FA persistente ou crônica, aqueles que apresentam 100% de estimulação atrial ou aqueles que estão instáveis. Um histórico de FA paroxística não é uma contraindicação à ivabradina; no estudo SHIFT, quase 10% dos pacientes tinham histórico de FA paroxística. Neste estudo, houve uma necessidade de ritmo sinusal em pelo menos 40% das vezes. Do ponto de vista da segurança, os pacientes tratados com ivabradina apresentaram taxas maiores de bradicardia e visão turva transitória (28).

Na atualização das diretrizes para IC de 2016 do ACC/AHA/ICSA (6), a ivabradina foi recomendada como uma terapia de Classe IIa, Nível de evidência: B-R (3,4), para reduzir

o risco de internação por IC em pacientes com ICfEr (FEVE $\leq 35\%$) já recebendo TMOd (incluindo um betabloqueador na dose máxima tolerada) e que estão em ritmo sinusal com frequência cardíaca superior a 70 batimentos/min em repouso (Figuras 2 e 3, Tabelas 1, 2, e 5). As contraindicações à ivabradina são enumeradas na Tabela 4.

5.1.5. Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2

O uso de inibidores do SGLT2 para a redução do risco cardiovascular geral foi recentemente abordado no fluxograma de decisão do consenso de especialistas do ACC de 2020 sobre novas terapias para redução de risco cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2 (31). Esse documento, no entanto, não focou especificamente o papel emergente dos inibidores do SGLT2 para cuidados para ICfEr.

Entre os pacientes com ICFeR prevalente, os dados corroboram um inibidor do SGLT2 como uma terapia valiosa, com evidências mostrando um risco reduzido de eventos maiores (como internação ou morte), independentemente da presença de diabetes. Embora o mecanismo de benefício desses agentes na ICFeR continue incerto, o tratamento com inibidores do SGLT2 leva a diurese osmótica e natriurese, diminuições na pressão arterial e rigidez, além de a uma mudança para o metabolismo miocárdico baseado em cetona (32). Outros benefícios podem ser decorrentes da redução da pré-carga e pós-carga de estresse/lesão cardíaca com menos hipertrofia e fibrose, o que teria efeitos favoráveis na remodelação miocárdica.

O primeiro estudo a demonstrar um benefício dos inibidores do SGLT2 para cuidados da ICFeR examinou o papel da dapagliflozina em pacientes com ICFeR. O estudo DAPA-HF demonstrou que, entre 4.744 pacientes com ICFeR, o risco de agravamento da IC ou morte por causas cardiovasculares foi menor entre aqueles que receberam dapagliflozina do que entre aqueles que receberam placebo, independentemente da presença ou ausência de DM2 (16,3% no grupo dapagliflozina vs. 21,2% no grupo placebo; razão de risco: 0,74; IC95%: 0,65 a 0,85). Além disso, a dapagliflozina demonstrou uma redução significativa em cada um dos componentes individuais do desfecho composto, com uma redução de 30% no risco de experimentar um primeiro episódio de agravamento da IC (internação por IC/visita à emergência por IC) e uma redução de 18% no risco de morte cardiovascular (12). O estudo DEFINE-HF (*Dapagliflozin Effect on Symptoms and Biomarkers in Patients with HF*/Efeito da Dapagliflozina nos Sintomas e Biomarcadores em Pacientes com IC) demonstrou que a dapagliflozina aumentou a proporção de pacientes que apresentaram melhorias clinicamente significativas no estado de saúde relacionado à IC ou concentrações de peptídeo natriurético em pacientes com ICFeR, independentemente da presença de diabetes (33). No ensaio clínico EMPEROR-Reduced, em que 3.730 pacientes com ICFeR crônica foram randomizados para empagliflozina vs. placebo, a empagliflozina reduziu significativamente o desfecho composto de morte cardiovascular ou internação por IC em adultos com e sem diabetes (19,4% no grupo de empagliflozina vs. 24,7% no grupo placebo; razão de risco: 0,75; IC95%: 0,65 a 0,86). O ensaio clínico também mostrou que o tratamento com empagliflozina retardou o declínio na TFGe ao longo do tempo (13). Uma metanálise subsequente de DAPA-HF e EMPEROR-Reduced sugeriu que os efeitos da empagliflozina e da dapagliflozina na internação por IC foram consistentes e que esses agentes reduziram as mortes por todas as causas e as mortes cardiovasculares e melhoraram os desfechos renais em pacientes (34).

A dosagem para inibidores do SGLT2 é detalhada na Tabela 1, enquanto os cuidados e contraindicações para inibidores do SGLT2 são enumerados na Tabela 4. O ensaio clínico DAPA-HF não registrou pacientes com TFGe <30 mL/min/1,73 m², mas a dapagliflozina foi aprovada para cuidados

TABELA 5 Dose inicial recomendada de ivabradina

População	Dose inicial
Dose máxima tolerada de betabloqueador com frequência cardíaca em repouso persistente ≥70 batimentos/min	5 mg duas vezes ao dia com comida
Histórico de defeitos de condução	2,5 mg duas vezes ao dia com comida
Idade ≥75 anos	

da ICFeR em pacientes com pior função renal. O limite inferior da TFGe para inclusão no ensaio clínico EMPEROR-Reduced foi de 20 mL/min/1,73 m². O Comitê de redação reconhece que os efeitos glicosúricos dos inibidores do SGLT2 podem ser atenuados naqueles com TFGe abaixo desses limites; os benefícios dos inibidores do SGLT2 para o manejo da ICFeR em pacientes com disfunção renal mais avançada do que os pacientes nesses estudos recentes continuam menos claros. Aconselha-se cautela ao usar inibidores do SGLT2 em pacientes com TFGe abaixo dos critérios de inclusão de estudos principais, principalmente porque os inibidores do SGLT2 foram associados a uma leve piora da função renal durante o primeiro ano de uso.

5.1.6. Algoritmo do fluxograma de consenso para início e titulação de terapias de ICFeR

As Figuras 2 e 3 representam uma estratégia para iniciar e titular terapias baseadas em evidências para pacientes com ICFeR. Conforme observado no texto anterior, depois que um diagnóstico de IC é feito, o ajuste das terapias deve ocorrer a cada 2 semanas, e alguns pacientes podem tolerar uma titulação mais rápida da TMOD. Os médicos devem ter como objetivo atingir a TMOD ideal dentro de 3 a 6 meses de um diagnóstico inicial de IC (porém, esse cronograma rápido pode não ser logisticamente viável para alguns pacientes). A TMOD deve continuar a ser titulada para alcançar as doses máximas toleradas ou as doses-alvo dessas terapias. Durante o seguimento, deve ser realizada uma reavaliação frequente do quadro clínico do paciente, da pressão arterial e da função renal (e eletrólitos). Planos estruturados de titulação de medicamentos embutidos em programas de manejo de doenças que articulam uma estratégia para o início de medicamentos e estratégias de seguimento têm se mostrado úteis na obtenção de doses-alvo da TMOD dentro de 6 meses após a alta hospitalar (35).

A reavaliação da função ventricular deve ocorrer 3 a 6 meses após as doses-alvo (ou máximas toleradas) de TMOD serem alcançadas para determinar a necessidade de terapias com dispositivos, como cardioversor-desfibrilador implantável e terapia de ressincronização cardíaca. Para aqueles com maior risco de morte súbita (por exemplo, com cardiomiopatia isquêmica, FEVE <30%, evidência de ectopia ventricular), o tempo para exames de imagem de seguimento pode ser menor (por exemplo, 3 meses), enquanto naqueles com menor risco, o tempo de seguimento pode ser mais longo (por exemplo, 6 meses) (3). Em pacientes que já usam esses

dispositivos, os reexames de imagens podem ser adiados ainda mais.

5.1.7. Regurgitação mitral grave e uso de reparo da válvula mitral por cateter

O tratamento cirúrgico é recomendado em casos de RM crônica primária grave que resulte em ICFer (36). O tratamento para RM funcional crônica grave é um pouco controverso; as etapas iniciais devem incorporar a otimização da TMOD e a participação nas decisões de gerenciamento da equipe antes do uso do reparo percutâneo transcater.

Em 2018, foram publicados dois grandes ensaios clínicos randomizados de reparo valvar mitral percutâneo. Os ensaios clínicos MITRA-FR (*Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary MR*/Reparo Percutâneo com o Dispositivo MitraClip para RM Funcional/Secundária Grave) e COAPT (*CV Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for HF Patients with Functional MR*/Avaliação de Desfechos Cardiovasculares da Terapia Percutânea MitraClip para Pacientes com IC com RM Funcional) apresentaram resultados divergentes. Considerando-se que não foi observado nenhum benefício da clipagem percutânea da válvula mitral no MITRA-FR, os investigadores do estudo COAPT relataram que, em uma população com TMOD máxima tolerada e terapia com dispositivo, houve uma redução na internação por IC e na mortalidade em pacientes com IC sintomáticos com grau de MR de 3 a 4+ (37,38).

Existem grandes diferenças entre o MITRA-FR e o COAPT, mas uma diferença primária está relacionada ao requisito do COAPT de TMOD otimizada antes do uso da reposição percutânea de ponta a ponta da válvula mitral; no COAPT, 90% dos participantes do estudo receberam um betabloqueador, 70% receberam um IRAN/IECA/BRA e 50% receberam um antagonista da aldosterona antes do procedimento. A TMOD ideal leva à reversão da remodelação cardíaca, redução dos volumes do VE (7) e redução concomitante da RM funcional (39). Assim, embora a correção da válvula mitral percutânea seja benéfica em pacientes com TMOD otimizada e sintomas persistentes com RM grave, é essencial que a TMOD seja otimizada antes do encaminhamento ao procedimento para garantir a maior probabilidade de que os pacientes obtenham os benefícios combinados de TMOD ideal juntamente com o reparo de ponta a ponta.

5.1.8. Pacientes para os quais novas terapias não podem ser indicadas

As contraindicações podem impedir o início de alguns agentes em alguns pacientes. Além disso, depois de conhecer todas as evidências a favor e contra essas terapias, um paciente bem informado pode fazer um julgamento pessoal, em termos de benefícios e riscos, e recusar seu início.

Em pacientes cuja expectativa de vida é curta (<1 ano) devido a outras comorbidades, algumas terapias (como dispositivos implantáveis) podem não ser apropriadas. De modo semelhante, em pacientes com IC Classe IV e Estágio

D da NYHA cogitados para terapias avançadas (ou seja, transplante ou dispositivo auxiliar do VE), inotrópicos domésticos, cuidados terminais ou início de novas terapias medicamentosas podem não ser apropriados, especialmente devido à ausência de evidências abordando sua eficácia nesses pacientes.

5.2. Como alcançar a terapia ideal com vários medicamentos para IC, incluindo avaliação clínica aumentada que pode desencadear alterações adicionais na TMOD (por exemplo, dados de imagem, biomarcadores e pressões de enchimento)

5.2.1. Doses-alvo

Para alcançar os benefícios máximos da TMOD em pacientes com ICFer crônica, as terapias devem ser iniciadas e tituladas para as doses máximas toleradas (16,40-42). Doses de TMOD superiores às estudadas em ensaios clínicos randomizados, mesmo se toleradas, não são conhecidas por fornecer benefícios incrementais e não são recomendadas em geral.

As estratégias de titulação são detalhadas nas Figuras 2 e 3. O objetivo da titulação é atingir as doses-alvo ou as doses máximas toleradas da TMOD. As doses do betabloqueador devem ser ajustadas a cada 2 semanas (43) em pacientes sem evidência de IC descompensada e sem contraindicações para doses mais altas. Períodos de tempo mais longos podem ser necessários para pacientes frágeis ou com hemodinâmica marginal, enquanto uma titulação mais rápida pode ser razoável em pacientes clinicamente estáveis sem hipotensão. Após o ajuste, os pacientes devem ser informados de que pode haver uma piora transitória dos sintomas de IC, como dispneia, fadiga, disfunção erétil ou tontura.

Um IRAN é o inibidor renina-angiotensina preferido na ausência de hipotensão, instabilidade eletrolítica/renal ou angioedema prévio em um IECA ou BRA. Caso não seja possível fazer a administração de um IRAN, deve ser usado um IECA ou BRA, exceto se houver contraindicações. Um IRAN/IECA/BRA pode ser titulado de maneira semelhante aos betabloqueadores com monitoramento da função renal, potássio e pressão arterial; uma titulação mais rápida também é razoável em pacientes clinicamente estáveis. Para aqueles administrando um IRAN, as doses podem ser aumentadas a cada 2 semanas para permitir o ajuste dos efeitos vasodiladores da inibição combinada do receptor da angiotensina e da neprilisina, monitorando, ao mesmo tempo, a função renal, o potássio e, especialmente, a pressão arterial. Para a titulação ideal de um IRAN/IECA/BRA, podem ser necessárias doses mais baixas de diuréticos de alça para permitir a titulação; nessas circunstâncias, é necessária atenção cuidadosa às concentrações de potássio, pois os efeitos caluréticos dos diuréticos de alça podem não estar mais presentes, e pode ser necessária a restrição de potássio suplementar e/ou dietético.

Antagonistas da aldosterona são adicionados como parte da terapia para pacientes com ICFer crônica sintomática que

já estejam administrando betabloqueadores e um IRAN/IECA/BRA e que não tenham contraindicações para essa terapia (3). Não é necessário atingir as doses-alvo ou máximas toleradas de outros medicamentos antes de adicionar os antagonistas da aldosterona. As doses de antagonistas da aldosterona utilizadas em ensaios clínicos, as quais são tipicamente inferiores às que podem influenciar a pressão arterial, são suficientes para a eficácia clínica. É preciso que haja adesão às recomendações das diretrizes para o monitoramento da função renal e do potássio (4).

Inibidores do SGLT2 são adicionados como parte da terapia para pacientes com ICFer crônica que já estejam administrando betabloqueadores, um IRAN/IECA/BRA e antagonistas da aldosterona, caso não tenham contraindicações. Existem poucos dados sobre a combinação de um inibidor IRAN e um inibidor do SGLT2. Porém, tanto no DAPA-HF quanto no EMPEROR-Reduced, o benefício da inibição do SGLT2 foi consistente em pacientes já tratados com um IRAN, e uma metanálise com dois estudos confirma esse achado (12,34,44). No ensaio clínico DAPA-HF, entre o pequeno número de pacientes que receberam um IRAN, o benefício aditivo foi observado em cada ponto de tempo com a adição de dapagliflozina (45). Não é necessário atingir as doses-alvo ou máximas toleradas de outros medicamentos antes de adicionar os inibidores do SGLT2. Pode ser preciso ajustar a dose do diurético de alça com base no monitoramento rigoroso do peso e dos sintomas (46). Em pacientes que usam insulina ou secretagogos de insulina (como sulfonilureias), coordenar o atendimento por meio da inclusão de endocrinologistas e prestadores de cuidados primários pode ajudar a minimizar o risco de hipoglicemia em pacientes com diabetes.

Por várias razões, a terapia indicada com HYD/ISDN para IC é frequentemente negligenciada em pacientes elegíveis. No entanto, devido aos benefícios dessa combinação (43% de redução relativa na mortalidade e 33% de redução relativa na internação por IC) e ao impacto favorável no estado de saúde (47), os pacientes afro-americanos devem administrar esses medicamentos uma vez que são alcançadas as doses-alvo ou máximas toleradas de betabloqueador, IRAN/IECA/BRA e antagonistas da aldosterona (3). Essa combinação de medicamentos é ainda mais importante para os pacientes com sintomas de Classe III a IV da NYHA.

Por fim, em pacientes cuja frequência cardíaca permanece ≥ 70 batimentos/min nas doses-alvo ou máximas toleradas de betabloqueadores, a ivabradina (6) pode ser adicionada e titulada em 2 semanas para diminuir a frequência cardíaca.

5.2.2. Barreiras à titulação de medicamentos

Em alguns casos, pode não ser possível titular a TMOD para as doses-alvo alcançadas em ensaios clínicos. Os pacientes encontrados na prática clínica podem diferir bastante dos registrados nos ensaios clínicos. Por exemplo, os pacientes encontrados na prática clínica são geralmente mais velhos, podem apresentar mais efeitos colaterais, incluindo hipotensão, e são propensos a ter mais comorbidades que

limitarão a titulação. Embora faltem dados, é lógico supor que as doses abaixo do alvo de várias classes de TMOD são provavelmente mais eficazes na redução do risco do que grandes doses de um ou dois agentes.

Função renal anormal e/ou hiperpotassemia são barreiras comuns para o início e a titulação da TMOD. Os pacientes com hiperpotassemia devem receber orientações sobre uma dieta com baixo teor de potássio. Além disso, os ligantes de potássio mais recentes (patiromer e ciclossilicato de zircônio de sódio) já estão aprovados pela *Food and Drug Administration* e podem ser cogitados; no entanto, são necessários mais dados sobre o uso desses agentes em pacientes com ICFer, visto que seu uso não mostrou aumentar o uso de TMOD nem ter impacto nos desfechos em pacientes. Além disso, há preocupações em termos de custo/acesso e contribuição desses agentes para a polifarmácia. Há um ensaio clínico em andamento que está examinando se uma estratégia de ligação de potássio potencializa a prescrição de TMOD e melhora os desfechos de ICFer, de modo que possa haver mais dados disponíveis no futuro.

Para pacientes com doença renal estabelecida, pode ser necessário ter cuidado ao iniciar a TMOD. Em pacientes com insuficiência renal moderada (TFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m² e < 60 mL/min/1,73 m²), nenhum ajuste é necessário ao decidir a dose inicial de IRAN sacubitril/valsartana. Naqueles com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²), a dose inicial de sacubitril/valsartana deve ser reduzida para 24/26 mg duas vezes ao dia (Tabela 4). Geralmente, IECAs/BRAs são considerados seguros em pacientes com insuficiência renal grave, embora faltem dados definitivos. Antagonistas da aldosterona são contraindicados em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m², ou creatinina $> 2,5$ mg/dL em homens ou creatinina > 2 mg/dL em mulheres) ou com potássio $> 5,0$ mEq/L (Figura 2).

A função renal e o potássio devem ser avaliados dentro de 1 a 2 semanas após o início ou aumento da dose de um IRAN/IECA/BRA. Em pacientes com função renal preservada ou insuficiência renal leve a moderada, a função renal e o potássio devem ser avaliados 2 a 3 dias e novamente 7 dias após o início e titulação dos antagonistas da aldosterona. O cronograma de monitoramento subsequente deve ser baseado na estabilidade clínica da função renal e no estado do volume, mas deve ocorrer pelo menos uma vez por mês durante os primeiros 3 meses e a cada 3 meses a partir de então (3).

Durante a iniciação e titulação de agentes que afetam a função renal, uma diminuição na TFGe de $> 30\%$ ou o desenvolvimento de hiperpotassemia devem ser um alerta ao médico de que pode ser necessária uma redução nas doses, mesmo que alterações de curto prazo na TFGe durante terapia diurética intensa ou com o início de um IECA ou BRA não predigam desfechos adversos de longo prazo (48), e a piora leve inicial da função renal após o início do inibidor do SGLT2 também pode ocorrer antes da preservação da função renal de longo prazo (13). Em pacientes com evidência de hipovolemia, a dose de diuréticos deve ser reduzida. A dose

de IRAN também pode precisar ser reduzida em caso de insuficiência renal ou hipotensão. A hiperpotassemia também pode exigir mudanças na terapia médica. Entre os inibidores do SGLT2 para pacientes com ICFe crônica, não há experiência de ensaio clínico com dapagliflozina naqueles com TFG <30 mL/min/1,73 m², enquanto para a empagliflozina, há uma falta semelhante de dados de ensaios clínicos para aqueles com TFG <20 mL/min/1,73 m². O estado do volume deve ser monitorado de perto, pois a contração do volume intravascular pode exigir uma redução na dosagem do diurético de alça. A avaliação clínica e a estabilidade renal em cada paciente determinam se é preciso que os médicos monitorem determinados pacientes mais do que outros.

Barreiras socioeconômicas aos cuidados podem prejudicar a capacidade de alcançar a TMOD. Por exemplo, o custo das terapias representa uma barreira substancial para o tratamento, particularmente para um IRAN, inibidor do SGLT2 e ivabradina (consulte a discussão sobre custos de tratamento na [Seção 5.7](#)). Nesses casos, se todas as soluções se esgotarem, recomenda-se otimizar o atendimento com o programa que tenha maior viabilidade financeira. De modo semelhante, alguns pacientes têm uma capacidade limitada de comparecer a consultas frequentes para a otimização da TMOD. Por exemplo, pacientes que não conseguem sair de casa ou com capacidade limitada de se deslocar podem não conseguir ter a pressão arterial, frequência cardíaca ou função renal avaliadas em tempo hábil. Nesses casos, opções como o atendimento virtual e serviços de enfermagem domiciliares podem auxiliar na otimização remota da TMOD ([49](#)). O atendimento virtual, em especial, pode ser uma estratégia mais viável após o recente aumento em seu uso devido à pandemia de COVID-19. Existem boas orientações sobre o uso de visitas virtuais para permitir o acesso médico, o monitoramento de sintomas/sinais e os ajustes da TMOD ([50](#)).

5.2.3. Avaliação clínica

A [Figura 4](#) detalha uma estratégia razoável para a avaliação e o manejo do paciente após um diagnóstico de ICFe.

Após o início e a titulação da TMOD com o objetivo de alcançar as doses do ensaio clínico ou as doses máximas toleradas, os pacientes com ICFe crônica devem ser avaliados regularmente. Para a maioria dos pacientes, um intervalo razoável é a cada 3 a 6 meses, embora muitos possam exigir um seguimento mais frequente para monitorar a estabilidade clínica e revisitar as oportunidades de titulação adicional da TMOD. A reabilitação cardíaca é importante para apoiar a titulação de medicamentos, monitorar sintomas, melhorar o estado de saúde e aumentar a tolerância ao exercício, mas permanece subutilizada em termos de prescrição e acesso ([51](#)). Durante a pandemia de COVID-19, o atendimento virtual para permitir a titulação ambulatorial da TMOD ajudou com determinados pacientes ([52](#)) e, provavelmente, terá um papel maior nos cuidados pós-pandêmicos de ICFe.

As características de alto risco (convenientemente resumidas pelo acrônimo em inglês "I NEED HELP"

na [Figura 4 e Tabela 6](#)) devem desencadear a cogitação do encaminhamento para uma consulta avançada de IC ([53](#)). Os recursos que desencadeiam o encaminhamento para cuidados avançados de IC também são discutidos na [Seção 5.3 e Tabela 6](#).

5.2.4. Exames de imagem: quando solicitar um ecocardiograma

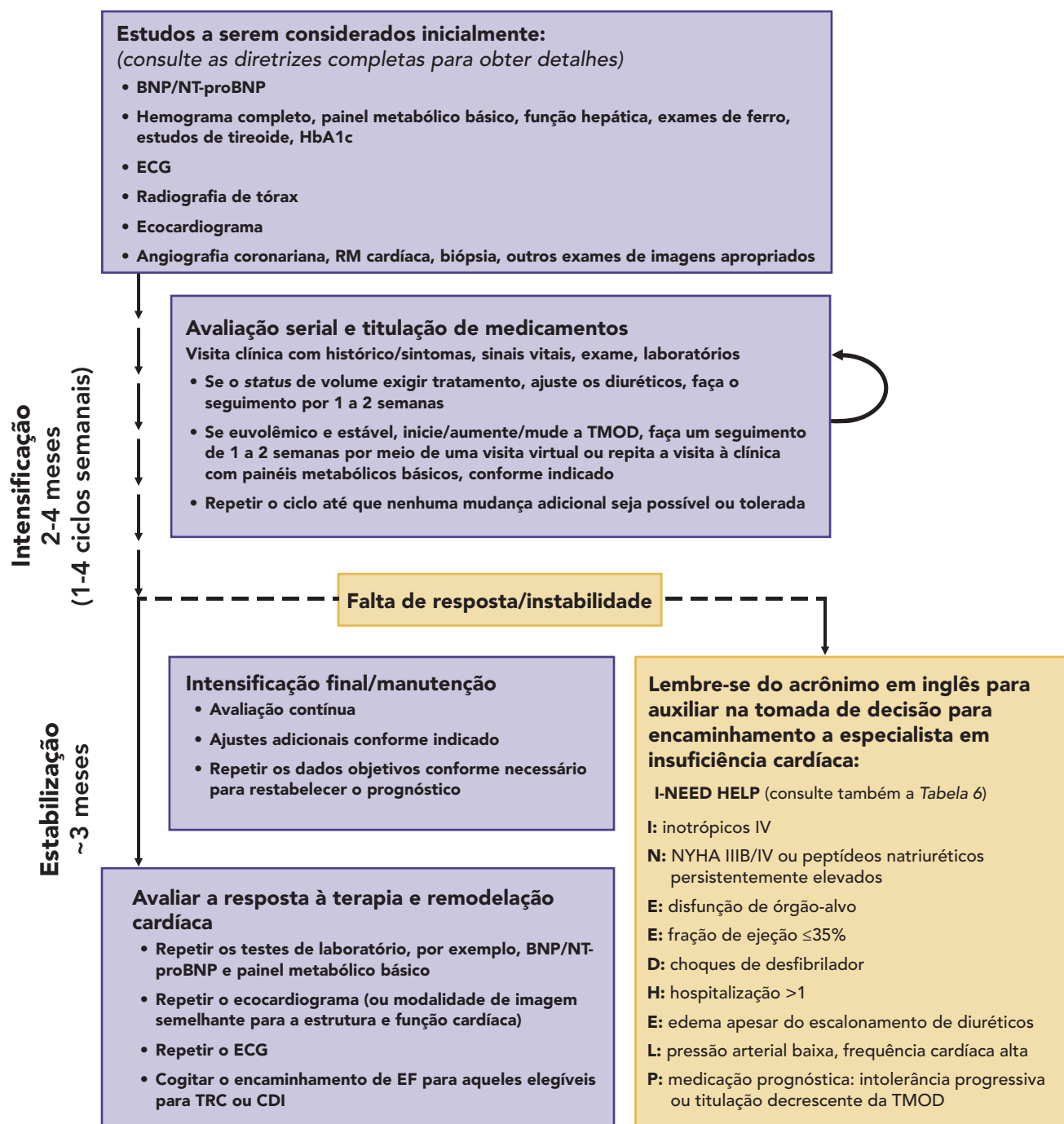
Um ecocardiograma, com imagens de distensão quando disponível, é recomendado na avaliação do paciente com IC incidente para avaliar FEVE, função diastólica, tamanho da câmara, espessura da parede ventricular, anormalidades valvulares e parâmetros hemodinâmicos, incluindo pressão sistólica ventricular direita estimada, pressão venosa central e pressões de enchimento do VE. Assim que as doses ideais de TMOD tenham sido alcançadas por 3 a 6 meses, a repetição dos exames de imagem pode ajudar na tomada de decisões sobre a terapia do dispositivo (cardioversor-desfibrilador implantável, terapia de ressincronização cardíaca ou reparo da válvula mitral transcaterter) ou encaminhamento para terapias avançadas (dispositivo de auxílio ventricular ou transplante). Em alguns pacientes, pode ser razoável esperar mais por essas decisões caso haja expectativa de que a remodelação do VE possa progredir ainda mais. Por exemplo, no estudo PROVE-HF, os aumentos na FEVE e a redução nos volumes do VE continuaram por 12 meses em alguns pacientes ([11](#)). A repetição do exame de imagem também pode ser cogitada em momentos de mudanças importantes no quadro clínico ([3](#)). São injustificados os ecocardiogramas de vigilância de rotina (por exemplo, anualmente) na ausência de mudança no quadro clínico ou de algum outro sinal de risco. Caso a ecocardiografia não forneça uma avaliação da FEVE, as diretrizes recomendam outras modalidades, incluindo ventriculografia com radionuclídeos ou ressonância magnética ([3](#)).

Quando a recuperação da FEVE $>40\%$ é observada no cenário de ICFe prévia, os desfechos melhoram ([54](#)). Os médicos frequentemente se deparam com a dúvida entre continuar a TMOD ou reduzi-la/eliminá-la em pacientes com recuperação completa da FEVE. O estudo recente TRED-HF (*Withdrawal of Pharmacological Treatment for Heart Failure in Patients with Recovered Dilated Cardiomyopathy*/Retirada do Tratamento Farmacológico para Insuficiência Cardíaca em Pacientes com Cardiomiopatia Dilatada Recuperada) averiguou essa questão, descobrindo que quase 50% dos indivíduos retirados da TMOD tiveram um evento de IC em 6 meses ([55](#)). Portanto, na ausência de uma causa reversível definida para ICFe (por exemplo, cardiomiopatia mediada por taquicardia), a TMOD atual deve ser mantida ([56](#)).

5.2.5. Biomarcadores: quando solicitar peptídeos natriuréticos

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o NT-proBNP são os biomarcadores mais estudados na IC. Eles desempenham um papel no diagnóstico e prognóstico: concentrações mais

FIGURA 4 Teste e titulação de medicação após diagnóstico de ICFe



BNP = peptídeo natriurético do tipo B; CDI = cardioversor-desfibrilador implantável; ECG = eletrocardiograma; EF = eletrofisiologista; HbA1c = hemoglobina A1c; IC = insuficiência cardíaca; ICFe = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IV = intravenoso; NT-proBNP = N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; NYHA = New York Heart Association; TMO = terapia medicamentosa orientada por diretrizes; TRC = terapia de ressincronização cardíaca.

TABELA 6 Indicadores para encaminhamento de paciente com IC a um especialista/programa

Cenário clínico	1. IC de início recente (independentemente de FE): encaminhar para avaliação de etiologia, avaliação orientada por diretrizes e manejo de terapias recomendadas e assistência no manejo da doença, incluindo cogitar o uso de exame de imagem avançado, biópsia endomiocárdica ou teste genético para avaliação primária de IC de início recente
	2. IC crônica com características de alto risco, como desenvolvimento ou persistência de um ou mais dos seguintes fatores de risco: ■ Necessidade de inotrópicos intravenosos crônicos ■ Sintomas persistentes de classe funcional III-IV da NYHA de congestão ou fadiga profunda ■ Pressão arterial sistólica ≤ 90 mmHg ou hipotensão sintomática ■ Creatinina $\geq 1,8$ mg/dL ou NUS ≥ 43 mg/dL ■ Início de fibrilação atrial, arritmias ventriculares ou choques repetitivos de CDI ■ Duas ou mais visitas ao serviço de emergência ou internações por agravamento da IC nos últimos 12 meses ■ Incapacidade de tolerar betabloqueadores doseados de modo ideal e/ou IECA/BRA/IRAN e/ou antagonistas de aldosterona ■ Deterioração clínica, conforme indicado pelo agravamento do edema, aumento dos biomarcadores (BNP, NT-proBNP, outros), piora no teste de exercício, descompensação hemodinâmica ou evidência de remodelação progressiva no exame de imagem ■ Alto risco de mortalidade usando um modelo de risco validado para avaliação adicional e consideração de terapias avançadas, como o Modelo de insuficiência cardíaca de Seattle
	3. Redução persistente da FEVE $\leq 35\%$ apesar de TMOD por ≥ 3 meses: encaminhar para consideração de terapia com dispositivo naqueles pacientes sem uso prévio de CDI ou TRC, a menos que a terapia com dispositivo seja contraindicada ou inconsistente com os objetivos gerais de cuidado
	4. É necessária uma segunda opinião sobre a etiologia da IC; por exemplo: ■ Isquemia coronariana e o possível valor da revascularização ■ Doença valvular cardíaca e o possível valor do reparo valvar ■ Suspeita de miocardite ■ Cardiomiopatas específicas estabelecidas ou suspeitas (por exemplo, cardiomiopatia hipertrófica, displasia arritmogênica do ventrículo direito, doença de Chagas, cardiomiopatia restritiva, sarcoidose cardíaca, amiloide, estenose aórtica)
	5. Revisão anual necessária para pacientes com IC avançada estabelecida, na qual pacientes/cuidadores e médicos discutem as terapias atuais e potenciais para eventos previstos e imprevistos, possível trajetória e prognóstico da IC, preferências do paciente e planejamento de cuidados avançados
	6. Avaliação do paciente para possível participação em um ensaio clínico

BNP = peptídeo natriurético do tipo B; BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; CDI = cardioversor-desfibrilador implantável; FE = fração de ejeção; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC = insuficiência cardíaca; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRAN = inibidor dos receptores de angiotensina-neprilísina; NT-proBNP = fragmento N-terminal do pró-peptídeo natriurético do tipo B; NYHA = *New York Heart Association*; NUS = nitrogênio ureico no sangue; TMOD = terapia medicamentosa orientada por diretrizes; TRC = terapia de ressincronização cardíaca.

altas de BNP ou NT-proBNP em um paciente ambulatorial com ICFe indicam alto risco, principalmente quando as concentrações estão em elevação. As diretrizes de prática clínica atuais fornecem uma recomendação de Classe I para medir o BNP ou NT-proBNP para corroborar um diagnóstico clínico de IC, avaliar a gravidade da doença ou estabelecer o prognóstico (3).

Mais recentemente, biomarcadores foram examinados quanto ao seu papel como marcadores de resposta clínica à TMOD. Isso ocorre, em parte, por uma ampla variedade de TMODs poder reduzir as concentrações de BNP e NT-proBNP paralelamente aos benefícios dessas terapias. Pacientes cujas concentrações de peptídeo natriurético não diminuem com a TMOD (“não respondedores”) têm pior prognóstico e remodelamento VE mais deletério (7,57,58). No ensaio clínico GUIDE-IT (*Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in HF*/Orientação à Terapia Baseada em Evidências Usando Tratamento Intensificado por Biomarcadores na IC), entre pacientes com ICFe, reduzir o NT-proBNP para <1.000 pg/mL foi associado a remodelação reversa significativa e melhores desfechos (59). De modo semelhante, no estudo PROVE-HF, a velocidade e a magnitude da redução do NT-proBNP após o início do IRAN foram associadas a graus maiores de remodelamento cardíaco reverso e a melhores desfechos (7,54). Portanto, a medição de BNP ou NT-proBNP é útil para monitorar o risco, auxiliar na tomada de decisão sobre a solicitação de estudos de imagem para avaliar a remodelação do VE e fornecer dados objetivos importantes sobre a tomada de decisão para o encaminhamento a terapias avançadas de IC (Figura 4, Tabela 6). As

concentrações de BNP ou NT-proBNP são corroboradas por uma recomendação de diretriz de Classe I para determinar o prognóstico. No cenário de piora dos sintomas (60), a reavaliação do BNP ou NT-proBNP pode ser informativa. A disfunção renal grave pode interferir na interpretação das concentrações de peptídeos natriuréticos. É importante ressaltar que as evidências atuais não sugerem direcionar o tratamento a níveis específicos de BNP ou NT-proBNP.

Embora as concentrações crescentes de peptídeos natriuréticos estejam correlacionadas a desfechos adversos, essa relação pode ser confundida pelo uso de sacubitril/valsartana. Devido à inibição da neprilísina, algumas vezes as concentrações de BNP aumentam modestamente em pacientes tratados com sacubitril/valsartana e tendem a não retornar rapidamente aos valores basais, apesar da terapia crônica. Por outro lado, as concentrações de NT-proBNP normalmente diminuem de modo muito mais consistente do que as concentrações de BNP, pois o NT-proBNP não é um substrato da neprilísina (61). Os médicos devem interpretar os peptídeos natriuréticos no contexto da TMOD; recomenda-se cautela ao tentar interpretar os valores de BNP no contexto do tratamento com IRAN, com a medição de NT-proBNP podendo ser preferível nesse cenário. No entanto, durante o tratamento, qualquer biomarcador prevê o risco de desfechos adversos graves em pacientes tratados com sacubitril/valsartana (8).

5.2.6. Avaliação da pressão de enchimento: quando e como medir as pressões de enchimento

Visto que o cateterismo da artéria pulmonar de rotina não é recomendado para o manejo da congestão, a avaliação

hemodinâmica invasiva e da pressão de enchimento pode, ocasionalmente, ajudar a corroborar a tomada de decisão. Por exemplo, em pacientes que apresentam sintomas refratários apesar da percepção do uso adequado de diuréticos, aqueles que desenvolvem piora da função renal em tentativas de aumentar as doses de agentes diuréticos ou aqueles com internação repetida por congestão, uma compreensão melhor das pressões de enchimento e da hemodinâmica pode auxiliar nas mudanças fundamentais nas terapias de IC. Os resultados do cateterismo da artéria pulmonar também podem ajudar a selecionar candidatos para terapias avançadas, incluindo transplante ou suporte circulatório mecânico.

Recentemente, tem-se dado atenção ao uso de sensores implantáveis para orientar a avaliação da pressão de enchimento em pacientes ambulatoriais com IC. No estudo CHAMPION (*CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III HF Patients*/Sensor Cardíaco CardioMEMS Permite Monitorar a Pressão para Melhorar os Desfechos em Pacientes com IC Classe III da NYHA), pacientes com sintomas de IC Classe III da NYHA foram aleatoriamente selecionados para receber um monitor de pressão arterial pulmonar implantável sem fio em comparação aos cuidados usuais (62). Os pacientes cujo manejo baseou-se nos dados de monitoramento da pressão arterial pulmonar implantável apresentaram mais alterações na TMO e nas doses de diuréticos (63). Além disso, aqueles cujo manejo foi feito com monitoramento de pressão arterial pulmonar implantável tiveram uma redução relativa de 28% na internação por IC (0,49 evento/paciente/ano no braço de tratamento vs. 0,69 evento/paciente/ano no braço de controle; $p < 0,001$). Essa melhora foi observada em pacientes com ICFe e IC com FE preservada. Isso sugere que, em pacientes bem selecionados com congestão recorrente, essa estratégia de monitoramento altamente especializada pode orientar a tomada de decisão terapêutica. O impacto na mortalidade é desconhecido, mas está sendo avaliado em um ensaio clínico randomizado em andamento, o GUIDE-HF (*Hemodynamic-Guided Management of HF*/Manejo da IC Guiado por Hemodinâmica). Uma abordagem baseada em equipe pode ser necessária para uma melhor implantação dessa estratégia de monitoramento (consulte a Seção 5.8).

Os pacientes em TMO ideal que apresentam características de alto risco (Seção 5.3 e Tabela 6) ou uma resposta insatisfatória à terapia devem ser cogitados para encaminhamento a um especialista avançado em IC, conforme discutido na próxima seção.

5.3. Quando consultar um especialista em IC

O encaminhamento adequado e oportuno para um especialista em IC e/ou programa de IC é essencial em pacientes selecionados com o intuito de otimizar as terapias e avaliar as opções de cuidados avançados de IC (Tabela 6) (3,64). Os encaminhamentos devem ser feitos para consulta e, se indicado, para manejo e cogitação de terapias avançadas (transplante cardíaco ou suporte circulatório mecânico),

reconhecimento e tratamento de cardiomiopatias específicas ou incomuns ou revisão anual (3,65-71). Os desencadeadores clínicos para encaminhamento (Tabela 6) incluem sintomas persistentes ou de piora, eventos clínicos adversos ou outras características que sugerem que o paciente apresenta alto risco de progressão da doença ou morte (53,72-75).

5.4. Como enfrentar os desafios da coordenação de cuidados

A prestação de cuidados ideais de IC centrados no paciente é complexa. A variedade de tratamentos disponíveis, especialmente aqueles para pacientes com ICFe, inclui vários medicamentos, dispositivos cardíacos, cirurgias e adaptações de estilo de vida, todos requerendo orientação, monitoramento e engajamento. Por exemplo, é frequente que pacientes com ICFe necessitem de cuidados com consulta fornecidos por especialistas em eletrofisiologia para implantar, monitorar e ajustar dispositivos como cardioversor-desfibrilador implantável ou dispositivos de terapia de ressincronização cardíaca. Conforme descrito na Seção 5.9, a complexidade dos cuidados da IC é ainda mais exacerbada pela frequente coexistência de comorbidades cardíacas e não cardíacas encontradas em pacientes com IC. Comorbidades são particularmente comuns em idosos. Mais de 50% dos pacientes com IC da Medicare têm quatro ou mais comorbidades não cardiovasculares, e mais de 25% têm seis ou mais (76). As necessidades de cuidados para comorbidades podem complicar e, em alguns casos, impedir o uso ideal das terapias para IC. Por fim, a complexidade médica inerente à maioria dos pacientes com IC geralmente requer o envolvimento de vários médicos em muitos ambientes de cuidados (por exemplo, hospitais, unidades de reabilitação e clínicas ambulatoriais). Isso aumenta o risco de ineficiências na prestação de cuidados, falhas na comunicação, potenciais interações medicamentosas e perdas de oportunidades para obter desfechos ideais para IC.

À medida que novos medicamentos e dispositivos são disponibilizados e requerem comunicação ideal entre várias partes, incluindo o paciente, a coordenação do cuidado é especialmente importante. Por exemplo, ao cuidar de pacientes com IC que têm DM2 comórbida e estão sendo cogitados para novas terapias modificadoras da glicose (inibidores do SGLT2), as abordagens possíveis incluem uma abordagem “consultiva” ou uma abordagem de “equipe”. Em uma abordagem consultiva, o especialista cardiovascular consulta o médico diabético e/ou o paciente durante a prestação de cuidados (31). Em uma abordagem de equipe, um grupo multidisciplinar interprofissional de médicos (por exemplo, cuidados primários, endocrinologistas, cardiologistas, farmacêuticos, enfermeiras, profissionais de prática avançada e nutricionistas) cogitam as novas terapias coletivamente (31). Independentemente disso, todas as abordagens para o manejo da ICFe precisam ser centradas no paciente, usar a tomada de decisão compartilhada e envolver a comunicação interdisciplinar (31).

TABELA 7 Competência essencial para uma equipe de IC

■ Diagnóstico de IC e monitoramento da progressão
■ Prescrição, titulação e monitoramento do tratamento
■ Orientação ao paciente e ao cuidador sobre a doença e os tratamentos
■ Prescrição de estilo de vida (por exemplo, dieta, exercícios), orientações e monitoramento
■ Avaliação, tratamento e monitoramento de apoio psicológico e social
■ Aconselhamento e cuidados paliativos e de fim de vida
■ Coordenação de cuidados para comorbidades concomitantes

IC = insuficiência cardíaca.

Ensaio clínico randomizado demonstraram a superioridade da abordagem baseada em equipe em comparação aos cuidados usuais em pacientes com IC (77-80) no que diz respeito aos riscos de morte, internação, tempo de internação e qualidade de vida (81-84). Esses desfechos são geralmente associados a uma maior adesão à TMOD, a maiores proporções de pacientes recebendo doses eficazes de medicamentos e ao reconhecimento precoce de sinais e sintomas de IC (85,86). Os cuidados em equipe à IC são, portanto, recomendados nas diretrizes mais recentes para IC (3).

Entre as habilidades necessárias para as equipes de atendimento, estão: proficiência no monitoramento da progressão e exacerbação da IC, coordenação dos cuidados, prescrição e monitoramento do tratamento e orientação aos pacientes e seus cuidadores (Tabela 7).

O cuidado eficaz à IC baseado em equipe pode ser alcançado com equipes pequenas, desde que as habilidades necessárias estejam disponíveis. A composição das equipes de atendimento pode continuar evoluindo. Por exemplo, os programas de intervenção da válvula mitral transcater requerem colaboração com cardiologia, cirurgia cardíaca, anestesiologia, exames de imagem, enfermagem e serviços sociais. Eles também exigem que outros profissionais médicos estejam envolvidos na seleção de pacientes pré-procedimento, no manejo intraprocedimento, nos cuidados pós-procedimento intra-hospitalares e pós-alta e também nos relatórios de desfechos de seguimento. Cada programa definirá as funções e responsabilidades dos vários membros da equipe de atendimento em um esforço para haver uma comunicação eficaz e obter desfechos ideais para o paciente (87). Além disso, há inovações recentes na prestação de cuidados para IC que também podem ajudar, como visitas em grupo, videoconferência remota com especialistas e programas de telemonitoramento (88-93). Conforme observado anteriormente, a pandemia de COVID-19 acelerou a aceitação e a recuperação de cuidados virtuais, incluindo visitas por telefone e vídeo. Além disso, os programas de monitoramento remoto de pacientes com IC quanto a sinais precoces de descompensação clínica também foram acelerados pela pandemia devido à capacidade de avaliar os pacientes sem expô-los desnecessariamente à COVID-19. Esses avanços podem, em última análise, ter um impacto sobre os cuidados

para IC por muito tempo depois que a pandemia diminuir. Por exemplo, a comunicação pode ser aprimorada com recursos de telessaúde, aproveitando o monitoramento remoto de sintomas que surgiram entre as consultas, o que pode ser usado para informar as decisões clínicas por meio do engajamento do paciente no autocuidado (94). Será importante estudar rigorosamente a capacidade da telessaúde no manejo eficaz dos pacientes com ICFe. Nesse ínterim, as consultas virtuais servem como uma forma para evitar atrasos no atendimento, incluindo titulação remota da TMOD, se necessário, enquanto são tomadas as precauções adequadas para manter pacientes e cuidadores seguros durante a pandemia de COVID-19.

Os potenciais componentes de infraestrutura para suporte aos cuidados para IC baseados em equipe são detalhados na Tabela 8.

Os registros eletrônicos de saúde são essenciais para a comunicação e coordenação dos cuidados. Ferramentas de monitoramento e engajamento de pacientes que podem detectar sinais precoces de descompensação de IC e encorajar a adesão a terapias eficazes também são uma importante ajuda. Há muitas inovações tecnológicas recentes nessa área, como dispositivos implantáveis de monitoramento da pressão arterial pulmonar (62), monitores de atividade vestíveis (95), *smartphones* e outros aplicativos móveis (96), que têm o potencial de melhorar o monitoramento e o engajamento do paciente (96). Esses avanços foram acompanhados por novos códigos de cobrança para atividades de monitoramento remoto. No entanto, como observado anteriormente, essas inovações ainda não foram comprovadas, de modo que o foco deve permanecer na eficácia e nas evidências em vez de no formato dessas ferramentas. Além disso, esses programas exigirão uma forma clara e eficaz para que as equipes de atendimento recebam as informações, analisem-nas e ajam a respeito. Abordagens de “baixa tecnologia”, como pesos diários e algoritmos para o manejo da IC, podem ser suficientes para ajudar alguns pacientes quanto ao autocuidado. De todo modo, entender quem recebe e age com base nos dados é tão importante quanto estabelecer programas para monitorar os dados gerados pelo paciente. Ferramentas educacionais para pacientes e cuidadores também dão suporte aos cuidados para IC baseados em equipe. Avanços recentes na otimização da instrução em saúde e no fortalecimento do engajamento e do automanejo do paciente nos cuidados para IC são promissores a esse respeito (97,98). O monitoramento contínuo da implementação, dos desfechos e da segurança do cuidado baseado em equipe por meio de coleta de dados periódicos, análise, referências e, conforme necessário, melhorias de processo são um aspecto essencial do cuidado ideal para IC baseado em equipe.

5.5. Como aprimorar a adesão

5.5.1. Não adesão à medicação

A adesão do paciente é fundamental para a eficácia terapêutica da TMOD. A adesão à medicação é definida como a taxa em que os medicamentos são tomados conforme a

TABELA 8 Potenciais componentes de infraestrutura para suporte aos cuidados para IC baseados em equipe

Modalidade	Desafios	Benefícios potenciais
Registros eletrônicos de saúde	- Facilidade de acesso - Interoperabilidade com outros repositórios eletrônicos de dados - Precisão dos dados, incluindo dados ausentes	- Redução de erros - Suporte à decisão (por exemplo, aplicativo móvel ACC TreatHF) - Reconciliação de medicação precisa para facilitar a adesão às diretrizes - Portal do paciente para facilitar o envolvimento do paciente/cuidador, incluindo desfechos relatados pelo paciente e outros dados gerados pelo paciente (se disponíveis)
Dispositivos para o monitoramento de pacientes (por exemplo, balanças, dispositivos implantados, dispositivos de bioimpedância, sensores hemodinâmicos vestíveis)	- Precisão - Falso alerta - Custo-efetividade - Necessidades de infraestrutura/recursos, incluindo manejo e triagem de dados precisos	Alerta precoce e redução da morbidade
Monitores de atividade vestíveis	Precisão	- Treinamento/adesão à atividade física - Deteção precoce de arritmias (por exemplo, FA)
Smartphones ou outras tecnologias móveis	- Necessidade de aplicativos mais úteis ou de outras tecnologias móveis, incluindo ter sistemas de suporte em vigor para fornecer equipamentos e treinamento de uso - Possíveis problemas de privacidade	- Rastreamento de atividades - Registros de dieta - Controle de peso - Comunicação com a equipe de IC - Solicitação de adesão à medicação e a estilo de vida

ACC = American College of Cardiology; FA = fibrilação atrial; IC = insuficiência cardíaca.

prescrição, de modo que a não adesão não seja dicotômica, mas, sim, um espectro de tipos e graus de discordância com a prescrição de medicamentos (99). As estimativas de não adesão significativa em pacientes com ICFe variam de 20% a 50% (100-103), com algumas diferenças conforme o medicamento (104). Essa não adesão está associada a piores desfechos na IC (105,106). Além da não adesão, uma grande proporção de pacientes com ICFe não recebe doses-alvo de terapias médicas (107), mesmo na ausência de intolerância documentada.

Os motivos para a não adesão são complexos (108,109), conforme descrito na Tabela 9. A não adesão não intencional é considerada mais comum do que a não adesão intencional (99,110). Como a Tabela 9 mostra, a capacidade dos pacientes de seguir os planos de tratamento de maneira ideal é comprometida com frequência por mais de uma barreira (111,112).

Pacientes com IC, especialmente aqueles com ICFe, têm indicação para múltiplas terapias medicamentosas. Além disso, a população com IC apresenta uma prevalência crescente de comorbidades que necessitam de suas próprias terapias farmacológicas. Como resultado, os pacientes com IC recebem, em média, seis medicamentos diferentes, totalizando mais de 10 doses diárias (113,114). Consequentemente, as intervenções que visam a adesão na IC devem ser multidisciplinares, multifatoriais e personalizadas conforme as demandas particulares vivenciadas pelo paciente.

5.5.2. Abordagens gerais para aprimorar a adesão

A avaliação regular da adesão ajuda a orientar as abordagens individuais e a adequar a intensidade e o tipo de intervenções de adesão. Curiosamente, no entanto, os médicos tendem a superestimar a adesão real e não existe uma medida perfeita de adesão.

Na última década, houve uma transição de uma abordagem hierárquica de adesão à medicação para uma abordagem compartilhada, com maior foco em soluções de sistemas (Tabela 10).

Dessa forma, primeiro a linguagem mudou de “conformidade” do paciente para “adesão” e, agora, para “ativação”, “engajamento” e “capacitação” (115). Dentro desse novo paradigma, os pacientes são vistos como necessitando de apoio, e a culpa é contraproducente. Tomada de decisão compartilhada, abordagens holísticas para várias condições crônicas, transparência de custos, responsabilidade pessoal e teorias comportamentais são a base de muitas das abordagens em evolução para aumentar a adesão à medicação (116,117). Seis categorias de intervenções foram identificadas: orientação ao paciente; manejo de regime de medicação; consulta de farmacêutico clínico para manejo de doenças crônicas; terapias cognitivo-comportamentais; lembretes para a administração de medicamentos; e incentivos para promover a adesão (102). Uma revisão sistemática e metanálise com 771 ensaios de intervenção sobre adesão à medicação demonstrou

TABELA 9 Motivos para a não adesão (Organização Mundial da Saúde)

Paciente	- Percepção de falta de efeito - Fraça instrução em saúde - Comprometimento físico (visão, cognição) - Condições de saúde mental (depressão, ansiedade) - Isolamento social - Comprometimento cognitivo (demência)
Condição médica	- Alta complexidade do regime de IC - Impacto de comorbidades (por exemplo, depressão) - Polifarmácia devido a várias comorbidades
Terapia	- Frequência de dosagem - Polifarmácia - Efeitos colaterais
Fator socioeconômico	- Custos diretos - Acesso difícil à farmácia - Falta de apoio social - Pessoa em situação de rua
Sistema de saúde	- Comunicação ruim - Silos de atendimento - Sem novas retiradas automáticas - Dificuldade em navegar pelos programas de assistência ao paciente

IC = insuficiência cardíaca.

TABELA 10 Dez formas para aprimorar a adesão

1. Aproveitar as oportunidades quando os pacientes estiverem mais predispostos à adesão
■ Início intra-hospitalar/pré-alta após descompensação
2. Levar a perspectiva do paciente em consideração
■ Começar com os objetivos da terapia (sentir-se melhor e viver mais), depois discutir como ações específicas (início da medicação, intensificação, monitoramento e adesão) ajudam a chegar a esses objetivos (por exemplo: Plano de ação para minha insuficiência cardíaca do ACC)
■ Usar ajudas de tomada decisão quando disponíveis (exemplo: Recursos para insuficiência cardíaca CardioSmart)
■ Perguntar aos pacientes com quais métodos de ensino eles aprendem melhor e praticar esses métodos
■ Usar materiais educativos culturalmente relevantes aos pacientes
3. Simplificar os regimes de medicação sempre que possível
4. Levar custos e acessos em consideração
■ Familiarizar-se e defender sistemas que ajudem a tornar a divisão de custos automática, imediata e transparente
■ Prescrever medicamentos de baixo custo caso a eficácia seja semelhante
■ Facilitar o acesso à assistência de coparticipação
■ Discutir coparticipações diretas proativamente
■ Prescrever quantidades de 90 dias para novas retiradas
5. Comunicar-se com outros médicos envolvidos no atendimento, idealmente de modo facilitado por registros eletrônicos de saúde
6. Orientar usando informações práticas e que os pacientes entendam
■ Fornecer uma explicação por escrito da finalidade de cada medicamento prescrito
■ Planejar visitas ao farmacêutico para regimes de medicação complexos
■ Usar o princípio de <i>teach back</i> para reforçar a orientação
7. Recomendar ferramentas que ajudem na adesão em tempo real
■ O paciente ou um cuidador deve organizar os medicamentos a cada semana
■ Configurar o despertador para todos os horários em que se devem tomar os medicamentos
■ Usar <i>smartphones</i> ou outros aplicativos móveis de saúde que forneçam uma plataforma interativa para orientação, lembretes, avisos e rastreamento de adesão
8. Levar fatores de ajuda comportamentais em consideração
■ Entrevista motivacional
■ Participar de projetos de benefícios ao engajamento
9. Antever problemas
■ Comunicar efeitos colaterais comuns
■ Fornecer instruções sobre quando ligar para solicitar novas retiradas ou relatar problemas
■ Lembrar aos pacientes que usam programas de assistência farmacêutica que novas retiradas ou novos pedidos não são automáticos
10. Monitorar a adesão e segmentar os pacientes em risco
■ Fazer perguntas diretamente aos pacientes (por exemplo, "Quantas vezes na semana você deixa de tomar seus medicamentos?"; "Seus medicamentos acabaram recentemente?")
■ Fazer a reconciliação de medicamentos nas consultas, com foco nas discrepâncias
■ Avaliar as unidades de dosagem restantes (ou seja, contar o excesso de comprimidos restantes)
■ Monitorar as retiradas em farmácias usando bancos de dados clínicos disponíveis ou alertas automatizados para falhas de retiradas ou novas retiradas
■ Analisar os níveis de medicamentos disponíveis (por exemplo, digoxina, RNI) ou concentrações de BNP/NT-proBNP
■ Planejar visitas domiciliares de prestadores de saúde para pacientes que necessitem

ACC = American College of Cardiology; BNP = peptídeo natriurético do tipo B; NT-proBNP = fragmento N-terminal do pró-peptídeo natriurético do tipo B; RNI = razão normalizada internacional.

que as intervenções mais eficazes foram realizadas pessoalmente por farmacêuticos e administradas diretamente aos pacientes, com um foco específico em intervenções baseadas no hábito (118). Em uma revisão sistemática de 57 estudos (119), as intervenções para melhorar a adesão de pacientes com IC foram associadas a uma mortalidade mais baixa (risco

relativo: 0,89; IC95%: 0,81 a 0,99) e reinternação (razão de chance: 0,79; IC95%: 0,71 a 0,89). Uma revisão sistemática com 27 estudos de intervenções móveis de saúde para doenças cardiovasculares, incluindo IC (120,121), descobriu que a saúde móvel melhorou significativamente a adesão à terapia médica (razão de chance: 4,51; $p < 0,00001$).

TABELA 11 Coortes de pacientes específicos em cuidados para IC

Coortes de pacientes	Descrição	Recomendações baseadas em evidências	Riscos	Incertezas
Pacientes afro-americanos	Autodeclaração	TMOD	■ IRANs, IECAs e BRAs: possivelmente com maior risco de angioedema em comparação a pacientes caucasianos ■ Risco incerto de hipotensão ao combinar novos medicamentos com HYD/ISDN	Desfechos esperados de IRAN, inibidores de SGLT2 e/ou ivabradina em pessoas tratadas com HYD/ISDN
Idosos	≥75 anos de idade	■ TMOD, mas reconhecer que essa população foi excluída de muitos estudos que corroboram TMOD ■ Cogitar iniciar com doses mais baixas de TMOD	■ Quedas potenciais ■ Piora da função renal ■ Polifarmácia ■ Comorbidade	Eficácia de TMOD em doses mais baixa nos desfechos
Pacientes frágeis	Atende aos critérios de fragilidade estabelecidos (134)	TMOD conforme tolerada	■ Resposta incerta a TMOD ■ Risco possivelmente maior de reações adversas a medicamentos	Capacidade de ter um impacto na história natural de pessoas frágeis com IC

BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; HYD/ISDN = hidralazina/dinitrato de isossorbida; IC = insuficiência cardíaca; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRAN = inibidor dos receptores de angiotensina-neprilisina; SGLT2 = cotransportador de sódio-glicose-2; TMOD = terapia medicamentosa orientada por diretrizes.

5.5.3. Sistema e política de promoção à adesão

Pacientes individuais e médicos devem ter o suporte de sistemas que ajudem o paciente certo a obter a terapia certa e no momento certo (122). Ferramentas automatizadas de triagem e avaliação podem identificar e direcionar os pacientes em maior risco de não adesão (por exemplo, aqueles com demência, depressão, em situação de rua ou usuários de drogas) (123). As tecnologias de informação em saúde estão com uma capacidade cada vez maior de coletar dados agrupados sobre o preenchimento de receitas, bem como de compartilhar esses dados entre os prestadores de cuidados e entre os ambientes. Isso proporciona o potencial de caracterizar a adesão do paciente à medicação em tempo real e identificar automaticamente os problemas. Algoritmos baseados em registros eletrônicos de saúde para identificar e otimizar o uso de TMOD já estão sendo usados para esses fins (124-126).

Vários outros mecanismos podem ajudar a otimizar a adesão:

1. A integração de farmacêuticos, navegadores de pacientes e enfermeiros na prática colaborativa pode ajudar na otimização da TMOD (127-131).
2. A limitação das coparticipações foi associada a pequenos aumentos no preenchimento de prescrições de pacientes (101,132). Os projetos de planos baseados em valor que adaptam a divisão de custos ao valor são promissores.
3. Os modelos de Incentivos e engajamento do beneficiário do CMS Innovation Center têm como objetivo apoiar a adesão do paciente (<https://www.cms.gov/newsroom/fact-sheets/beneficiary-engagement-and-incentives-models-shared-decision-making-model>).
4. Os incentivos financeiros ou outras recompensas pela adesão aos medicamentos podem reduzir os custos de medicamentos altamente eficazes e baratos na ICFer, como betabloqueadores.

5.6. O que é necessário em coortes de pacientes específicos: afro-americanos, idosos e pessoas frágeis

Geralmente, os ensaios clínicos randomizados envolvem apenas um subconjunto de pacientes com ICFer, resultando em uma diversidade demográfica, econômica e clínica limitada. Consequentemente, há incertezas sobre os benefícios e riscos das terapias para ICFer em pacientes que não se assemelham àqueles que fizeram parte dos estudos. Como resultado, as orientações de terapias às populações menos estudadas baseiam-se apenas em aproximações de riscos e benefícios (Tabela 11) (133).

Entre os exemplos de populações que foram relativamente pouco estudadas em ensaios clínicos sobre ICFer, estão afro-americanos, idosos (≥75 anos) e pacientes frágeis.

Afro-americanos. IRANs, inibidores do SGLT2 e ivabradina foram testados em populações de ensaios clínicos que contaram com poucos ou nenhum afro-americano. Na verdade, o SHIFT, um importante estudo sobre ivabradina, não incluiu quase nenhum afro-americano (12,28,135). Contudo, não foram observadas diferenças significativas na eficácia dos IRANs ou inibidores do SGLT2 por raça. Agora, a ivabradina está sendo ativamente estudada em afro-americanos com IC. Dados os benefícios estabelecidos ao público em geral, recomendamos que os afro-americanos recebam esses medicamentos mais novos como parte de sua TMOD para IC.

Uma importante terapia entre os afro-americanos com ICFer é com HYD/ISDN. No entanto, o benefício combinado de HYD/ISDN com um IRAN, inibidor do SGLT2 e/ou ivabradina é menos claro, mas essa falta de clareza não deve impedir a prescrição desses novos medicamentos. Para afro-americanos, é comum a subprescrição de HYD/ISDN, que compõe um tratamento com benefícios de sobrevida isolados para aqueles com essa raça autodeclarada. Iniciar medicamentos baseados em evidências deve ser prioritário em todas as populações aplicáveis. Recomendamos cogitar as

prescrições de HYD/ISDN e IRAN para pacientes afro-americanos, reconhecendo que ambas agem alegadamente por meio da regulação positiva das vias do monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) e podem aumentar o risco de hipotensão. Além disso, o risco de angioedema tanto com IECAs quanto com IRANs é maior em pacientes afro-americanos (136).

A orientação clínica para o tratamento de IC em pacientes afro-americanos inclui:

- Estabelecer a TMOD com um IRAN/IECA/BRA (preferência por IRAN, se possível), um betabloqueador e um antagonista da aldosterona; se estável, siga com a titulação de HYD/ISDN (começando com uma dose baixa, mas vise as doses usadas nos ensaios clínicos randomizados principais [Tabela 1, Figura 3G]). Para aqueles com sintomas persistentes de Classe III a IV da NYHA, a titulação deve prosseguir com monitoramento cuidadoso da pressão arterial e monitoramento próximo de outros efeitos colaterais (como dor de cabeça, tontura). (Nota: HYD/ISDN estão disponíveis como uma combinação de dose fixa ou como medicamentos individuais. As diretrizes do ACC/AHA/ICSA considera qualquer forma aceitável nesse contexto.)*
- Evite IRANs em contextos de angioedema conhecido ou hereditário com IECAs ou BRAs.*
- Se a frequência cardíaca permanecer acima da meta em ritmo sinusal, pode-se cogitar a ivabradina; no entanto, devido à escassez de dados quanto a afro-americanos, otimize a dosagem de betabloqueadores preferencialmente.*
- O uso de um inibidor do SGLT2 também deve ser cogitado como tratamento concomitante para ICFe em afro-americanos. É importante ressaltar que, devido ao risco de IC em afro-americanos, o uso de um inibidor do SGLT2 é especialmente importante no estágio pré-IC para reduzir o aparecimento da doença em pessoas com diabetes conhecida.*
- As barreiras sociais à TMOD e ao manejo ideal da ICFe devem ser avaliadas e, quando presentes, devem ser tratadas para evitar desigualdades em relação à saúde nos desfechos da ICFe (137).*
- Todas as decisões de tratamento devem ser determinadas após uma conversa com o paciente que seja informada, culturalmente adequada e compartilhada sobre a tomada de decisão, devendo considerar os riscos e benefícios do tratamento.*

Idosos. Os idosos, especialmente os muito idosos, representam mais um enigma para o manejo da IC. Em geral, o limite superior de idade para inclusão em ensaios clínicos sobre IC foi 75 ± 5 anos; essencialmente, não há dados randomizados para medicamentos ou dispositivos em pacientes com mais de 80 anos de idade. Embora os dados do DAPA-HF possam informar o uso de um inibidor do SGLT2 em pessoas com mais de 75 anos, para outras terapias para ICFe baseadas em evidências, os dados observacionais representam as únicas linhas de evidência que corroboram benefícios de tratamento semelhantes em pacientes idosos. No entanto, as doses-alvo para TMOD devem ser testadas em pacientes idosos, com estreita vigilância a quaisquer reações adversas aos medicamentos. O perfil farmacocinético da TMOD em

função da idade não é conhecido, com maiores riscos de eventos adversos (133) tendo sido descritos em populações idosas. Consequentemente, as doses ideais para pacientes mais velhos podem ser menores do que as estudadas em ensaios ou toleradas em pacientes mais jovens. Além disso, as decisões de medicação e dosagem devem ser feitas em um contexto holístico do paciente. Às vezes, a “desprescrição”, ou o processo de retirada da medicação ou redução da dose para corrigir ou prevenir complicações relacionadas à medicação, é uma ação adequada (138).

Fragilidade. A fragilidade é uma entidade fisiopatológica específica que afeta pelo menos 20% das pessoas com mais de 80 anos e amplifica a caquexia, a perda muscular e o declínio neurológico. A fragilidade aumenta o risco de IC e, quando ela já está presente, aumenta a morbimortalidade. Não existem evidências sugerindo que as terapias atuais devam ser suspensas nem que as doses devam ser modificadas em caso de fragilidade. Entre as potenciais intervenções, há a reabilitação de múltiplos domínios, juntamente com programas de apoio cognitivo e nutricional para acompanhar a TMOD padrão para ICFe (139,140). Há avaliações padrão de fragilidade disponíveis (134).

5.7. Como fazer o manejo do custo de seus pacientes e o acesso a medicamentos para IC

O peso econômico da IC é grande, e espera-se que ele aumente acentuadamente em paralelo com os aumentos na prevalência de IC. Entre 2012 e 2030, os custos médicos diretos totais da IC devem aumentar de US\$ 21 bilhões para US\$ 53 bilhões (141), enquanto os custos totais (incluindo despesas indiretas) devem aumentar de US\$ 30,7 bilhões para US\$ 69,8 bilhões (5). Depois dos custos hospitalares, o custo dos medicamentos cardiovasculares é o segundo mais importante para pacientes com IC, sendo responsável por 15,6% dos custos diretos (142). Isso gera uma barreira financeira para muitos pacientes, a qual é agravada pelo fato de que a maioria dos pacientes com IC também tem várias comorbidades que requerem medicamentos adicionais. Por exemplo, a diabetes está presente em mais de 40% de todos os pacientes com IC, e a polifarmácia para o seu tratamento também está crescendo rapidamente (143).

Medidas de redução de custos. Há uma variedade de medidas de redução de custos que devem ser levadas em consideração em pacientes com IC (Tabela 12). Sempre que possível, equivalentes genéricos para TMOD devem ser cogitados. Os preços dos medicamentos genéricos comuns para a IC (digoxina, carvedilol e lisinopril) variam bastante, mesmo dentro de uma área geográfica limitada (144). Essa variabilidade nos preços pode ter implicações negativas para a adesão, encorajando os pacientes a “pesquisar” o melhor preço, aumentando o tempo e os custos de viagem e levando os pacientes a obter medicamentos em várias farmácias. O uso de várias farmácias impede a eficiência de haver um único farmacêutico que supervisionará todos os medicamentos de um paciente, identificará potenciais interações

TABELA 12 Estratégias para reduzir o custo de cuidados aos pacientes

- Coordenar os cuidados (incluindo laboratórios e exames de imagem) entre os médicos para minimizar a duplicação desnecessária
- Cogitar as limitações de cobertura de medicamentos (seguro, Medicaid etc.) ao prescrever
- Usar equivalentes genéricos para TMOD sempre que possível
- Trabalhar com um farmacêutico, assistente social ou navegador do paciente para identificar e navegar pelos programas de assistência ao paciente
- Solicitar igualdade de preço se um medicamento for encontrado a um custo inferior em outra farmácia

TMOD = terapia medicamentosa orientada por diretrizes.

medicamentosas, realizará a sincronização de medicamentos e avaliará a adesão, bem como fornecerá programas de manejo de doenças e garantirá que as vacinações estejam em dia. Dessa forma, pacientes e médicos devem ser encorajados a trabalhar com farmacêuticos, assistentes sociais e/ou navegadores de pacientes para ajudar a identificar programas de assistência de coparticipação e, quando possível, solicitar correspondência de preços caso outra farmácia ofereça o medicamento a um custo menor. Além disso, ferramentas de verificação de preço (por exemplo, GoodRx) podem ser usadas para ajudar os pacientes a localizar as unidades que oferecem os medicamentos a menor custo.

Medidas de acesso a medicamentos. As novas terapias de ICFEr costumam ser caras, tendo custos mensais e coparticipações mais elevados, e, frequentemente, são necessários mais tempo e esforço para obtê-las. Por exemplo, geralmente é necessária a autorização prévia dos planos de saúde para a cobertura desses medicamentos, o que pode servir como uma barreira significativa para a TMOD. Em 2017, o ACC e uma coalizão de 16 organizações médicas solicitaram a reforma do processo de autorização prévia e dos requisitos de manejo de utilização que aumentam a carga de trabalho clínica e limitam o acesso do paciente aos cuidados (consulte: https://www.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/homepage/2017/PA_Reform_Principles.pdf) (145).

Gerenciar as aprovações de medicamentos pode ser algo demorado, mas há dicas para gerenciar esses processos descritas na Tabela 13.

É importante levar em consideração o custo-benefício de qualquer nova terapia para justificar os custos diretos. As análises de custo-efetividade de sacubitril/valsartana e ivabradina mostraram uma relação custo-efetividade incremental que se compara favoravelmente a outras terapias cardiovasculares aceitas quando foram adotadas ou aprovadas pela primeira vez (146-148). Os farmacêuticos podem ajudar a navegar em programas de cobertura de seguro e de assistência ao paciente para garantir o acesso aos medicamentos adequados. As solicitações padrão por meio de programas de assistência ao paciente permitem suprimentos para 90 dias com três retiradas para fornecer cobertura por 1 ano. No entanto, a verificação de renda e os procedimentos de novos pedidos estão entre os aspectos mais desafiadores para

TABELA 13 Informações úteis para o preenchimento de formulários de autorização prévia*

Critérios de paciente

- Incluir fenótipo de IC: ICFEr; ICfEp
- Identificar a classe funcional da NYHA
- Incluir medição recente de FEVE com a documentação de origem, se solicitado
- Identificar o tratamento solicitado ou os testes adicionais necessários, com indicações corroboradas por evidências e/ou declarações de diretrizes quando aplicável; um julgamento clínico, especialmente para solicitações de teste, é uma justificativa apropriada
- Abordar terapias utilizadas previamente e a justificativa para mudar ou adicionar o tratamento solicitado
- Abordar contraindicações de uso conhecidas, efeitos adversos e etapas destinadas a minimizar os riscos de medicamentos ou procedimentos
- Documentar, quando apropriado, que atrasos ou interrupções da terapia podem causar danos ao paciente
- Trabalhar com recursos e profissionais de farmácia locais para atender conjuntamente aos requisitos de autorização prévia; não hesitar em apelar contra decisões que sejam contrárias ao melhor atendimento ao paciente. Documentar todas as etapas realizadas no prontuário do paciente.

*As informações necessárias podem variar dependendo do plano de saúde e do estado. FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC = insuficiência cardíaca; ICfEp = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFEr = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; NYHA = New York Heart Association.

pacientes e médicos em relação aos programas de assistência ao paciente (149). Muitas empresas farmacêuticas aceitam cartas assinadas por médicos indicando que o paciente não tem renda comprovada. Isso pode ser usado no lugar da documentação oficial de renda, embora essa opção não seja claramente aparente em muitos dos sites de programas de assistência ao paciente. De modo semelhante, pacientes e médicos precisam estar cientes dos procedimentos de novos pedidos, algo que fica ainda mais importante caso as doses sejam alteradas. Retiradas/novos pedidos nem sempre são enviados e, infelizmente, não podem ser solicitados antes de 60 dias após a aprovação. O Apêndice Suplementar 2 traz informações relativas aos produtos quanto à assistência no pagamento de novas terapias para IC e critérios de uso adequados para auxiliar no processo de autorização prévia.

5.8. Como fazer o manejo da complexidade crescente da IC

O ECDP sobre IC de 2017 foi motivado por um ambiente de manejo da ICFEr cada vez mais complexo e pela necessidade de auxiliar os médicos a navegarem nesse ambiente (2). Nos 3 anos desde sua publicação, a TMOD para ICFEr já tem medicamentos adicionais que melhoram os desfechos dos pacientes, aumentando ainda mais a complexidade de atingir o objetivo da TMOD em todos os pacientes com ICFEr. Conforme detalhado na Tabela 14, a modulação de 12 alvos fisiopatológicos agora demonstrou melhorar os sintomas e/ou desfechos para pacientes com ICFEr.

Esses alvos incluem não apenas aqueles modulados pelos tratamentos recomendados neste documento, como também os tratamentos emergentes. Por exemplo, o vericiguat, um estimulador de guanilil ciclase solúvel, demonstrou benefício

TABELA 14 Alvos fisiopatológicos importantes na ICFe crônica e hemodinamicamente estável e em tratamentos

Alvo	Terapia
Sistema renina-angiotensina-aldosterona	IRANs/IECAs/BRA, antagonistas da aldosterona
Sistema nervoso simpático	Betabloqueadores
Peptídeos natriuréticos e outros vasodilatadores	Inibidor de neprilisa (IRAN)
Cotransportador de sódio-glicose 2	Inibidores do SGLT2
Vasodilatação balanceada e modulação do estresse oxidativo	HYD/ISDN
Frequência cardíaca elevada	Betabloqueador, ivabradina
Guanilil ciclase	Estimuladores de guanilil ciclase solúvel
Alívio de congestão	Agentes diuréticos
Arritmias ventriculares	Cardioversor-desfibrilador implantável
Dissincronia ventricular devido a anormalidades de condução	Terapia de ressincronização cardíaca
Regurgitação mitral	Reparo cirúrgico ou percutâneo da válvula mitral
Capacidade aeróbica reduzida	Treinamento de exercícios aeróbicos

BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; HYD/ISDN = hidralazina/dinitrato de isossorbida; ICFe = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRAN = inibidor dos receptores de angiotensina-neprilisa; SGLT2 = cotransportador de sódio-glicose 2.

para o desfecho combinado de morte por causas cardiovasculares ou primeira internação por IC (150). A grande e crescente lista de alvos e terapias para ICFe complica bastante o manejo da IC para os pacientes e as equipes de atendimento. No entanto, vários princípios orientadores podem melhorar a tomada de decisão e a adesão à TMOD, o que, por sua vez, pode melhorar os desfechos do paciente.

Princípio 1: A TMOD é a base dos cuidados da IC, e a TMOD com o maior benefício esperado deve ser priorizada. Com base em grandes ensaios clínicos randomizados sobre ICFe, os IRANs, betabloqueadores baseados em evidências, antagonistas da aldosterona e inibidores do SGLT2 são medicamentos de primeira linha para todas as populações. HYD/ISDN também é um medicamento de primeira linha para afro-americanos autodeclarados. A ivabradina é um medicamento de segunda linha para populações selecionadas.

Princípio 2: As doses-alvo estão associadas a melhores desfechos. Tente atingir as doses-alvo de todas as terapias recomendadas na ausência de contraindicações e/ou intolerâncias. A titulação deve ocorrer mesmo que o paciente pareça estável ou que seus sintomas e/ou FE melhorem.

Princípio 3: Iniciar a TMOD imediatamente. O início atrasado está associado a nunca iniciar a TMOD (151).

Princípio 4: A atenção às barreiras clínicas, sociais e financeiras para alcançar a TMOD deve ser priorizada. O cuidado multidisciplinar deve ser direcionado às barreiras de cada paciente. Cogite fazer o encaminhamento antecipado a uma equipe de IC para obter assistência.

Princípio 5: O manejo diligente do estado do volume reduzirá os sintomas do paciente. A congestão leva aos sintomas e às internações. Caso o estado do volume não esteja claro, cogite a realização de cateterismo cardíaco direito e/ou o encaminhamento a um especialista em IC. A monitorização ambulatorial crônica da pressão arterial pulmonar pode ser cogitada em pacientes com internações no último ano que apresentem sintomas persistentes com esforço mínimo.

Princípio 6: A tolerabilidade e os efeitos colaterais dependem, em parte, de como e quando a TMOD é prescrita.

Cenário: Piora da função renal ou hiperpotassemia.

Use doses menores que as doses-alvo de um IRAN/IECA/BRA e interrompa o antagonista da aldosterona em caso de depuração de creatinina estimada <30 mL/min ou potássio sérico >5,0 mEq/L. Os dados disponíveis indicam um benefício de sobrevida, mesmo com uma dose baixa de IECA, que pode ser a escolha padrão no cenário de insuficiência renal e pressão arterial marginal.

Cenário: Hipotensão sintomática.

Os sintomas hipotensivos podem ocorrer devido a diurese excessiva, uso de medicamentos não cardiovasculares com efeitos hemodinâmicos (por exemplo, agentes anticolinérgicos, tratamentos para aumento da próstata, entre outros), disfunção autonômica ou administração simultânea de vários medicamentos para IC. Tudo isso deve ser tratado antes de se decidir por doses mais baixas de terapias baseadas em evidências. Depois de excluir outras causas de hipotensão, use as doses com melhor tolerância da TMOD, aceitando que existem menos dados para o impacto de doses mais baixas no manejo da IC. Comorbidades clínicas e julgamento clínico devem ser usados para orientar quais TMODs serão reduzidas. Para hipotensão persistente, cogite o encaminhamento a um especialista avançado em IC.

Princípio 7: Cardioversor-desfibrilador implantável de prevenção primária e terapia de ressincronização cardíaca devem ser cogitados após o uso consistente de doses ideais de todas as TMODs por pelo menos 3 a 6 meses, seguido de reavaliação da FE e outras indicações de terapias com dispositivos.

Princípio 8: A correção da válvula mitral por cateter pode ser cogitada entre os pacientes sintomáticos com regurgitação mitral crônica moderada a grave, apesar das doses ideais de todas as TMODs.

Princípio 9: Concentre-se nos sintomas, na capacidade funcional e na função cardíaca do paciente. Mantenha a vigilância ao estado de saúde do paciente usando questionários de sintomas validados (por exemplo, o Questionário de Cardiomiopatia da Cidade do Kansas). Isso pode ser alcançado durante a reabilitação cardíaca, a qual deve ser usada para melhorar os desfechos relatados pelo paciente, reduzir as internações e melhorar a condição física.

Princípio 10: O valor de uma terapia para um paciente é a combinação dos benefícios e ônus e sua relação com os valores, objetivos e preferências do paciente. A tomada

de decisão compartilhada ajudará os pacientes e a equipe de saúde a chegar ao melhor plano de tratamento para cada paciente.

Princípio 11: O cuidado baseado em equipe é fundamental para otimizar a TMOd e pode incluir visitas de seguimento frequentes, visitas de tele-saúde e monitoramento remoto.

Empregue equipes multidisciplinares que incluam profissionais de prática avançada, enfermeiros clínicos e farmacêuticos para ajudar a titular a TMOd. O gerenciamento da equipe também facilita avaliações seriadas e cuidados longitudinais, incluindo o manejo de comorbidades.

5.9. Como fazer o manejo de comorbidades comuns

Em muitos casos, existe uma relação bidirecional entre a IC e certas comorbidades, em que a presença de uma pode aumentar o risco da outra, e o prognóstico para o paciente pode ser pior se ambas estiverem presentes simultaneamente.

Os pacientes com IC, principalmente os idosos, frequentemente apresentam outras comorbidades cardiovasculares e não cardiovasculares que afetam o prognóstico. Além de estar associada ao aumento da carga de sintomas, a presença de diversas condições crônicas pode contribuir para a progressão da doença de base e, muitas vezes, está relacionada a uma grande proporção de internações em pacientes com IC. Além disso, essas comorbidades podem afetar bastante o tratamento da IC e a capacidade de otimizar as terapias. Para o manejo ideal desses pacientes e a melhoria dos desfechos clínicos, os médicos devem cogitar cada vez mais o diagnóstico e o tratamento de comorbidades relevantes, juntamente com o uso de terapias para IC baseadas em evidências. O encaminhamento apropriado para médicos com experiência no tratamento de várias comorbidades é outro aspecto importante do manejo, além de estabelecer as bases para um atendimento eficaz baseado em equipe.

A diabetes é uma comorbidade comum que merece atenção cuidadosa (152,153). Ela está fortemente associada ao risco de IC incidente e desfechos clínicos adversos, além de estar intimamente ligada a outras comorbidades relevantes, como hipertensão, doença arterial coronariana e doença renal crônica. O tratamento de pacientes com DM2 com inibidores do SGLT2 melhora o controle glicêmico, mas também reduz significativamente os eventos de IC em pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco cardiovascular (154-156). Em pacientes com doença renal crônica, os inibidores do SGLT2 também diminuem o risco de progressão da doença renal de maneira aditiva aos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (145).

Como já indicado, os recentes ensaios clínicos DAPA-HF e EMPEROR-Reduced demonstraram que a terapia com inibidor do SGLT2 reduziu o risco do composto de morte cardiovascular ou agravamento da IC em pacientes com ICFe, independentemente de terem DM2 (12,44). A dapagliflozina já está aprovada para essa indicação, e o papel da empagliflozina está sendo analisado pela *Food and Drug Administration*.

Agora os inibidores do SGLT2 devem ser incluídos entre as terapias estabelecidas e baseadas em evidências disponíveis para os médicos que tratam de pacientes com ICFe. Em pacientes com doença renal crônica, a dapagliflozina também demonstrou eficácia na redução do composto de progressão da doença, doença renal em estágio terminal ou morte por causas renais ou cardiovasculares. Esse efeito ocorreu independentemente da presença de diabetes (157). De modo semelhante, a empagliflozina retardou o declínio da função renal entre os pacientes tratados no estudo EMPEROR-Reduced (13). A Tabela 15 classifica as comorbidades em processos cardiovasculares e não cardiovasculares e fornece orientação sobre as opções de manejo adequadas.

Por fim, a recente pandemia de COVID-19 mostrou uma associação entre doença cardiovascular de base, incluindo IC, e desfechos clínicos piores (171). Sabe-se agora que, em pacientes com ICFe, a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona não está associada ao risco de infecção ou gravidade da doença e deve ser continuada, mesmo no cenário de infecção por COVID-19, desde que tolerada hemodinamicamente (172-176). Como as abordagens para o manejo continuam evoluindo, os leitores são encorajados a seguir a literatura científica quanto a evidências e recomendações atualizadas para o manejo ideal desses pacientes.

5.10. Como integrar cuidados paliativos e a transição para cuidados terminais

Os avanços no cuidado atrasam a progressão da doença, mas raramente levam à cura, de modo que as necessidades de cuidados paliativos dos pacientes, cuidadores e sistemas de saúde nunca foram tão grandes. A maioria dos cuidados paliativos é realizada por especialistas em cuidados não paliativos. Consequentemente, esses médicos têm a responsabilidade primária de coordenar um plano de fim de vida consistente com os valores e objetivos expressos pelo paciente e pela família. Os pontos a seguir são importantes em relação aos cuidados paliativos e a transição para os cuidados terminais.

Princípio 1: Os cuidados paliativos buscam reduzir o sofrimento por meio do alívio da dor e de outros sintomas angustiantes, integrando aspectos psicológicos e espirituais do cuidado.

Ação: A solicitação de metas de cuidado e o foco na qualidade de vida ao longo do curso clínico da IC são ações adequadas e tornam-se cada vez mais importantes à medida que a doença progride.

Princípio 2: O bom manejo da IC é o pilar da atenuação dos sintomas.

Ação: O manejo meticuloso das terapias de IC, principalmente de agentes diuréticos, é um componente fundamental do manejo dos sintomas e deve ser mantido até o final da vida.

Princípio 3: A consulta de cuidados paliativos e as abordagens complementares aos cuidados podem melhorar ainda mais os sintomas refratários da IC, como dispneia,

TABELA 15 Comorbidades cardiovasculares e não cardiovasculares comuns encontradas em pacientes com ICFe

Comorbidade	Associação com desfechos de insuficiência cardíaca	Evidência de ensaio clínico para modulação de comorbidade	Ação sugerida
Sistema cardiovascular			
Doença arterial coronariana	Forte	Forte	■ Avaliar e revascularizar em pacientes apropriados
Fibrilação arterial/flutter atrial	Forte	Intermediária	■ Tratar de acordo com as diretrizes atuais de AHA/ACC/HRS para o manejo de pacientes com fibrilação atrial (158,159)
Regurgitação mitral	Forte	Intermediária	■ Consultar um especialista em cardiopatias estruturais ■ Tratar de acordo com a Diretriz atual de AHA/ACC para o manejo de pacientes com valvopatia (160,161) e ECDP do ACC no manejo de RM (162) ■ Cogitar a intervenção transcaterter em pacientes cuidadosamente selecionados com IC sintomática e RM secundária (163)
Estenose aórtica	Forte	Forte	■ Consultar um especialista em cardiopatias estruturais ■ Tratar de acordo com as diretrizes atuais de AHA/ACC para o manejo de pacientes com doença valvular cardíaca (160,161)
Hipertensão	Incerta	Forte para prevenção	■ Tratar de acordo com as diretrizes atuais de ACC/AHA para a prevenção, detecção, avaliação e manejo de hipertensão em adultos (164)
Dislipidemia	Incerta	Forte para prevenção	■ Tratar de acordo com as diretrizes de AHA/ACC sobre o manejo de colesterol no sangue (165) e o ECDP do ACC sobre o papel das terapias sem estatinas para a redução do colesterol LDL no gerenciamento do risco de DCVA (166)
Doença vascular periférica	Moderada	Nenhuma	■ Tratar de acordo com as diretrizes atuais de AHA/ACC para o manejo de pacientes com doença arterial periférica da extremidade inferior (167)
Doença cerebrovascular	Moderada	Fraca	■ Tratar de acordo com as diretrizes atuais de ASA/AHA para o manejo precoce de pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo (168)
Não cardiovascular			
Obesidade	Moderada (associação inversa)	Fraca	■ Mais dados necessários
Doença pulmonar crônica	Forte	Fraca	■ Abandono do hábito de fumar ■ Otimizar a terapia ■ Cogitar uma consulta pulmonar
Diabetes	Forte	Forte	■ Otimizar a terapia ■ Administrar inibidor do SGLT2 ■ Cogitar consultar um endocrinologista ■ Tratar de acordo com o ECDP do ACC sobre novas terapias para redução de risco cardiovascular em pacientes com DM2 (31) e padrões da ADA de cuidados médicos em diabetes (169)
Doença renal crônica	Forte	Forte	■ Otimizar a terapia com inibidor de SRAA ■ Usar hidralazina/ISDN caso não seja possível usar IRAN/IECA/BRA ■ Administrar inibidor do SGLT2 ■ Cogitar consultar um nefrologista
Anemia	Moderada	Fraca	■ Avaliar causas secundárias ■ Cogitar transfusão em casos graves
Anemia por deficiência de ferro	Forte	Intermediária	■ Cogitar a reposição intravenosa de ferro para melhorar os sintomas
Distúrbios da tireoide (hipo ou hiper)	Forte	Fraca	■ Avaliar e iniciar tratamento ■ Cogitar encaminhamento a um endocrinologista
Transtornos respiratórios durante o sono	Forte	Intermediária; observe que, em pacientes com ICFe sintomática e apneia central do sono, a servoventilação adaptativa é prejudicial (170)	■ Consultar estudo do sono ■ Tratar apneia obstrutiva do sono grave ■ Cogitar encaminhamento a um especialista em medicina do sono
Hiperpotassemia	Incerta; pode limitar o início e a titulação de TMO	Fraca	■ Recomendar modificações na dieta ■ Cogitar o tratamento com patiromer (nota: os dados relativos aos desfechos clínicos estão pendentes [NCT0388066]) ou ciclossilato de zircônio de sódio

ACC = American College of Cardiology; ADA = American Diabetes Association; AHA = American Heart Association; ASA = American Stroke Association; BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; DCVA = doença cardiovascular aterosclerótica; DM2 = diabetes melito tipo 2; ECDP = fluxograma de decisão do consenso de especialistas; HRS = Heart Rhythm Society; IC = insuficiência cardíaca; ICFe = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRAN = inibidor dos receptores de angiotensina-nepililina; ISDN = dinitrato de isossorbida; LDL = colesterol de lipoproteína; RM = regurgitação mitral; SGLT2 = cotransportador de sódio-glicose 2; SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona; TMO = terapia medicamentosa orientada por diretrizes.

fadiga e dor, embora os resultados do estudo tenham sido mistos. Essas abordagens também melhoram a satisfação do paciente e as métricas de qualidade de vida.

Ação: Consultas de cuidados paliativos em especialidades direcionadas podem ajudar em decisões mais complexas,

sintomas refratários e fim de vida. As equipes de cuidados paliativos devem ter experiência no manejo de sintomas da IC e não relacionados à IC.

Princípio 4: Os pacientes com IC geralmente passam por momentos de grandes decisões de tratamento com o passar

do tempo e devem receber auxílio sobre os benefícios e ônus de cada opção de tratamento.

Ação: As ferramentas de apoio à decisão (auxílios à decisão do paciente) ajudam a moldar as opções, que devem ser seguidas por conversas dinâmicas e personalizadas.

Princípio 5: Discussões proativas sobre a tomada de decisão compartilhada simplificam decisões difíceis no futuro.

Ação: As discussões sobre planejamento de preparação devem ocorrer pelo menos anualmente entre pacientes e médicos, levando a revisões do quadro clínico e das terapias atuais, estimativas de prognóstico, esclarecimento de valores e crenças do paciente, antecipações de decisões de tratamento e diretivas de cuidados avançados que identificam tomadores de decisão substitutos e representantes de saúde (3). Os recursos para auxiliar os pacientes nessas discussões difíceis podem ser úteis (por exemplo, o módulo de Treinamento em cuidados avançados da HFSA: [hfsa.org](https://www.hfsa.org)). Discussões semelhantes sobre o planejamento de preparação devem ocorrer no momento das intervenções dos principais procedimentos (por exemplo, implantação de dispositivo auxiliar do VE, transplante de coração).

Princípio 6: É preciso ter atenção à trajetória clínica para ajustar as expectativas e orientar as decisões oportunas, mas a incerteza do prognóstico é inevitável e deve ser incluída nas discussões com pacientes e cuidadores.

Ação: O agravamento da doença e “eventos marcantes” (por exemplo, internação recorrente ou intolerância progressiva a medicamentos devido à hipotensão e disfunção renal) devem desencadear uma preparação intensificada com os pacientes e familiares, mas sem estimativas específicas de quanto tempo resta devido aos altos níveis de imprevisibilidade no curso clínico da IC.

Princípio 7: A transição de “fazer tudo” para “apenas conforto/cuidados terminais” é muitas vezes redirecionada para uma fase de “sobrevivência de qualidade”, durante a qual os pacientes avaliam cada vez mais os benefícios, riscos e ônus de iniciar ou manter os tratamentos de manutenção da vida.

Ação: A revisão do regime médico para alívio dos sintomas e qualidade de vida pode envolver a interrupção de algumas terapias recomendadas (por exemplo, redução dos antagonistas neuro-hormonais no contexto de hipotensão sintomática, interrupção da terapia com desfibrilador) e a adição de terapias usualmente não recomendadas (por exemplo, opioides para dispneia refratária). Essas decisões devem ser individualizadas e feitas em parceria com o paciente, seus cuidadores e a equipe de cuidados.

6. DISCUSSÕES E IMPLICAÇÕES DO FLUXOGRAMA

O objetivo principal deste ECDP atualizado é fornecer uma estrutura para as muitas decisões necessárias no manejo de pacientes com ICfEr. De modo mais importante, as listas de verificação e algoritmos fornecidos neste ECDP devem ser aplicados apenas no contexto da atualização mais recente das diretrizes da AHA/ACC para o manejo de adultos com IC crônica e, nesse caso, pacientes com ICfEr. Nenhuma diretriz, fluxograma ou algoritmo deve substituir o julgamento clínico.

Geralmente, o manejo da ICfEr envolve cuidados multidisciplinares, pode exigir tomadas de decisão complexas e beneficia-se de uma base sólida de conhecimento para tratar esses pacientes ocasionalmente frágeis. A IC é um grande problema de saúde pública, na qual se espera que a experiência clínica mais ampla em TMOd traga grandes benefícios aos pacientes afetados. Com as mudanças recentes nos diagnósticos e terapêuticas disponíveis para ICfEr, junto com a evolução nas estratégias de manejo recomendadas para pacientes afetados, muitas questões surgiram sobre a implantação ideal dessas abordagens mais recentes para o cuidado ao paciente. Além disso, as diretrizes de prática clínica continuam a evoluir. Nesse contexto, destacamos importantes citações da literatura que explicam a justificativa para esse quadro de mudança nos cuidados de ICfEr, as melhores práticas candidatas e, na falta de evidências ou melhores práticas, modelos para a tomada de decisão clínica para o manejo racional dos pacientes. À medida que mais evidências surgirem, muitos outros tópicos serão esclarecidos.

PRESIDENTE E EQUIPE DO ACC

Athena Poppas, MD, FACC, Presidente

Cathleen C. Gates, Diretora Executiva

John Rumsfeld, MD, PhD, FACC, Diretor de Ciência e Qualidade

Joseph M. Allen, MA, Líder de Equipe, Padrões Clínicos e Conjuntos de Soluções

Amy Dearborn, Líder de Equipe, Desenvolvimento de Conteúdo de Políticas Clínicas

Ashleigh M. Covington, MA, Líder de Equipe, Fluxogramas Clínicos e Mesas Redondas do Heart House

Severa Chavez, Gerente, Fluxograma Clínico e Política

Grace D. Ronan, Liderança de Equipe, Publicação de Políticas Clínicas

REFERÊNCIAS

- Januzzi JL Jr., Ahmad T, Binder LG, et al. 2019 methodology for creating expert consensus decision pathways: a report of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1138-50.
- 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.
- 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.
- 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.
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:e139-596.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on the 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.
- Januzzi JL, Butler J, Fomby E, et al. Rationale and methods of the prospective study of biomarkers, symptom improvement, and ventricular remodeling during sacubitril/valsartan therapy for heart failure (PROVE-HF). *Am Heart J*. 2018;199:130-6.
- Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, et al. B-type natriuretic peptide during treatment with sacubitril/valsartan: the PARADIGM-HF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1264-72.
- Senni M, McMurray JJV, Wachter R, et al. Impact of systolic blood pressure on the safety and tolerability of initiating and up-titrating sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from the TITRATION study. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:491-500.
- Khariton Y, Fonarow GC, Arnold SV, et al. Association between sacubitril/valsartan initiation and health status outcomes in heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF*. 2019;7:933-41.
- Januzzi JL Jr., Prescott MF, Butler J, et al. Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA*. 2019;322:1-11.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-24.
- Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol HF*. 2014;2:663-70.
- Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the omapatrilat versus enalapril randomized trial of utility in reducing events (OVERTURE). *Circulation*. 2002;106:920-6.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992;327:685-91.
- Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail*. 2017;10:e003430.
- Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2019;108:1074-82.
- Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. Effect of sacubitril-valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1-10.
- Senni M, McMurray JJ, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1193-202.
- Hollenberg SM, Warner 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;74:1966-2011.
- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019;380:539-48.
- Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilized heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:998-1007.
- Mann DL, Greene SJ, Givertz MM, et al. Sacubitril/valsartan in advanced heart failure with reduced ejection fraction: rationale and design of the LIFE Trial. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8:789-99.
- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Rationale and design of the comparison of sacubitril/valsartan versus enalapril on effect on NT-Pro-BNP in patients stabilized from an acute heart failure episode (PIONEER-HF) trial. *Am Heart J*. 2018;198:145-51.
- McAlister F, Wiebe N, Ezekowitz J, et al. Metaanalysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med*. 2009;150:784-94.
- Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875-85.
- Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose? Findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1938-45.
- Bohm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:11-22.
- Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2020 expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1117-45.
- Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:422-34.
- Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. Dapagliflozin effects of biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINE-HF Trial. *Circulation*. 2019;140:1463-76.
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396:819-29.
- Hickey A, Suna J, Marquart L, et al. Improving medication titration in heart failure by embedding a structured medication titration plan. *Int J Cardiol*. 2016;224:99-106.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739-91.
- Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379:2297-306.
- Asch FM, Grayburn PA, Siegel RJ, et al. Echocardiographic outcomes after transcatheter leaflet approximation in patients with secondary mitral regurgitation: the COAPT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2969-79.
- Kang DH, Park SJ, Shin SH, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2019;139:1354-65.
- Merit-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in-congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7.
- CIBIS-II Investigators Committee. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in

patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;334:1349-55.

43. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation*. 1996;94:2807-16.

44. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. Empagliflozin meets primary endpoint in Phase III heart failure trial [Press Release] Published July 30, 2020. Available at: <https://www.boehringer-ingelheim.in/pressrelease/empagliflozin-meets-primary-endpoint-phaseiii-heart-failure-trial>. Accessed October 15, 2020.

45. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of dapagliflozin in patients with HFrEF treated with sacubitril/valsartan: the DAPA-HF Trial. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8:811-8.

46. Honigberg MC, Vardeny O, Vaduganathan M. Practical considerations for the use of sodium-glucose co-transporter inhibitors in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e006623.

47. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2049-57.

48. Testani JM, Stevens SR, Brisco MA, et al. Influence of diuretic dose and route of administration on loop diuretic efficiency: insights from the Diuretic Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure (DOSE-AHF) trial. *J Card Fail*. 2014;20:S40.

49. Fera LE, MacLean TE, Fischer CM, et al. Navigator-driven remote optimization of guideline-directed medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction: program design and initial feasibility. *J Card Fail*. 2018;24:S99.

50. Gorodeski EZ, Goyal P, Cox ZL, et al. Virtual visits for care of patients with heart failure in the era of COVID-19: a statement from the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2020;26:448-56.

51. Forman DE, Sanderson BK, Josephson RA, et al. Heart failure as a newly approved diagnosis for cardiac rehabilitation: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2652-9.

52. DeFilippis EM, Reza N, Donald E, et al. Considerations for heart failure during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8:681-91.

53. Baumwöl J. "I Need Help"—a mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:593-4.

54. Januzzi JL Jr., Camacho A, Pina IL, et al. Reverse cardiac remodeling and outcome after initiation of sacubitril/valsartan. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e006946.

55. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TREDHF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet*. 2019;393:61-73.

56. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, et al. Heart failure with recovered left ventricular ejection fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:719-34.

57. Karlström P, Alehagen U, Boman K, et al. Brain natriuretic peptide-guided treatment does not improve morbidity and mortality in extensively treated patients with chronic heart failure: responders to treatment have a significantly better outcome. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:1096-103.

58. Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. The future of biomarker-guided therapy for heart failure after the guiding evidence based therapy using biomarker intensified treatment in heart failure (GUIDE-IT) study. *Curr Heart Fail Rep*. 2018;15:37-43.

59. Daubert MA, Adams K, Yow E, et al. NT-proBNP goal achievement is associated with significant reverse remodelings and improved clinical outcomes in HFrEF. *J Am Coll Cardiol HF*. 2019;7:158-68.

60. Weiner RB, Baggish AL, Chen-Tournoux A, et al. Improvement in structural and functional echocardiographic parameters during chronic heart failure therapy guided by natriuretic peptides: mechanistic insights from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure (PROTECT) study. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:342-51.

61. Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today: Ther Strateg*. 2012;9:e131-9.

62. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:658-66.

63. Costanzo MR, Stevenson LW, Adamson PB, et al. Interventions linked to decreased heart failure hospitalizations during ambulatory pulmonary artery pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol HF*. 2016;4:333-44.

64. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, et al. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail*. 2015;21:519-34.

65. 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.

66. Ehrmann Feldman D, Xiao Y, Bernatsky S, et al. Consultation with cardiologists for persons with new-onset chronic heart failure: a population-based study. *Can J Cardiol*. 2009;25:690-4.

67. Fanaroff AC, DeVore AD, Mentz RJ, et al. Patient selection for advanced heart failure therapy referral. *Crit Pathw Cardiol*. 2014;13:1-5.

68. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:157-87.

69. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:1024-42.

70. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:1-23.

71. Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, et al. Evaluation for heart transplantation and LVAD implantation: JACC council perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1471-87.

72. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113:1424-33.

73. Chyu J, Fonarow GC, Tseng CH, et al. Four-variable risk model in men and women with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2014;7:88-95.

74. Thorvaldsen T, Benson L, Stahlberg M, et al. Triage of patients with moderate to severe heart failure: who should be referred to a heart failure center? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:661-71.

75. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:713-20.

76. Vader JM, Rich MW. Team-based care for managing noncardiac conditions in patients with heart failure. *Heart Fail Clin*. 2015;11:419-29.

77. Wever-Pinzon O, Drakos SG, Fang JC. Team-based Care for advanced heart failure. *Heart Fail Clin*. 2015;11:467-77.

78. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, et al. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1995;333:1190-5.

79. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, et al. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;291:1358-67.

80. Koelling TM, Johnson ML, Cody RJ, et al. Discharge education improves clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005;111:179-85.

81. Kasper EK, Gerstenblith G, Heffter G, et al. A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:471-80.

82. White SM, Hill A. A heart failure initiative to reduce the length of stay and readmission rates. *Prof Case Manag*. 2014;19:276-84.

83. Feltner C, Jones CD, Cene CW, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160:774-84.

84. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:810-9.

85. Rich MW, Gray DB, Beckham V, et al. Effect of a multidisciplinary intervention on medication compliance in elderly patients with congestive heart failure. *Am J Med*. 1996;101:270-6.

86. McDonald K, Ledwidge M, Cahill J, et al. Elimination of early rehospitalization in a randomized, controlled trial of multidisciplinary care in a high-risk, elderly heart failure population: the potential contributions of specialist care, clinical stability and optimal angiotensin-converting enzyme inhibitor dose at discharge. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:209-15.

87. Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, et al. 2019 AATS/ACC/SCAI/STS expert consensus statements of care document: operator and institutional recommendations and requirements for transcatheter mitral valve intervention: a joint report of the American Association for Thoracic Surgery, the American College of Cardiology, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and The Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:96-117.

88. Slyer JT, Ferrara LR. The effectiveness of group visits for patients with heart failure on knowledge, quality of life, self-care, and readmissions: a systematic review protocol. *JB Libr Syst Rev*. 2012;10:4647-58.

89. Arora S, Thornton K, Murata G, et al. Outcomes of treatment for hepatitis C virus infection by primary care providers. *N Engl J Med*. 2011;364:2199-207.
90. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, et al. Which components of heart failure programmes are effective? A systematic review and meta-analysis of the outcomes of structured telephone support or telemonitoring as the primary component of chronic heart failure management in 8323 patients: Abridged Cochrane Review. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:1028-40.
91. Chaudhry SI, Mattern JA, Curtis JP, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363:2301-9.
92. Koehler F, Winkler S, Schieber M, et al. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study. *Circulation*. 2011;123:1873-80.
93. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;384:583-90.
94. Poppas A, Rumsfeld JS, Wessler JD. Telehealth is having a moment: will it last? *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2989-91.
95. Anand IS, Tang WH, Greenberg BH, et al. Design and performance of a multisensor heart failure monitoring algorithm: results from the multisensor monitoring in congestive heart failure (MUSIC) study. *J Card Fail*. 2012;18:289-95.
96. Masterson Creber RM, Maurer MS, Reading M, et al. Review and analysis of existing mobile phone apps to support heart failure symptom monitoring and self-care management using the Mobile Application Rating Scale (MARS). *JMIR mHealth and uHealth*. 2016;4:e74.
97. Gardetto NJ. Self-management in heart failure: where have we been and where should we go? *J Multidiscip Healthc*. 2011;4:39-51.
98. Peterson PN, Shetterly SM, Clarke CL, et al. Health literacy and outcomes among patients with heart failure. *JAMA*. 2011;305:1695-701.
99. Riegel B, Dickson VV. A qualitative secondary data analysis of intentional and unintentional medication nonadherence in adults with chronic heart failure. *Heart Lung*. 2016;45:468-74.
100. Zhang Y, Baik SH. Race/ethnicity, disability, and medication adherence among Medicare beneficiaries with heart failure. *J Gen Intern Med*. 2014;29:602-7.
101. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, et al. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2011;365:2088-97.
102. Kini V, Ho PM. Interventions to improve medication adherence: a review. *JAMA*. 2018;320:2461-73.
103. Vaduganathan M, Fonarow GC, Greene SJ, et al. Contemporary treatment patterns and clinical outcomes of comorbid diabetes mellitus and HFrEF: the CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8:469-80.
104. Khazanie P, Liang L, Curtis LH, et al. Clinical effectiveness of hydralazine-isosorbide dinitrate therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction: findings from the Get With The Guidelines-Heart Failure registry. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002444.
105. Fitzgerald AA, Powers JD, Ho PM, et al. Impact of medication nonadherence on hospitalizations and mortality in heart failure. *J Card Fail*. 2011;17:664-9.
106. Chin KL, Skiba M, Tonkin A, et al. The treatment gap in patients with chronic systolic heart failure: a systematic review of evidence-based prescribing in practice. *Heart Fail Rev*. 2016;21:675-97.
107. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2365-83.
108. Garavalia L, Garavalia B, Spertus JA, et al. Exploring patients' reasons for discontinuance of heart medications. *J Cardiovasc Nurs*. 2009;24:371-9.
109. Dolansky MA, Hawkins MA, Schaefer JT, et al. Association between poorer cognitive function and reduced objectively monitored medication adherence in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002475.
110. Unni EJ, Farris KB. Unintentional non-adherence and belief in medicines in older adults. *Patient Educ Couns*. 2011;83:265-8.
111. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Available at: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Accessed September 1, 2020.
112. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119:3028-35.
113. Masoudi FA, Baillie CA, Wang Y, et al. The complexity and cost of drug regimens of older patients hospitalized with heart failure in the United States, 1998-2001. *Arch Intern Med*. 2005;165:2069-76.
114. 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.
115. Fumagalli LP, Radaelli G, Lettieri E, et al. Patient empowerment and its neighbours: clarifying the boundaries and their mutual relationships. *Health Policy*. 2015;119:384-94.
116. Rosenstock IM, Strecher VJ, Becker MH. Social learning theory and the Health Belief Model. *Health Educ Q*. 1988;15:175-83.
117. Bandura A. Human agency in social cognitive theory. *Am Psychol*. 1989;44:1175-84.
118. Conn VS, Ruppert TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: Systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2017;99:269-76.
119. Ruppert TM, Cooper PS, Mehr DR, et al. Medication adherence interventions improve heart failure mortality and readmission rates: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002606.
120. Gandhi S, Chen S, Hong L, et al. Effect of mobile health interventions on the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2017;33:219-31.
121. Maddison R, Rawstorn JC, Shariful Islam SM, et al. mHealth interventions for exercise and risk factor modification in cardiovascular disease. *Exerc Sport Sci Rev*. 2019;47:86-90.
122. Cutler DM, Everett W. Thinking outside the pillbox—medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med*. 2010;362:1553-5.
123. MacLaughlin EJ, Raehl CL, Treadway AK, et al. Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? *Drugs Aging*. 2005;22:231-55.
124. Blood AJ, Fischer CM, Fera LE, et al. Rationale and design of a navigator-driven remote optimization of guideline-directed medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Cardiol*. 2020;43:4-13.
125. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, et al. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the registry to improve the use of evidence-based heart failure therapies in the outpatient setting (IMPROVE HF). *Circulation*. 2010;122:585-96.
126. Wurmbach VS, Schmidt SJ, Lampert A, et al. Development of an algorithm to detect and reduce complexity of drug treatment and its technical realisation. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020;20:154.
127. Driscoll A, Currey J, Tonkin AM. Nurse-led titration of angiotensin-converting enzyme inhibitors, betaadrenergic blocking agents, and angiotensin receptor blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2016;1:842-3.
128. Lowrie R, Mair FS, Greenlaw N, et al. Pharmacist intervention in primary care to improve outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J*. 2012;33:314-24.
129. Eggink RN, Lenderink AW, Widdershoven JW, et al. The effect of a clinical pharmacist discharge service on medication discrepancies in patients with heart failure. *Pharm World Sci*. 2010;32:759-66.
130. Jain A, Mills P, Nunn LM, et al. Success of a multidisciplinary heart failure clinic for initiation and up-titration of key therapeutic agents. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:405-10.
131. Bhat S, Kansal M, Kondos GT, et al. Outcomes of a pharmacist-managed heart failure medication titration assistance clinic. *Ann Pharmacother*. 2018;52:724-32.
132. Gourzoulidis G, Kourlaba G, Stafylas P, et al. Association between copayment, medication adherence and outcomes in the management of patients with diabetes and heart failure. *Health Policy*. 2017;121:363-77.
133. Colvin M, Sweitzer NK, Albert NM, et al. Heart failure in non-Caucasians, women, and older adults: a white paper on special populations from the Heart Failure Society of America Guideline Committee. *J Card Fail*. 2015;21:674-93.
134. Afialo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:747-62.
135. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure with reduced ejection fraction: the prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact of global mortality and morbidity in heart failure (PARADIGM-HF) trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002744.
136. Kaplan A, Streefkerk H, Thorburn C, et al. Comparison of angioedema in heart failure patients treated with sacubitril/valsartan or enalapril in the PARADIGMHF Study. *J Card Fail*. 2016;22:S66-7.
137. Breathett K, Jones J, Lum HD, et al. Factors related to physician clinical decision-making for African-American and Hispanic patients: a qualitative meta-synthesis. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2018;5:1215-29.

138. Krishnaswami A, Steinman MA, Goyal P, et al. Deprescribing in older adults with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2584-95.
139. Yang X, Lupon J, Vidan MT, et al. Impact of frailty on mortality and hospitalization in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008251.
140. Pandey A, Kitzman D, Reeves G. Frailty is intertwined with heart failure: mechanisms, prevalence, prognosis, assessment and management. *J Am Coll Cardiol HF*. 2019;7:1001-11.
141. 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.
142. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistic—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-360.
143. Echouffo-Tcheugui JB, Xu H, DeVore AD, et al. Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure: findings from Get With The Guidelines-Heart Failure registry. *Am Heart J*. 2016;182:9-20.
144. Hauptman PJ, Goff ZD, Vidic A, et al. Variability in retail pricing of generic drugs for heart failure. *JAMA Intern Med*. 2017;177:126-8.
145. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295-306.
146. Gaziano TA, Fonarow GC, Claggett B, et al. Cost-effectiveness analysis of sacubitril/valsartan vs enalapril in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2016;1:666-72.
147. Ollendorf DA, Sandhu AT, Pearson SD. Sacubitril-valsartan for the treatment of heart failure: effectiveness and value. *JAMA Intern Med*. 2016;176:249-50.
148. Kansal AR, Cowie MR, Kielhorn A, et al. Cost-effectiveness of ivabradine for heart failure in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003221.
149. Clarkson EB, Linley A, Frank JS, et al. The implementation of a patient assistance program in a free clinic setting: a case report. *J Health Care Poor Underserved*. 2016;27:1183-91.
150. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382:1883-93.
151. Zaman S, Zaman SS, Scholtes T, et al. The mortality risk of deferring optimal medical therapy in heart failure: a systematic comparison against norms for surgical consent and patient information leaflets. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1401-9.
152. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019;140:e294-324.
153. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:853-72.
154. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.
155. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57.
156. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-57.
157. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-46.
158. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:104-32.
159. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1-76.
160. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, 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*. 2017;70:252-89.
161. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 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 Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:e57-185.
162. Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, et al. 2020 focused update of the 2017 ACC expert consensus decision pathway on the management of mitral regurgitation: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2236-70.
163. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379:2307-18.
164. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:e127-248.
165. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:e285-350.
166. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1785-822.
167. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:e71-126.
168. Warner JJ, Harrington RA, Sacco RL, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2019;50:3331-2.
169. Professional Practice Committee. Professional Practice Committee: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43 Suppl 1:S3.
170. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2015;373:1095-105.
171. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
172. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2431-40.
173. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2441-8.
174. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:1020-6.
175. de Abajo FJ, Rodriguez-Martin S, Lerma V, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet*. 2020;395:1705-14.
176. BRACE CORONA: does temporarily suspending RAAS inhibitors show clinical benefit in hospitalized COVID-19 patients? ACC News Story. Published September 1, 2020. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/08/29/02/40/tues-8am-brace-corona-continuing-suspending-ace-inhibitors-arbs-esc-2020>. Accessed October 10, 2020.

PALAVRAS-CHAVE fluxograma de decisão do consenso de especialistas do ACC, ICFeR, inibidor do SGLT2, insuficiência cardíaca, IRAN

APÊNDICE 1. RELAÇÕES DOS AUTORES COM A INDÚSTRIA E OUTRAS ENTIDADES (RELEVANTES) – ATUALIZAÇÃO DE 2021 DO FLUXOGRAMA DE DECISÃO DO CONSENSO DE ESPECIALISTAS DO ACC SOBRE O MANEJO DA REGURGITAÇÃO MITRAL: RESPOSTAS A 10 QUESTÕES FUNDAMENTAIS SOBRE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

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. A Força Tarefa do ACC sobre o fluxograma de decisão do consenso de especialistas 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 com a indústria (RWIs) *relevantes*, 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 em um [Apêndice Suplementar 1](#). Informações de divulgação para a Força Tarefa do ACC também estão disponíveis on-line, em <http://www.acc.org/guidelines/about-guidelines-and-clinical-documents/guidelines-and-documents-task-forces>, 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	Vínculo empregatício	Consultor	Agência de palestrantes	Propriedade/parceria/principal	Pesquisa pessoal	Benefício institucional, organizacional ou outro benefício financeiro	Perito
Thomas M. Maddox (Presidente)	BJC HealthCare e Washington University School of Medicine – Diretor Executivo, Healthcare Innovation Lab; Professor de Medicina	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
James L. Januzzi Jr. (Vice-presidente)	Harvard Medical School – Professor de Medicina da Hutter Family; Diretor, Dennis and Marilyn Barry Fellowship in Cardiology Research; Senior Cardiometabolic Faculty, Baim Institute for Clinical Research	■ Abbott ■ Roche ■ Diagnostics*	N/A	N/A	■ Abbott* ■ Amgen (DSMB)* ■ Boehringer Ingelheim (DSMB)* ■ Janssen Pharmaceuticals (DSMB)* ■ Novartis*	N/A	N/A
Larry A. Allen	University of Colorado School of Medicine – Professor Adjunto de Medicina	■ Abbott ■ Amgen ■ Boston Scientific ■ Novartis	N/A	N/A	N/A	■ Janssen	N/A
Khadijah Breathett	University of Arizona College of Medicine – Professora Assistente de Medicina, Divisão de Cardiologia, Advanced Heart Failure and Transplant	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Javed Butler	University of Mississippi Medical Center – Professor da Patrick H. Lehan; Presidente, Departamento de Medicina	■ Abbott ■ AstraZeneca ■ Boehringer Ingelheim* ■ Eli Lilly* ■ Janssen* ■ Medtronic ■ Novartis* ■ Relapsa* ■ Roche ■ Diagnostics	■ Janssen* ■ Novartis*	N/A	■ Amgen (DSMB) ■ Bristol-Myers Squibb (DSMB)	N/A	N/A
Leslie L. Davis	University of North Carolina at Chapel Hill – Professora Adjunta de Enfermagem	N/A	N/A	N/A	N/A	■ AANP	N/A
Gregg C. Fonarow	David Geffen School of Medicine, Divisão de Cardiologia da UCLA – Professor de Medicina	■ Abbott* ■ Amgen ■ AstraZeneca ■ CHF Solutions Lifesciences* ■ Janssen ■ Medtronic ■ Novartis*	N/A	N/A	N/A	■ Boston Scientific	N/A

APÊNDICE 1. CONTINUAÇÃO

Membro do comitê	Vínculo empregatício	Consultor	Agência de palestrantes	Propriedade/parceria/principal	Pesquisa pessoal	Benefício institucional, organizacional ou outro benefício financeiro	Perito
Nasrien E. Ibrahim	Hospital Geral de Massachusetts — Professora Assistente de Medicina, Harvard Medical School; Diretora Adjunta, Programa de Ressincronização e Terapêutica Cardíaca Avançada, Hospital Geral de Massachusetts	■ Roche Diagnostics	N/A	N/A	■ Boehringer Ingelheim [†] ■ Novartis	N/A	N/A
JoAnn Lindenfeld	Vanderbilt University — Diretora, Programa de Insuficiência Cardíaca e Transplante	■ Abbott ■ AstraZeneca ■ Boehringer Ingelheim ■ Edwards Lifesciences ■ Novartis	N/A	N/A	■ AstraZeneca [†]	N/A	N/A
Frederick A. Masoudi	University of Colorado Anschutz Medical Campus—Professor de Medicina	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Shweta R. Motiwala	Centro Médico Beth Israel Deaconess, Harvard Medical School — Instrutora de Medicina	■ Eli Lilly	N/A	N/A	■ Relaysa [†]	N/A	N/A
Estefania Oliveros	Temple University Hospital — Programa de hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca direita e HPTC	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
J. Herbert Patterson	Faculdade de Farmácia da University of North Carolina Eshelman — Professor de Farmácia e Professor Pesquisador de Medicina	■ Novartis*	N/A	N/A	■ Amgen [†] ■ Boehringer Ingelheim [†] ■ Novartis [†]	N/A	N/A
Mary Norine Walsh	St. Vincent Heart Center of Indiana—Diretora Médica, Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Alan Wasserman	Faculdade de Medicina da George Washington University e Ciências da Saúde — Professor de Medicina da Eugene Meyer; Presidente, Departamento de Medicina	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Clyde W. Yancy	Northwestern University, Faculdade de Medicina Feinberg — Vice-reitor, Diversidade e Inclusão; Professor de Medicine da Magerstadt; Diretor, Divisão de Cardiologia	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Quentin R. Youmans	Faculdade de Medicina Feinberg da Northwestern University — Pesquisador, Divisão de Cardiologia, Departamento de Medicina	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

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 uma participação significativa em uma empresa: se representar ≥5% do capital ou participação votante da entidade de negócios; ou se tiver ≥US\$ 5.000 do valor justo de mercado da entidade de negócios; ou se os fundos recebidos pela pessoa oriundos da entidade de negócios forem maiores que 5% do rendimento bruto da pessoa no ano anterior. Os relacionamentos existentes sem benefício financeiro também estão incluídos para fins de transparência. Os relacionamentos presentes nessa tabela são modestos, salvo indicação contrária. De acordo com o ACC, uma pessoa tem uma relação relevante SE: a) a relação ou interesse estiver relacionada com o mesmo assunto ou assunto similar, propriedade intelectual ou ativo, tópico ou assunto abordado no documento; b) a empresa/entidade (com quem a relação existir) fabrica um medicamento, uma classe de medicamentos ou um dispositivo abordado no documento ou um medicamento ou dispositivo concorrente ao abordado no documento; ou c) a pessoa ou um membro do seu agregado familiar tem um potencial razoável de ganho ou perda financeira, profissional ou pessoal como resultado das questões ou dos conteúdos abordados no documento.

*Relação significativa

†Sem benefício financeiro.

AANP = American Association of Nurse Practitioners; ACC = American College of Cardiology; DSMB = Comitê de Monitoramento e Segurança dos Dados; HPTC = hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; UCLA = University of California, Los Angeles.

APÊNDICE 2. INFORMAÇÕES DE REVISORES - ATUALIZAÇÃO DE 2021 DO FLUXOGRAMA DE DECISÃO DO CONSENSO DE ESPECIALISTAS DO ACC DE 2017 PARA OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: RESPOSTAS A 10 QUESTÕES FUNDAMENTAIS SOBRE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

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 no [Apêndice Suplementar 3](#).

Revisor	Representação	Vínculo empregatício
Frank V. Aguirre	Revisor oficial - Conselho Superior	Consultores cardiovasculares de Prairie - Cardiologista intervencionista
Nancy M. Albert	Revisora de conteúdo - Especialista do ACC	Cleveland Clinic - Diretora Associada de Enfermagem, Pesquisa e Inovação
Nicole Martin Bhavé	Revisora de conteúdo - Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções	University of Michigan - Professora Associada de Medicina Cardiovascular
Donald E. Casey Jr.	Revisor de conteúdo - Comitê de redação das diretrizes de insuficiência cardíaca de 2017	IPO 4 Health - Diretor
Chad Darling	Revisor de conteúdo	Faculdade de Medicina da University of Massachusetts - Professor Associado, Departamento de Medicina de Emergência
Gregory J. Dehmer	Revisor de conteúdo - Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções	Virginia Tech Carilion School of Medicine; Carilion Clinic, Cardiology e Carilion Cardiovascular Institute - Diretor Médico de Qualidade e Desfechos, Roanoke, Virgínia, EUA
James C. Fang	Revisor de conteúdo - Conselho de Insuficiência Cardíaca do ACC	Faculdade de Medicina da University of Utah - Diretor de Medicina Cardiovascular; University of Utah Health Care - Diretor da Linha de Serviços Cardiovasculares
Barbara Fletcher	Revisora de conteúdo	University of North Florida - Professora Adjunta de Medicina
Olivia N. Gilbert	Revisora oficial - Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções	Wake Forest School of Medicine - Professora Assistente, Cardiologia Avançada de Insuficiência Cardíaca e Transplante
Tyler J. Gluckman	Revisor de conteúdo - Presidente do Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções	Providence Heart Institute, Providence St. Joseph Health - Diretor médico, Centro de Análise Cardiovascular, Pesquisa e Ciência de Dados (CARDS); Hospital Johns Hopkins - Corpo Docente Adjunto, Ciccarone Center para a prevenção de doenças cardíacas
Lee R. Goldberg	Revisor de conteúdo - Especialista do ACC	Hospital da University of Pennsylvania - Vice-presidente de Medicina
Steven M. Hollenberg	Revisor de conteúdo - Comitê de redação do fluxograma de decisão do consenso de especialistas de insuficiência cardíaca de 2019	Hackensack Meridian University Hospital - Professor de Medicina
Mariell Jessup	Revisora de conteúdo - Comitê de redação das diretrizes de insuficiência cardíaca de 2017	American Heart Association - Diretora Científica
James N. Kirkpatrick	Revisor de conteúdo - Comitê de redação do fluxograma de decisão do consenso de especialistas de insuficiência cardíaca de 2019	Centro Médico da University of Washington - Professor Associado de Medicina, Divisão de Cardiologia; Diretor, Ecocardiografia
Michelle Maya Kittleson	Revisora de conteúdo - Comitê de redação das diretrizes de insuficiência cardíaca de 2020	Cedars-Sinai - Diretora, Pesquisa de Insuficiência Cardíaca; Diretor, Educação de Pós-Graduação em Insuficiência Cardíaca e Transplante; Professora de Medicina, Smidt Heart Institute
Chayakrit Krittanawong	Revisor de conteúdo - Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções	Faculdade de Medicina Baylor e The Michael E. DeBakey VA Medical Center - Médico
Phillip David Levy	Revisor de conteúdo	Wayne State University - Vice-presidente Assistente; Professor Associado de Medicina de Emergência; Diretor Associado de Pesquisa Clínica, Departamento de Medicina de Emergência
Judith A. Mackall	Revisora de conteúdo - Heart Rhythm Society	University Hospital of Cleveland, Divisão de Cardiologia - Diretora, Clínica de Dispositivos; Faculdade de Medicina da Case Western Reserve University - Professora Associada de Medicina
Gurusher S. Panj Rath	Revisor de conteúdo - Conselho de Insuficiência Cardíaca do ACC	George Washington University - Diretor, Programa de Insuficiência Cardíaca e Suporte Mecânico
Sita S. Price	Revisora de conteúdo	Elite Cardiac Care, LLC - Administradora/Diretora de Enfermagem
Lynne Warner Stevenson	Revisora de conteúdo - Comitê de redação do fluxograma de decisão do consenso de especialistas de insuficiência cardíaca de 2019	Vanderbilt University - Diretora, Programa de Cardiomiopatia e Insuficiência Cardíaca
David E. Winchester	Revisor de conteúdo - Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções	Faculdade de Medicina da University of Florida - Professor Adjunto de Medicina; Malcom Randall VAMC - Cardiologista da equipe; Diretor Assistente do Programa de Bolsas de Estudo em Cardiologia, Qualidade e Pesquisa; Codiretor, Bolsa Avançada para Exames de Imagens Cardiovasculares; Codiretor, University of Florida Health Cardiac Imaging Group

ACC = American College of Cardiology; VA = Veterans Administration; VAMC = Veterans Administration Medical Center.

APÊNDICE 3. ABREVIATURAS

ACC = *American College of Cardiology*

AHA = *American Heart Association*

BNP = peptídeo natriurético do tipo B

BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina

COVID-19 = doença do coronavírus 2019

DM2 = diabetes melito tipo 2

ECDP = *expert consensus decision pathway*/fluxograma de decisão do consenso de especialistas

FA = fibrilação atrial

FE = fração de ejeção

FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda

HFSA = *Heart Failure Society of America*

HYD/ISDN = hidralazina/dinitrato de isossorbida

IC = insuficiência cardíaca

ICf = intervalo de confiança

ICFcr = Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina

IRAN = inibidor dos receptores de angiotensina-neprilisina

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

NYHA = *New York Heart Association*

RM = regurgitação mitral

RWI = relações com a indústria

SGLT2 = cotransportador de sódio-glicose 2

SSOC = Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções

TFGe = taxa de filtração glomerular estimada

TMOD = terapia medicamentosa orientada por diretrizes

VE = ventrículo esquerdo

COMENTÁRIO EDITORIAL



É hora de “apressar-se lentamente” (*festina lente*, em latim) na modificação do tratamento da insuficiência cardíaca?

Rui Terenas Baptista*

A síndrome de insuficiência cardíaca (IC) é a maior causa de internamento por doença cardiovascular em Portugal^{1,2}, e encontra-se em franco crescimento no Brasil³ e no continente Africano⁴. As múltiplas etiologias da síndrome de IC, incluindo a hipertensão arterial ou a diabetes, ou as suas consequências no coração, como a doença arterial coronária, acompanhadas do envelhecimento da população e o seu efeito inexorável nas válvulas e no miocárdio, levam a que a carga assistencial desta síndrome vá aumentar de forma significativa nos próximos anos⁵. Além disso, formas específicas que se encontram em países lusófonos, como a doença de Chagas no Brasil, adicionam complexidade à abordagem desta síndrome⁶. Felizmente, assistimos nos últimos anos a enormes desenvolvimentos terapêuticos, que mais uma vez revolucionaram a abordagem aos doentes com IC^{7,8}. No entanto, toda esta inovação aumenta a complexidade da sua implementação no mundo real.

RESUMO DO ARTIGO⁹

Foi justamente para tornar mais fácil a translação de toda esta evidência para a prática clínica que o American College of Cardiology (ACC) publicou a atualização de 2021 do documento intitulado “2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction”. Este documento de 2017, cujo objetivo inicial, nas palavras dos autores do mesmo, era “ajudar os médicos a navegar num ambiente cada vez mais complexo na abordagem ao doente com IC”, é agora atualizado, seguindo a organização do artigo precedente, sendo evidenciadas as 10 questões fundamentais na IC, agrupadas em três eixos: (i) como implementar a terapêutica médica recomendada, (ii) como enfrentar os

desafios colocados na prática clínica, e (iii) como abordar aspetos relacionados com a complexidade crescente na terapêutica, comorbilidades e cuidados paliativos.

É no primeiro eixo que encontramos mais novidades relativamente ao documento de 2017, nomeadamente em relação ao sacubitril/valsartana e aos inibidores da SGLT2 (iSGLT2). No tocante ao sacubitril/valsartana, o surgimento de novos dados relativos à remodelagem inversa, à qualidade de vida e à introdução intrahospitalar em doentes naïve levaram à recomendação de que o sacubitril/valsartana é o modulador do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) preferido na abordagem ao doente com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), enquanto que os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou os antagonistas do recetor da angiotensina 2 (ARA2) devem ser reservados para doentes que não podem tomar ou suportar os custos associados ao sacubitril/valsartana. Já relativamente aos iSGLT2, e tendo em consideração os resultados dos estudos DAPA-HF e EMPEROR-REDUCED10, é feita uma nova recomendação para a sua introdução nos doentes que validam os critérios de função renal, semelhante à que já era feita para os antagonistas dos receptores mineralocorticóides, salientando o seu papel fundamental no doente com ICFER. Tendo em consideração o número de fármacos recomendados atualmente, os autores salientam a relevância das visitas quinzenais durante os primeiros 3 a 6 meses para titulações sucessivas, bem como a importância da identificação dos doentes que necessitam de referenciação para um centro de insuficiência cardíaca avançada, através do muito bem conseguido acrónimo I-NEED-HELP.

No segundo eixo é profundamente desenvolvida a temática da implementação. São bem conhecidas as dificuldades sentidas na implementação de todas estas

* MD; PhD; Diretor do Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga; Professor Auxiliar Convidado de Patologia Torácica e Vascular e Investigador do iCBR, da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

inovações terapêuticas na prática clínica diária, recentemente evidenciadas pelo registo CHAMP-HF¹¹. Deste modo, este documento discute vários aspetos relacionados com este tema: na referenciação dos doentes com IC; na coordenação de cuidados e na criação das equipas de IC; no desenvolvimento de técnicas para melhorar a adesão terapêutica; na abordagem a coortes de doentes específicas; e na gestão dos custos com a medicação. Para cada um destes temas, é feita uma discussão aprofundada dos mesmos, apresentado soluções práticas para os mesmos.

Finalmente, no terceiro eixo é feita uma reflexão sobre a gestão da complexidade crescente que a abordagem contemporânea ao doente com IC exige. Neste sentido, são apresentadas 12 estratégias pragmáticas para facilitar a vida a doentes e prestadores de cuidados de saúde, desde o início imediato da terapêutica médica otimizada, à importância da avaliação cuidadosa da congestão, à relevância da titulação das doses máxima toleradas e à priorização dos fármacos com maior benefício prognóstico, entre muitas outras.

IMPLICAÇÕES PARA O MUNDO LUSÓFONO

Na área geográfica da lusofonia, a síndrome de IC segue dois padrões epidemiológicos distintos, um mais associado à doença coronária e hipertensiva em Portugal e no Brasil (neste último, não descurando a Doença de Chagas) e outro mais associado à doença hipertensiva e valvular na África subsariana. A capacitação dos

médicos que trabalham nos cuidados de saúde primários para diagnosticar e tratar o doente com IC é, portanto, fundamental, tendo em consideração a enorme prevalência da síndrome na comunidade. Infelizmente, muitos dos tratamentos para a síndrome de IC têm custos que podem não ser compatíveis com alguns dos sistemas de saúde dos países lusófonos, e como o próprio documento em discussão neste editorial refere, poderão ter que ser feitas escolhas maximizando os benefícios, se não for possível adquirir todos os fármacos recomendados. Mais uma vez, a implementação de redes de referenciação e protocolos multilaterais podem facilitar o acesso dos doentes a intervenções terapêuticas não disponíveis nos seus países de origem.

CONCLUSÕES

A síndrome de IC tornou-se um problema muito significativo de saúde pública e espera-se o seu agravamento nas próximas décadas. Apesar dos extraordinários avanços terapêuticos dos últimos anos, continuamos a assistir a uma muito lenta implementação das estratégias já disponíveis e com impacto comprovado a nível prognóstico e sintomático. Este documento tenta, de forma muito pragmática e a meu ver, muito eficaz, ser um roteiro para o médico que acompanha o doente com IC nas várias dimensões da sua abordagem, ultrapassando em larga escala as recomendações terapêuticas que naturalmente também inclui.

REFERÊNCIAS

1. Marques-Alves, P. et al. Real-world analysis of acute decompensated heart failure outcomes in Portugal. *ESC Hear. Fail.* (2020). doi:10.1002/ehf2.12599
2. Moita, B., Marques, A. P., Camacho, A. M., Neves, P. L. & Santana, R. One-year rehospitalisations for congestive heart failure in Portuguese NHS hospitals: a multilevel approach on patterns of use and contributing factors. doi:10.1136/bmjopen-2019-031346
3. Fernandes, A. D. F. et al. A 10-year trend analysis of heart failure in the less developed Brazil. *Arq. Bras. Cardiol.* 114, 222-231 (2020).
4. Morais, H. Insuficiência Cardíaca em África: Aspectos Epidemiológicos, Etiológicos, Clínicos e de Tratamento. *An. do Hosp. Mil. Princ. Super.* 2, 159-163 (2009).
5. Fonseca, C., Brás, D., Araújo, I. & Ceia, F. Heart failure in numbers: Estimates for the 21st century in Portugal. *Rev. Port. Cardiol.* 37, 97-104 (2018).
6. Issa, V. S. et al. The course of patients with Chagas heart disease during episodes of decompensated heart failure. *ESC Hear. Fail.* 8, 1460-1471 (2021).
7. Ferrari, R. et al. ARNIs: balancing "the good and the bad" of neuroendocrine response to HF. *Clin. Res. Cardiol.* (2019). doi:10.1007/s00392-019-01547-2
8. Bocchi, E. A. et al. Emerging topics in heart failure: Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (sglt2i) in hf. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 116, 355-358 (2021).
9. Writing Committee, Maddox TM, Januzzi et al..2021 Update to the 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 Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:772-810
10. Silva-Cardoso, J. et al. Cardiorenal protection with SGLT2: Lessons from the cardiovascular outcome trials. *Journal of Diabetes* 12, 279-293 (2020).
11. Greene, S. J. et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 72, 351-366 (2018).

ARTIGO ORIGINAL

Transição do dispositivo de assistência circulatória mecânica temporário para o de longa duração



Diyar Saeed, MD,^{a,b} Evgenij Potapov, MD,^{c,d} Antonio Loforte, MD,^e Michiel Morshuis, MD,^f David Schibilsky, MD,^g Daniel Zimpfer, MD,^h Julia Riebandt, MD,^h Federico Pappalardo, MD,ⁱ Matteo Attisani, MD,^j Mauro Rinaldi, MD,^j Assad Haneya, MD,^k Faiz Ramjankhan, MD,^l Dirk W. Donker, MD,^l Ulrich P. Jorde, MD,^m Julia Stein, MSC,^c Dmytro Tsyganenko, MD,^c Khalil Jawad, MD,^a Radi Wieloch, MD,^b Rafael Ayala, MD,^g Jochen Cremer, MD,^k Michael A. Borger, MD, PHD,^a Artur Lichtenberg, MD,^b Jan Gummert, MD,^f em nome do *Durable MCS after ECLS Study Group*

RESUMO

CONTEXTO A decisão de implantar dispositivos de assistência circulatória mecânica (DACMs) de longa duração em pacientes que recebem suporte de vida extracorpóreo (*extracorporeal life support*, ECLS) é um desafio devido aos desfechos desfavoráveis esperados nesses pacientes.

OBJETIVOS O objetivo deste estudo foi identificar preditores de desfechos que possam futuramente facilitar a seleção de pacientes e a tomada de decisão.

MÉTODOS O registro *Durable MCS after ECLS* (DACM de Longa Duração após ECLS) é um estudo retrospectivo multicêntrico que coletou dados de pacientes consecutivos submetidos a implante de DACM após o uso de ECLS entre janeiro de 2010 e agosto de 2018 em 11 centros europeus de grande porte. Foram coletados diversos parâmetros perioperatórios. O desfecho primário foi sobrevida em 1 ano após o implante de DACM de longa duração.

RESULTADOS Nesse período, foi implantado um total de 531 DACMs de longa duração após o uso de ECLS. A idade média dos pacientes foi de 53 ± 12 anos. A canulação do ECLS foi periférica em 87% dos pacientes, e 33% apresentavam histórico de reanimação cardiopulmonar prévia ao implante de ECLS. As taxas de sobrevida atuarial em 30 dias, 1 ano e 3 anos foram de 77%, 53% e 43%, respectivamente. Foram observados os seguintes preditores para o desfecho de 1 ano: idade, sexo feminino, valor de lactato, escore *Model of End-Stage Liver Disease XI*, histórico de fibrilação atrial, reoperação e índice de massa corporal $>30 \text{ kg/m}^2$. Com base nesses dados, foram desenvolvidos um escore de risco e um aplicativo para estimar a mortalidade em 1 ano.

CONCLUSÕES O desfecho em pacientes que receberam DACM de longa duração após o uso de ECLS permanece limitado. No entanto, os fatores pré-operatórios talvez permitam diferenciar os pacientes com benefício de sobrevida significativo daqueles sem. (J Am Coll Cardiol 2020;76:2956-64) © 2020 The American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier. Todos os direitos reservados.



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

^aDepartamento de Cirurgia Cardíaca, Leipzig Heart Center, Leipzig, Alemanha; ^bDepartamento de Cirurgia Cardíaca, Duesseldorf University Hospital, Duesseldorf, Alemanha; ^cDepartamento de Cirurgia Cardíaca, German Heart Center Berlin, Berlin, Alemanha; ^dDZHK (Centro Alemão de Pesquisa Cardiovascular), Partner Site, Berlin, Alemanha; ^eDepartamento de Cirurgia Cardíaca, Bologna University, Bolonha, Itália; ^fDepartamento de Cirurgia Torácica e Cardiovascular, Heart and Diabetes Center NRW, Bad Oeynhausen, Alemanha; ^gDepartamento de Cirurgia Cardíaca e Cardiovascular, Freiburg University, Freiburg, Alemanha; ^hDepartamento de Cirurgia Cardíaca, Medical University Vienna, Viena, Áustria; ⁱPrograma de Insuficiência Cardíaca Avançada e Suporte Circulatório Mecânico, San Raffaele Hospital, Vita Salute University, Milão, Itália; ^jDepartamento de Cirurgia Cardíaca, University of Turin, Turim, Itália; ^kDepartamento de Cirurgia Cardíaca, University Hospital Schleswig Holstein, Campus Kiel, Quil, Alemanha; ^lDepartamento de Cirurgia Cardiorrástica, University Medical Center Utrecht, Utreque, Países Baixos; e ^mDepartamento de Medicina, Montefiore Medical Center, Bronx, Nova Iorque, EUA. Apresentado no encontro do 39º aniversário da *International Society for Heart and Lung Transplantation*, Orlando, Flórida, de 3 a 6 de abril de 2019.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 30 de setembro de 2020; aceito em 13 de outubro de 2020.

Os dispositivos de assistência circulatória mecânica (DACM) têm evoluído de forma notável nos últimos anos. Em especial, o uso do suporte de vida extracorpóreo (*extracorporeal life support*, ECLS) se tornou uma opção de terapia amplamente aceita para pacientes em choque cardiogênico (1). O uso do ECLS para reanimação imediata e estabilização do paciente, com o potencial de recuperação da função dos órgãos-alvo, é uma estratégia eficaz para melhorar a sobrevivência dessa população extremamente doente. O ECLS possibilita o implante de DACM em pacientes que inicialmente não eram candidatos a DACMs de longa duração. O implante de DACM de longa duração é inevitável em pacientes selecionados que não apresentam recuperação adequada da função ventricular com o uso do ECLS.

Uma vez decidido prosseguir com o DACM de longa duração, o momento apropriado para o implante e a seleção de pacientes são desafiadores. Algumas instituições recomendam que, em pacientes em uso de ECLS, o implante de DACM de longa duração seja realizado após a recuperação total da função dos órgãos-alvo, especialmente da função renal (2). Maxherra et al. (3) relataram, em um estudo menor, a importância do escore *Model of End-Stage Liver Disease* (MELD, ou Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal) na seleção dos pacientes. No entanto, quando o paciente está em uso de ECLS, não há consenso quanto aos critérios de seleção de candidatos e ao momento apropriado para a realização do implante de DACM. Uma das principais limitações dos trabalhos anteriores é que a maioria dos dados foi obtida a partir de pequenas séries de casos em estudos unicêntricos. O principal objetivo do presente estudo multicêntrico de grande porte é avaliar os preditores de desfechos em pacientes que necessitam de DACM de longa duração após o implante de ECLS. Além disso, objetivou-se destacar as morbidades pós-operatórias dessa população de pacientes extremamente doentes. A hipótese é que a identificação de preditores de desfecho pode facilitar a futura tomada de decisão sobre a seleção apropriada de pacientes, evitando o uso desnecessário de recursos.

MÉTODOS

POPULAÇÃO DE PACIENTES. O registro *Durable MCS after ECLS* (DACM de Longa Duração após ECLS) é um estudo retrospectivo multicêntrico que coletou dados de pacientes consecutivos submetidos a implante de DACM após o uso de ECLS entre janeiro de 2010 e agosto de 2018 em 11 centros europeus de grande porte ([Lista Suplementar de Centros Participantes](#)). Foram incluídos todos os pacientes diretamente submetidos a implante de DACM de longa duração após o uso de ECLS. O principal objetivo após o implante de ECLS era retirar o paciente do suporte mecânico. Os pacientes que não atendiam aos

critérios de desmame foram considerados para receber o implante de DACM de longa duração após avaliação neurológica adequada. Todos os centros descartaram, principalmente através de tomografia computadorizada, a presença de déficit neurológico grave antes da implementação da terapia de DACM de longa duração, uma vez que quase todos os pacientes estavam previamente em uso de suporte ventilatório. No entanto, não havia um protocolo específico para determinar quando e como proceder com a terapia de DACM de longa duração, e a seleção de candidatos ficou à critério de cada centro.

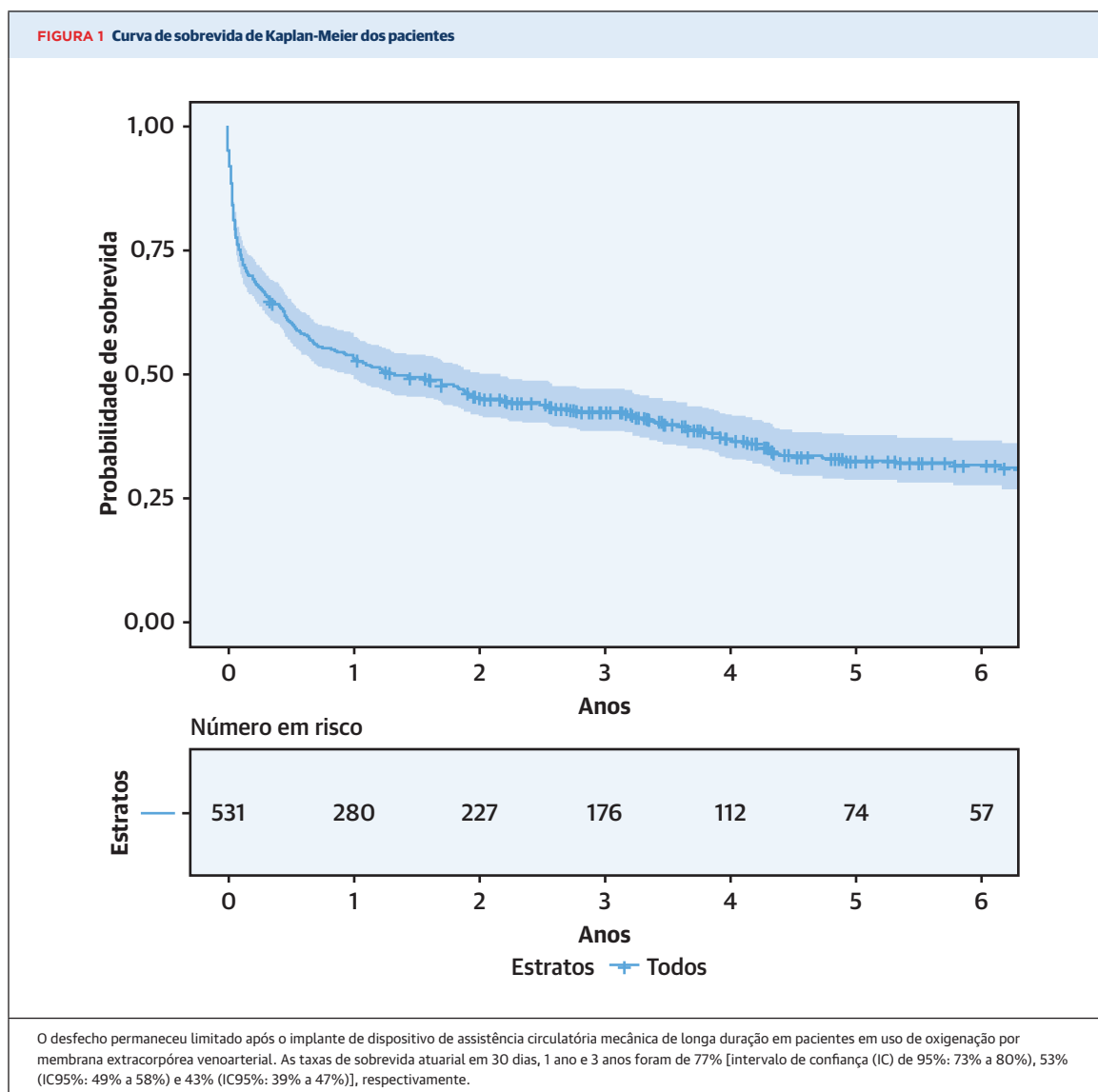
Foram considerados todos os dados pré, intra e pós-operatórios. Todas as características pré-implante (antes da DACM de longa duração) dos pacientes foram coletadas no dia do implante, incluindo testes de função renal e hepática, hemogramas completos e parâmetros de gasometria arterial. Os escores MELD e MELD-XI foram calculados para cada paciente e incluídos na análise (3).

O desfecho primário do estudo foi sobrevivência em 1 ano após o implante de DACM de longa duração. Foram utilizadas as definições do *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (Registro Interagencial para Suporte Circulatório por Assistência Mecânica) para as complicações pós-operatórias, exceto para a insuficiência ventricular direita, que foi considerada apenas em caso de necessidade de suporte mecânico para o ventrículo direito. O protocolo do estudo foi aprovado pelos Conselhos de Ética em Pesquisa em Saúde locais.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. As variáveis contínuas são apresentadas como média $\pm$ DP ou mediana (intervalo), conforme apropriado. Para os dados binários, são fornecidas as frequências absolutas e relativas. Foram calculadas as estimativas de Kaplan-Meier com intervalos de confiança (IC) de 95% para descrever a sobrevivência geral, sendo utilizada a data do implante de DACM como ponto de partida. Foi realizada análise de regressão logística univariável das variáveis explicativas para prever o desfecho de 1 ano de todos os pacientes com seguimento de 1 ano completo ($n = 529$). Foi aplicada uma imputação múltipla de 5 vezes para resolver os valores ausentes nos fatores de risco. Para a seleção de variáveis, foram utilizadas 200 amostras *bootstrap* com uma seleção de variáveis por *step-down* em cada reamostragem e com a regra de interrupção baseada em um nível alfa de 0,5. Foram consideradas diferentes transformações paramétricas para modelar o efeito das covariáveis contínuas. Como medida de desempenho preditivo, o índice de concordância (índice C) foi calculado e corrigido de

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AVC	= acidente vascular cerebral
BIA	= balão intra-aórtico
DACM	= dispositivo de assistência circulatória mecânica
DAV	= dispositivo de assistência ventricular
DAVD	= dispositivo de assistência ventricular direita
ECLS	= <i>extracorporeal life support</i> /suporte de vida extracorpóreo
EPPA	= eventos por paciente-ano
GB	= glóbulos brancos
IMC	= índice de massa corporal
IVD	= insuficiência ventricular direita
MELD	= <i>Model of End-Stage Liver Disease</i> /Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal
MELD-XI	= <i>Model of End-Stage Liver Disease XI</i> /Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal XI
TAH	= <i>total artificial heart</i> /coração totalmente artificial
VD	= ventrículo direito



superotimismo em 1.000 amostras *bootstrap* (4). Para avaliar a calibração, são fornecidos o escore de Brier e a diferença absoluta máxima entre as probabilidades preditas e calibradas (Emax). É fornecida uma fórmula para prever escores de risco individuais com os coeficientes do modelo de regressão logística multivariável final. Os cálculos estatísticos foram realizados com o *software* R, versão 3.5.2 (R Core Team 2018, R: *A Language and Environment for Statistical Computing*, R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria).

RESULTADOS

Foram implantados, no total, 531 DACMs de longa duração após o uso de ECLS entre janeiro de 2010 e agosto de 2018. A idade média dos pacientes foi de $53 \pm$

12 anos, e 433 (82%) eram do sexo masculino. O índice de massa corporal (IMC) médio foi de 27 ± 6 kg/m². Foi identificada a presença de diabetes melito, histórico de fibrilação atrial (FA) e doença vascular periférica em 122 (23%), 146 (29%) e 30 (6%) pacientes, respectivamente. A cardiomiopatia isquêmica foi a principal causa de choque cardiogênico em 300 pacientes (57%). Um total de 100 pacientes (25%) apresentava histórico de cirurgia cardíaca prévia no momento do implante de DACM de longa duração. A canulação do ECLS foi periférica em 462 (87%) pacientes, e 173 (33%) apresentavam histórico de reanimação cardiopulmonar prévia ao tratamento com ECLS. Antes do implante de DACM de longa duração, 166 (32%) pacientes em uso de ECLS foram submetidos a hemodiálise devido a insuficiência renal aguda. Em 130 (25%) participantes,

um balão intra-aórtico (BIA) foi implantado antes ou depois do tratamento com ECLS. A duração mediana do ECLS antes do implante de DACM de longa duração foi de 5 dias [intervalo interquartil (IIQ): 2 a 8 dias]. Em 324 pacientes (61%), foi utilizado um dispositivo de circulação extracorpórea durante o implante de DACM de longa duração. O restante dos pacientes foi operado apenas com uso do ECLS. Em 42 (8%) pacientes, uma técnica de implante menos invasiva foi utilizada para o dispositivo de assistência ventricular (DAV).

Os tipos de DAV implantados incluíram 372 HeartWare HVAD (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, EUA), um HeartWare BiVAD (Medtronic), 81 HeartMate II (Abbott, Abbott Park, Illinois, EUA), 44 HeartMate III (Abbott), 19 CardioWest TAH (Syncardia, Tucson, Arizona, EUA), seis BerlinHeart Incor (Berlin Heart GmbH, Berlim, Alemanha), quatro Thoratec PVAD (Abbott), três Berlin Heart Excor (BerlinHeart) e dois DeBakey VAD (MicroMed Technology, Inc., Houston, Texas, EUA).

A insuficiência ventricular direita (IVD) pós-operatória foi uma das complicações mais frequentes após o implante de DACM de longa duração. Um total de 225 (42%) pacientes desenvolveu IVD pós-operatória, necessitando de suporte ventricular direito (VD). O ECLS foi mantido como suporte VD em 25 pacientes, enquanto 193 pacientes foram submetidos ao implante de DAV direita (DAVD) temporário e sete, ao de DAVD de longa duração (um HeartWare, quatro Thoratec BiVAD e dois BerlinHeart Excor). O coração totalmente artificial (*total artificial heart*, TAH) denominado CardioWest, da Syncardia, foi utilizado em 19 pacientes. Com a inclusão dos pacientes com CardioWest TAH, 46% dos pacientes necessitaram de algum tipo de suporte VD mecânico (Figura Suplementar 1).

Outras complicações pós-operatórias incluíram insuficiência respiratória (48%), insuficiência renal com necessidade de diálise (61%), insuficiência hepática (25%) e reintervenção por sangramento (36%). Além disso, a taxa de ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC) pós-operatório foi de 0,13 eventos por paciente-ano (EPPA), seguida por sangramento gastrointestinal (0,08 EPPA), infecção pelo cabo de saída do dispositivo (0,10 EPPA) e trombose de bomba (0,05 EPPA). A insuficiência de múltiplos órgãos foi a principal causa de morte durante o período pós-operatório inicial, seguida de septicemia e AVC.

Apenas uma minoria dos pacientes passou por desmame e explantação do DAV esquerda durante o período de seguimento (n = 26, 5%) após a recuperação da função ventricular esquerda. Enquanto isso, 114 pacientes (21%) foram submetidos a transplante cardíaco durante o período de seguimento. As taxas de sobrevida atuarial em 30 dias, 1 ano e 3 anos foram de 77% (IC95%: 73% a 80%), 53% (IC95%: 49% a 58%) e 43%

TABELA 1 Características dos pacientes, incluindo análise de gasometria arterial e parâmetros renais, hepáticos e inflamatórios, além das doses de catecolamina no dia da cirurgia de DACM de longa duração em sobreviventes e não sobreviventes em 1 ano

	Sobreviventes em 1 ano (n = 284)	Não sobreviventes (n = 245)	Valor de p
Características demográficas			
Idade, anos	51 ± 12	55 ± 11	<0,001
Sexo feminino	45 (16)	53 (22)	0,110
IMC	26 ± 5	28 ± 6	<0,001
Diagnóstico (CMI)	149 (53)	143 (58)	0,203
Fibrilação atrial	68 (26)	81 (34)	0,048
Diabetes melito	55 (22)	67 (28)	0,101
Doença vascular periférica	15 (6)	15 (6)	0,977
Reoperação	60 (21)	7129	0,047
RCP antes do ECLS	90 (32)	82 (34)	0,728
ECLS de canulação central	31 (11)	38 (16)	0,151
Duração do ECLS, dias	5 (3 a 8)	5 (2 a 9)	0,444
Diálise em uso de ECLS	71 (26)	95 (39)	0,001
BIA + ECLS	69 (24)	60 (25)	1,000
Parâmetros laboratoriais			
Creatinina, mg/dL	1,10 (0,81 a 1,62)	1,40 (0,83 a 2,0)	0,007
Nitrogênio ureico sanguíneo, mg/dL	53 (30 a 80)	68 (41 a 100)	<0,001
AST, U/L	85 (45 a 196)	111 (56 a 342)	0,002
ALT, U/L	70 (32 a 210)	67 (26 a 252)	0,860
Bilirrubina sérica, mg/dL	1,6 (0,9 a 2,8)	2,0 (1,2 a 4,9)	<0,001
RNI	1,3 (1,1 a 1,5)	1,3 (1,2 a 1,6)	0,178
Escore MELD	16 (10 a 23)	22 (14 a 27)	<0,001
Escore MELD-XI	16 (11 a 26)	25 (15 a 30)	<0,001
Valor de Hb, mg/dL	9,5 (8,7 a 10)	9,6 (9 a 10)	0,322
Contagem de GB, 10 ³ /μL	11 (9 a 15)	12 (9 a 16)	0,019
Contagem de plaquetas, 10 ³ /μL	91 (60 a 131)	79 (56 a 115)	0,036
CRP, mg/dL	13 (7 a 24)	16 (9 a 27)	0,011
Valor de lactato, mg/dL	1,0 (0,7 a 1,6)	1,2 (0,8 a 1,8)	0,004
Valor de pH	7,41 (7,33 a 7,47)	7,40 (7,31 a 7,45)	0,044
EB, mmol/L	1,5 (-1,5 a 4,4)	0,8 (-2,7 a 3,6)	0,023
Uso de catecolamina			
Noradrenalina	98 (45)	105 (62)	0,001
Epinefrina	83 (37)	94 (55)	0,001
Milrinona	43 (19)	33 (19)	1,000

Os valores são expressos como média ± DP, n (%) ou mediana (intervalo interquartil).

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; BIA = balão intra-aórtico; CMI = cardiomiopatia isquêmica; CRP = proteína C-reativa; EB = excesso de base; ECLS = suporte de vida extracorpóreo; GB = glóbulos brancos; Hb = hemoglobina; ICM = índice de massa corporal; MELD = *Model of End-Stage Liver Disease*; RCP = reanimação cardiopulmonar; RNI = razão normalizada internacional; DACM = dispositivo de assistência circulatória mecânica.

(IC95%: 39% a 47%), respectivamente. A mediana de seguimento foi de 1,27 anos (IIQ: 0,09 a 3,66 anos), com um total de 1.198 pacientes-ano. A Figura 1 apresenta a curva de sobrevida de Kaplan-Meier dos pacientes.

Dados sobre o seguimento de 1 ano de dois dos 531 pacientes não estavam disponíveis; dessa forma, os pacientes foram excluídos do restante da análise. A Tabela 1 mostra as características basais no dia da cirurgia de DACM de longa duração em não sobreviventes e naqueles que sobreviveram ao primeiro ano, seja com o dispositivo, após transplante cardíaco ou após explantação do dispositivo. Durante o primeiro ano, 46 pacientes foram submetidos a transplante cardíaco. Desses, nove morreram antes de completar 1 ano com o implante de DACM. Além disso, foi realizada explantação do dispositivo em 12 pacientes durante o primeiro ano, dos quais nenhum

TABELA 2 Resultados das análises multivariável e univariável

	OR	IC95%	Valor de P
Características dos pacientes			
Idade, anos	1,029	1,0129-1,045	<0,001
Sexo feminino	1,466	0,944-2,277	0,089
IMC	1,080	1,045-1,117	<0,001
IMC >30 kg/m ²	2,10	1,38-3,183	<0,001
Diagnóstico (CMI)	1,27	0,900-1,793	0,174
Fibrilação atrial	1,481	1,015-2,161	0,0418
Diabetes melito	1,427	0,949-2,147	0,124
Doença vascular periférica	1,155	0,558-2,39	0,698
Reoperação	1,523	1,025-2,265	0,0375
RCP antes do ECLS	1,096	0,761-1,58	0,621
ECLS de canulação periférica	1,498	0,901-2,492	0,119
Duração do ECLS, mediana (IIQ), dias	1,02	(0,995-1,043)	0,126
Diálise em uso de ECLS	1,875	1,291-2,723	<0,001
BIA + ECLS	1,016	0,682-1,51	0,937
Parâmetros laboratoriais			
Creatinina, mg/dL	1,254	1,059-1,486	0,009
Nitrogênio ureico sanguíneo, mg/dL	1,01	1,00-1,01	0,011
AST, U/L	1,253	1,098-1,43	<0,001
ALT, U/L	1,03	0,919-1,16	0,578
Bilirrubina sérica, mg/dL	1,638	1,337-2,008	<0,001
RNI	1,484	1,086-2,027	0,013
Escore MELD	1,068	1,044-1,092	<0,001
Escore MELD-XI	1,060	1,038-1,081	<0,001
Valor de Hb, mg/dL	1,066	0,957-1,19	0,246
Contagem de GB, 10 ³ /μL	1,738	1,133-2,666	0,011
Contagem de plaquetas, 10 ³ /μL	0,997	0,994-1,00	0,025
CRP, mg/dL	1,164	1,004-1,349	0,044
Valor de lactato, mg/dL	1,552	1,187-2,03	0,001
Valor do pH	1,000	0,997-1,00	0,861
EB, mmol/L	0,943	0,905-0,982	0,004
Uso de catecolamina			
Noradrenalina	1,923	1,298-2,848	0,001
Epinefrina	2,123	1,435-3,139	<0,001
Milrinona	0,995	0,590-1,68	0,984
Resultados da análise multivariável			
Idade, anos	1,030	1,013-1,048	0,007
Sexo feminino	2,102	1,286-3,437	0,003
IMC >30 kg/m ²	2,056	1,319-3,206	0,002
Reoperação	1,907	1,236-2,942	0,007
Valor de lactato	1,478	1,108-1,970	0,001
Escore MELD-XI	1,057	1,033-1,080	<0,0001
Fibrilação atrial	1,312	0,850-2,026	0,2138

IC = intervalo de confiança; OR = odds ratio; demais abreviaturas conforme a Tabela 1.

morreu no primeiro ano. Um total de sete parâmetros foram preditores substanciais de mortalidade em 1 ano. Os resultados das análises multivariável e univariável são apresentados na Tabela 2. O escore de risco individual pode ser calculado com a seguinte equação:

Preditor linear = $0,030 \times \text{idade} + 0,743 \times (\text{sexo: 1 para feminino, 0 para masculino}) + 0,72 \times (\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2: 1 \text{ para IMC} > 30 \text{ kg/m}^2 \text{ e } 0 \text{ para outros valores}) + 0,645 \times (\text{cirurgia cardíaca prévia: 1 para sim, 0 para não}) + 0,391 \times \log(\text{valor de lactato}) + 0,055 \times \text{escore MELD XI} + 0,271 \times (\text{FA: 1 para sim, 0 para não}) - 3,445$.

Probabilidade de mortalidade em 1 ano = $1/(1 + \exp[-0,030 \times \text{idade} - 0,743 \times \text{sexo feminino} - 0,72 \times (\text{IMC}$

$> 30 \text{ kg/m}^2) - 0,645 \times \text{cirurgia cardíaca prévia} - 0,391 \times \log(\text{valor de lactato}) - 0,055 \times \text{escore MELD-XI} - 0,271 \times (\text{FA}) + 3,445])$.

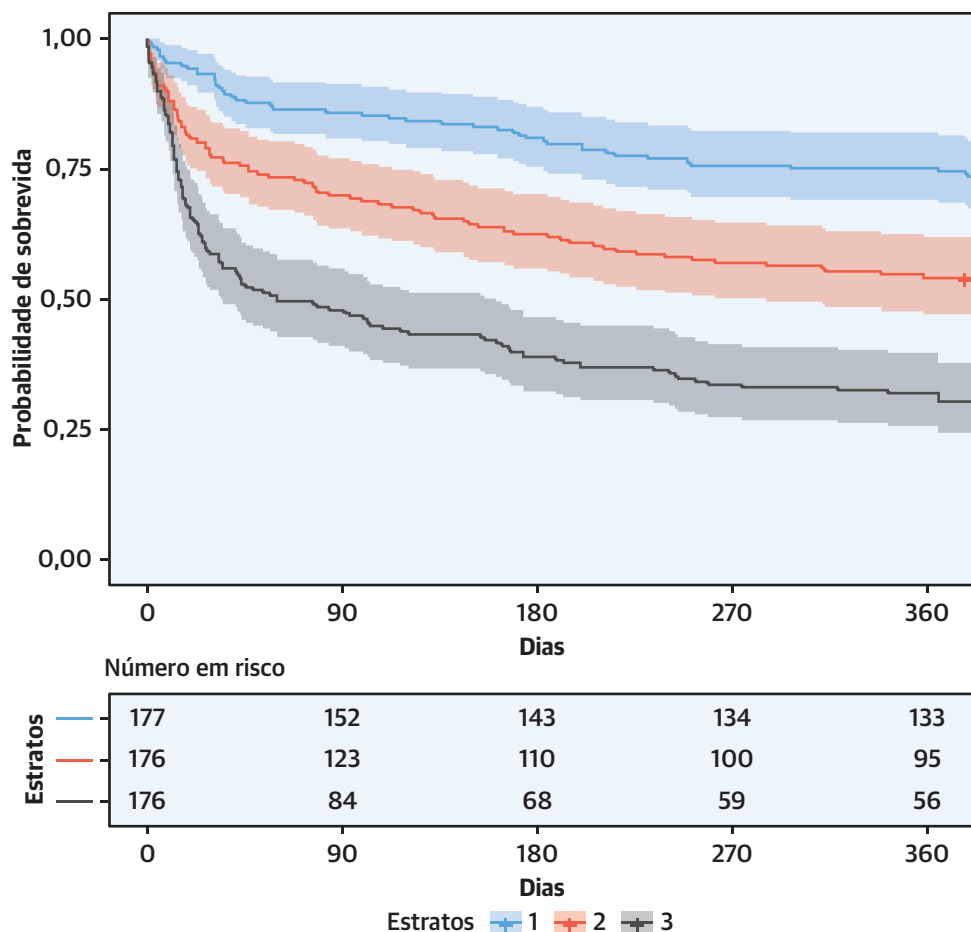
É importante ressaltar que o histórico de FA não foi um parâmetro significativo na análise multivariável, mas foi necessário para obter o melhor modelo preditivo na calculadora de risco. O modelo preditivo demonstrou ajuste adequado (razão de verossimilhança do qui-quadrado de 79,5; sete graus de liberdade; $p < 0,001$) e boa capacidade discriminatória, com um índice C de 0,72. Com 1.000 réplicas de *bootstrap*, o otimismo estimado é de 0,038, resultando em um índice C corrigido para otimismo de 0,71. Um escore de Brier de 0,214 e uma Emax de 0,0024 revelam boa calibração do modelo (Figura Suplementar 2). A Figura 2 apresenta a probabilidade de sobrevida dividida em três grupos de acordo com os escores calculados.

DISCUSSÃO

Embora os implantes de ECLS sejam cada vez mais realizados em pacientes em choque cardiogênico por vários motivos (5,6), não é observado um aumento simultâneo no número de implantes de DACMs após o ECLS (7). Muitos centros ainda hesitam em implantar o DACM de longa duração nesses pacientes. Esse fato pode ser explicado pela falta de critérios confiáveis para a seleção de candidatos ideais para a terapia de DACM de longa duração que estejam em uso de ECLS. Neste estudo multicêntrico, foram identificados diversos preditores de mortalidade em 1 ano na população de pacientes estudada, incluindo idade, sexo feminino, valor de lactato, escore MELD-XI elevado, histórico de FA, histórico de cirurgia cardíaca prévia e IMC >30 kg/m². Com base nesses dados, foi desenvolvida uma fórmula para estimar o desfecho de 1 ano após o implante de DACM de longa duração, facilitando a futura seleção de candidatos (Ilustração Central). Além disso, foi desenvolvido um aplicativo (*Durable MCS after ECLS*) para auxiliar na estimativa de sobrevida, que pode ser baixado pela Apple Store ou Google Play.

O implante de dispositivo de longa duração e/ou o transplante cardíaco são as únicas opções para pacientes viáveis, mas que não apresentam recuperação adequada da função ventricular com o ECLS. Embora o novo sistema de alocação dos Estados Unidos atualmente priorize pacientes em uso de ECLS, os desfechos após o transplante cardíaco em uso de ECLS permanecem desfavoráveis (8,9). Embora, em um primeiro momento, salve a vida de pacientes que estão em choque, o uso da terapia de ECLS a longo prazo está associado a muitas complicações (10). Além disso, com a escassez de órgãos e o consequente aumento do tempo de espera para transplante

FIGURA 2 Probabilidade de sobrevida baseada no preditor linear calculado



Para mostrar a previsibilidade da calculadora de risco, os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com o escore calculado (-0,57, -0,57 a 0,21 e >0,21). A figura mostra as diferenças de desfechos entre os grupos. Pacientes com um preditor linear de >0,21 apresentaram pior sobrevida.

cardíaco na Europa, a realização de transplante em tempo oportuno não é uma opção de tratamento realista. Portanto, pelo menos na Europa, a terapia de DACM de longa duração é a única opção de tratamento vital para esses pacientes.

O objetivo deste estudo multicêntrico foi determinar o “caminho sem volta” desses pacientes. Um dos principais achados foi que a sobrevida geral, conforme o esperado, é bastante limitada nessa população de pacientes e não é comparável aos desfechos encontrados nos candidatos a DACM “clássicos”. As taxas de sobrevida em 30 dias e 1 ano foram de apenas 77% e 53%, respectivamente, as mais baixas já relatadas para qualquer tipo de terapia de suporte circulatório de longa duração contemporâneo. Uma metanálise recente sobre a duração e o desfecho clínico de DACMs de curto prazo (BIA, TandemHeart, Impella e ECLS) como uma ponte para o suporte cardíaco de longo prazo revelou

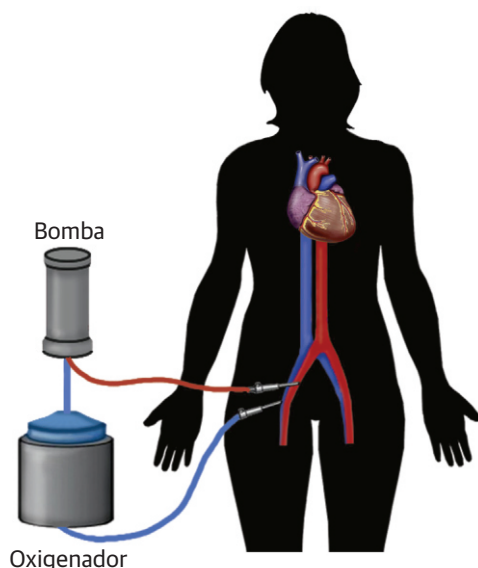
uma taxa de sobrevida à alta hospitalar de 66% (58% a 74%) em pacientes em uso de ECLS (11). Nesse estudo, apenas uma minoria dos pacientes tratados com ECLS recebeu implante de DACM de longa duração. Shah et al. (12) relataram o desfecho de um estudo multicêntrico que investigou o implante de DACM de longa duração em pacientes com suporte circulatório transitório. A maioria dos pacientes foi tratada com BIA (41%), os quais apresentam um perfil de risco completamente diferente daqueles que necessitam de ECLS. Nenhum preditor de desfecho foi analisado nesse estudo.

Vários preditores de sobrevida foram identificados no presente estudo, em especial o escore MELD-XI, que pode auxiliar o médico na decisão sobre realizar o implante de DACM de longa duração em qualquer paciente em uso atual de ECLS. O escore MELD é uma calculadora clínica validada para avaliar a mortalidade em pacientes com cirrose hepática (13). O escore MELD

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Fatores preditores de desfecho em 1 ano em pacientes com necessidade de dispositivo de assistência circulatória mecânica de longa duração após o uso de suporte de vida extracorpóreo

Transição do ECLS ao DACM de longa duração

Preditores de mortalidade



Aplicativo da calculadora *Durable MCS after ECLS*

- Idade
- IMC >30 kg/m
- Escore MELD-XI
- Sexo feminino
- Valor de lactato
- Fibrilação atrial
- Histórico de cirurgia cardíaca prévia

Saeed, D. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2956-64.

Foram observados os seguintes preditores de desfecho em 1 ano em pacientes com necessidade de dispositivo de assistência circulatória mecânica (DACM) de longa duração após o uso de suporte de vida extracorpóreo (ECLS): idade, sexo feminino, valor de lactato, escore *Model for End-Stage Liver Disease XI*, histórico de fibrilação atrial, reoperação e índice de massa corporal >30 kg/m². Com base nesses dados, foi desenvolvido um escore de risco para estimar a mortalidade em 1 ano.

reflete a função do órgão-alvo, em especial as funções renal e hepática. Nos últimos anos, vários estudos se concentraram na importância do escore MELD para pacientes com insuficiência cardíaca em estágio terminal (14-17). No estudo de Maxhera et al. (3), o escore MELD permaneceu sendo o fator mais importante na análise discriminante para predição de desfecho em pacientes em uso de ECLS que foram posteriormente submetidos a implante de DAV de longa duração. Também foi realizada uma modificação do escore MELD com a exclusão da razão normalizada internacional (escore MELD-XI), sendo similar ao escore MELD em relação à acurácia na previsão de mortalidade em pacientes com cirrose hepática (18). A utilidade do escore MELD-XI também foi demonstrada em pacientes que receberam transplante cardíaco após o uso de ECLS (9). Em um estudo conduzido por Fukuhara et al. (9), pacientes em ECLS com um escore MELD-XI alto (>17) apresentaram baixa sobrevida após o transplante. No presente estudo, o escore MELD-XI também foi um importante preditor de sobrevida na análise multivariável (Tabela 2).

Muitos médicos intuitivamente realizariam o implante de DACM de longa duração apenas após a recuperação da função do órgão-alvo. No entanto, essa

recuperação pode levar vários dias, principalmente no caso da função renal, se o paciente for exposto a choque cardiogênico prolongado antes do implante de ECLS. Neste estudo, até 32% dos pacientes estavam em diálise renal no momento do implante de DACM de longa duração mesmo após o início do ECLS. Nossos dados sugerem que a diálise renal em si não deve ser um critério de exclusão para o uso da terapia de DACM de longa duração nesses pacientes. É importante ressaltar que a espera pela recuperação da função renal enquanto o paciente estiver em uso de ECLS pode o expor a riscos conhecidos de embolização, lesão pulmonar e isquemia de membro (19,20). A importância do implante “precoce” de DACM em pacientes em uso de ECLS foi claramente descrita (2). No presente estudo, a duração do ECLS não foi associada a um pior desfecho após o implante de DACM de longa duração. Esse achado incentiva que seja feita uma breve espera em uso de ECLS até que, na ausência de complicações do ECLS ou agravamento do edema pulmonar, uma tendência positiva seja observada na função do órgão-alvo (19).

A literatura disponível carece de estudos que se concentrem especificamente em preditores de sobrevida para pacientes em uso de ECLS. Um dos maiores estudos

foi publicado pelo grupo de Berlim como um estudo unicêntrico (21). De forma similar ao presente estudo, sexo feminino, obesidade e disfunção hepática foram preditores de sobrevida. Em contrapartida, diferentemente deste estudo, parâmetros elevados de infecção (proteína C-reativa) e a duração do ECLS também foram preditores de sobrevida. No presente estudo, a contagem elevada de glóbulos brancos (GB) foi pouco significativa na análise univariável. Isso pode estar relacionado ao fato de que muitos desses pacientes apresentaram contagem elevada de GB logo após o choque e o implante de ECLS.

A associação entre o nível de lactato pré-operatório e o desfecho foi relatada em diversos estudos anteriores (22). Portanto, no presente estudo, era esperado que o nível mais alto de lactato no dia da cirurgia de DACM de longa duração estivesse associado à piora das taxas de sobrevida na análise multivariável. A obesidade com IMC >30 kg/m² também foi outro preditor de sobrevida neste estudo. A correlação do IMC elevado com o desfecho após a implantação do DAV foi relatada anteriormente (23). De forma semelhante ao estudo de Musci et al. (23), o sexo feminino foi um fator de risco na análise multivariável, com *odds ratio* de 1,82 (IC95%: 1,11 a 2,96; *p* = 0,013). Vários outros estudos relataram que o sexo feminino é um fator de risco para implantes de DAV de longa duração (24).

Com base nos resultados da análise multivariável deste estudo, foi desenvolvida uma fórmula para auxiliar na tomada de decisão futura. Por exemplo, uma paciente do sexo feminino de 50 anos com FA, IMC >30 kg/m², reoperação, lactato de 1,5 e um escore MELD-XI de 20 apresentará um preditor linear calculado de 1,69 e uma taxa de mortalidade estimada em 1 ano de 84%. Também foi desenvolvido um aplicativo, chamado *Durable MCS after ECLS*, que pode ser baixado pela Apple Store ou Google Play. É de extrema importância que também sejam considerados as tendências do escore MELD-XI e os valores de lactato para esses pacientes. Pacientes com aumento constante do escore MELD-XI talvez não sejam bons candidatos, mesmo na ausência dos outros fatores de risco.

De forma semelhante a estudos anteriores, os pacientes submetidos a implante de DACM de longa duração após o uso de ECLS apresentaram um aumento significativo da morbidade, manifestada através de IVD aumentada e maior taxa de complicações pós-operatórias após o implante de DACM. Neste estudo, 225 (42%) pacientes desenvolveram IVD pós-operatória, necessitando de suporte VD mecânico. O motivo do aumento da incidência de IVD nos pacientes em uso de ECLS não está claro. Um achado semelhante foi observado no estudo de Pagani et al. (25). Especula-se que esse aumento pode ter sido

causado por uma lesão pulmonar exacerbada pelo ECLS ou pode estar refletindo o agravamento geral da doença e o grau inicial do insulto hemodinâmico nesse grupo de pacientes.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. A principal limitação deste estudo é o seu caráter retrospectivo. No entanto, em vários centros, os dados foram coletados de forma prospectiva e inseridos em um banco de dados correspondente. Além disso, devido à ausência de um protocolo unificado para a seleção de pacientes em uso de ECLS, o limiar para o implante de DACM de longa duração pode ter diferido entre os centros. Os parâmetros hemodinâmicos e de ECLS perioperatórios não foram incluídos na análise. Além disso, os parâmetros ecocardiográficos durante o uso de ECLS, a complacência pulmonar e/ou a razão entre a pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio no dia do implante de DACM de longa duração não estavam disponíveis para inclusão na análise. Portanto, não foi possível avaliar a importância desses parâmetros no processo da tomada de decisão. Não foram coletados dados de pacientes em ECLS que não receberam terapia de DACM de longa duração. Dessa forma, não foi possível incluir o desfecho de tais pacientes e os motivos específicos pelos quais a utilização de DAV esquerda de longa duração não foi explorada. Embora o último item constitua uma limitação do estudo, de uma perspectiva clínica, a coorte foi razoavelmente bem definida como aqueles pacientes nos quais o desmame do ECLS foi malsucedido. Além disso, foram incluídos apenas os dados disponíveis no dia da cirurgia de DACM de longa duração. Como alguns desses fatores (escore MELD-XI e valor de lactato) podem se alterar de um dia para o outro, a presença de tendência em seus valores não foi levada em consideração nesta análise, mas pode ser de especial importância para o processo de tomada de decisão. Por fim, o sistema de escore recém-desenvolvido ainda não foi validado externamente.

CONCLUSÕES

Os desfechos do implante de DACM de longa duração em pacientes em uso de ECLS permanecem limitados, com um em cada quatro pacientes morrendo durante o período pós-operatório. No maior estudo multicêntrico desta população de pacientes até o momento, foram identificados vários fatores pré-operatórios associados à redução da sobrevida em curto e longo prazo, e foi criada uma fórmula para estratificar o risco de pacientes em uso de ECLS antes do implante de DACM. Foi desenvolvido um aplicativo chamado *Durable MCS after ECLS*, que pode ser baixado pela Apple Store ou

Google Play. Após validação em estudos prospectivos, acredita-se que o uso dessa ferramenta possa melhorar a seleção de pacientes e os desfechos nesta população de pacientes.

DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr. Diyar Saeed, University Department for Cardiac Surgery, Leipzig Heart Center, Germany, Strümpellstr. 39, 04289 Leipzig, Germany. E-mail: diyar.saeed@helios-gesundheit.de. Twitter: [@Diyar14540884](https://twitter.com/Diyar14540884).

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS: Idade do paciente, sexo feminino, concentração de lactato, escore MELD-XI, histórico de FA ou cirurgia cardíaca e IMC >30 kg/m² predizem o desfecho em 1 ano dos pacientes em uso de ECLS que necessitam de DACM de longa duração.

PANORAMA TRANSLACIONAL: Mais estudos são necessários para validar a composição desses fatores de risco e determinar sua generalização para pacientes críticos com vários tipos de doenças cardíacas subjacentes.

REFERÊNCIAS

- Marasco SF, Lukas G, McDonald M, McMillan J, Ihle B. Review of ECMO (extra corporeal membrane oxygenation) support in critically ill adult patients. *Heart Lung Circ* 2008;17 suppl 4:S41-7.
- Durinka JB, Bogar LJ, Hirose H, et al. End organ recovery is key to success for extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to implantable left ventricular assist device. *ASAIO J* 2014;60:189-92.
- Maxhera B, Albert A, Ansari E, Godehardt E, Lichtenberg A, Saeed D. Survival predictors in ventricular assist device patients with prior extracorporeal life support: selecting appropriate candidates. *Artif Organs* 2014;38:727-32.
- Efron B, Tibshirani R. *An Introduction to the Bootstrap*. New York, NY: Chapman and Hall, 1993.
- Aubin H, Petrov G, Dalyanoglu H, et al. Four-year experience of providing mobile extracorporeal life support to out-of-center patients within a suprainstitutional network—outcome of 160 consecutively treated patients. *Resuscitation* 2017;121:151-7.
- Aubin H, Petrov G, Dalyanoglu H, et al. A suprainstitutional network for remote extracorporeal life support: a retrospective cohort study. *J Am Coll Cardiol HF* 2016;4:698-708.
- Kormos RL, Cowger J, Pagani FD, et al. The Society of Thoracic Surgeons INTERMACS database annual report: evolving indications, outcomes, and scientific partnerships. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:114-26.
- Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, et al. Clinical outcomes of temporary mechanical circulatory support as a direct bridge to heart transplantation: a nationwide Spanish registry. *Eur J Heart Fail* 2018;20:178-86.
- Fukuhara S, Takeda K, Kurlansky PA, Naka Y, Takayama H. Extracorporeal membrane oxygenation as a direct bridge to heart transplantation in adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:1607-18 e6.
- Nakasato GR, Murakami BM, Batistao Goncalves MA, Lopes JL, Lopes CT. Predictors of complications related to venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in adults: a multicenter retrospective cohort study. *Heart Lung* 2020;49:60-5.
- den Uil CA, Akin S, Jewbali LS, et al. Short-term mechanical circulatory support as a bridge to durable left ventricular assist device implantation in refractory cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:14-25.
- Shah P, Pagani FD, Desai SS, et al. Outcomes of patients receiving temporary circulatory support before durable ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 2017;103:106-12.
- Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-71.
- Bonde P, Ku NC, Genovese EA, et al. Model for end-stage liver disease score predicts adverse events related to ventricular assist device therapy. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1541-7; discussion 1547-8.
- Deo SV, Daly RC, Altarabsheh SE, et al. Predictive value of the model for end-stage liver disease score in patients undergoing left ventricular assist device implantation. *ASAIO J* 2013;59:57-62.
- Kim MS, Kato TS, Farr M, et al. Hepatic dysfunction in ambulatory patients with heart failure: application of the MELD scoring system for outcome prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2253-61.
- Matthews JC, Pagani FD, Haft JW, Koelling TM, Naftel DC, Aaronson KD. Model for end-stage liver disease score predicts left ventricular assist device operative transfusion requirements, morbidity, and mortality. *Circulation* 2010;121:214-20.
- Heuman DM, Mihai AA, Habib A, et al. MELDXI: a rational approach to "sickest first" liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transpl* 2007;13:30-7.
- Boulate D, Luyt CE, Pozzi M, et al. Acute lung injury after mechanical circulatory support implantation in patients on extracorporeal life support: an unrecognized problem. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:544-9; discussion 549-50.
- Saeed D, Stosik H, Islamovic M, et al. Femoro-femoral versus atrio-aortic extracorporeal membrane oxygenation: selecting the ideal cannulation technique. *Artif Organs* 2014;38:549-55.
- Tsyganenko D, Gromann TW, Schoenrath F, et al. Predictors of mid-term outcomes in patients undergoing implantation of a ventricular assist device directly after extracorporeal life support. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;55:773-9.
- Jung C, Bueter S, Wernly B, et al. Lactate clearance predicts good neurological outcomes in cardiac arrest patients treated with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *J Clin Med* 2019;8:374.
- Musci M, Loforte A, Potapov EV, et al. Body mass index and outcome after ventricular assist device placement. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1236-42.
- Magnussen C, Bernhardt AM, Ojeda FM, et al. Gender differences and outcomes in left ventricular assist device support: the European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:61-70.
- Pagani FD, Lynch W, Swaniker F, et al. Extracorporeal life support to left ventricular assist device bridge to heart transplant: a strategy to optimize survival and resource utilization. *Circulation* 1999;100:11206-10.

PALAVRAS-CHAVE suporte de vida extracorpóreo, oxigenação por membrana extracorpórea, suporte circulatório mecânico, desfecho, preditores

APÊNDICE Para acesso a tabelas e figuras suplementares e à lista dos centros participantes, consulte a versão on-line deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL



Como identificar o paciente que irá se beneficiar da progressão do suporte extracorpóreo de vida para a assistência circulatória de longa permanência

Maria Tereza Sampaio de Sousa Lira¹, Silvia Moreira Ayub Ferreira²

INTRODUÇÃO

A forma mais grave de apresentação da insuficiência cardíaca aguda é, sem dúvidas, o choque cardiogênico (CC). Embora sua definição não seja homogênea a nível mundial, esta condição leva a hipoperfusão tecidual e, caso não seja revertida em tempo ágil, pode levar a falência orgânica e consequentemente morte do paciente (1, 2). Diante desse contexto de gravidade, o uso do ECLS (*extracorporeal life support*, suporte extracorpóreo de vida) tem ganhado espaço em diversas diretrizes sendo recomendado para ressuscitação imediata de pacientes com CC refratários ao manejo de fluidos, inotrópicos e/ou vasopressores (3).

Quando optado pelo uso da ECLS, é importante ter consciência de que este dispositivo de curta duração é utilizado na expectativa de melhorar a condição clínica do doente. Seu implante e funcionamento é classicamente tido como uma ponte para recuperação, reavaliação, transplante ou dispositivo de assistência circulatória mecânica (DACM) de longa duração (2). Este suporte não está isento de complicações e o cardiologista que acompanha o caso deve ter em mente qual vai ser a próxima estratégia adotada no cuidado.

É sabido que temos um número de doadores de coração limitado associado a crescentes bons resultados dos DACM de longa duração (4). Consequentemente, o número de pacientes que inicialmente fizeram uso de ECLS seguido do implante de um dispositivo de longo prazo também tem crescido. O que ainda não está claro

na literatura é qual o perfil ideal que se beneficia dessa estratégia. O trabalho discutido nesse editorial tenta trazer esta resposta (5).

Saeed et al. avaliaram um total de 531 pacientes que tiveram implante de DACM de longa duração após o uso de ECLS. Foi um estudo retrospectivo realizado em 11 centros europeus que tentou identificar preditores de mortalidade para facilitar a decisão quanto à seleção apropriada de candidatos aos DACM, evitando o uso de recursos de forma desnecessária (5). O seguimento total dos participantes foi de 1 ano.

Os autores encontraram alguns fatores associados a mortalidade no primeiro ano após o implante de DACM de longa duração nos pacientes em uso de ECLS. Estes preditores incluem idade, sexo feminino, índice de massa corporal (IMC) >30 kg/m², valor de lactato, escore de MELD-XI, fibrilação atrial e história de cirurgia cardíaca previa. Com base nesses dados, foi criada uma fórmula para estimar a sobrevida em 1 ano após o implante do DACM e facilitar a escolha de futuros pacientes. Sendo assim, detectando o “ponto sem retorno”, o médico teria maior embasamento para uma indicação correta de DACM, evitando tratamentos “fúteis” ou inapropriados no momento clínico do doente (5).

A disponibilidade de uma calculadora que estime a sobrevida em 1 ano desse perfil de paciente se torna particularmente interessante pela possibilidade de melhor gestão do cuidado e dos recursos em saúde. Apesar das limitações do estudo, principalmente pelo seu caráter retrospectivo, os fatores que se mostraram

¹ Médica Plantonista da Unidade de Emergência do Incor – FMUSP. Fellow de Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco do Incor – FMUSP.

² Médica assistente da Unidade de Insuficiência Cardíaca do Incor – FMUSP. Coordenadora do Programa de Transplante Cardíaco e Assistência Circulatória Mecânica do Hospital Sírio-Libanês.

associados ao aumento de mortalidade são usuais da prática clínica, facilitando seu uso rotineiramente (5).

Os marcadores encontrados nesse estudo são semelhantes a outros já publicados na literatura: Tsyganenko et al. também mostraram associação entre o sexo feminino, a obesidade e a disfunção hepática a sobrevida de 30 dias, 1 ano e 2 anos neste perfil de pacientes (6). Níveis elevados de bilirrubina são um conhecido marcador de congestão crônica devido à insuficiência cardíaca direita e indicam um estágio mais avançado da doença cardíaca (7, 8). A maior incidência de congestão crônica no grupo de não sobreviventes levou a uma maior taxa de implantação de dispositivo de assistência ventricular direita e consequente maior taxa de mortalidade (6).

O fato de os autores terem escolhido o MELD-XI é algo particularmente interessante: é comum uso de anticoagulantes em pacientes em uso de ECLS e isto pode alterar o tempo de protamina. Utilizando-se o tradicional MELD, pode-se haver um equívoco na interpretação da função hepática do paciente, inferindo uma maior gravidade nem sempre verdadeira (9).

Fazendo um paralelo dos dados encontrados por Saeed et al. (5) para a prática clínica em países de língua portuguesa, onde muitas vezes é necessário racionalizar os recursos em saúde, a possibilidade de

existir em aplicativo disponível para ajudar o médico tomar sua decisão diante de pacientes tão críticos é algo extremamente interessante. Lógico que não é um valor isolado que irá decidir se o paciente é ou não um candidato ao implante de DACM de longa duração, pois a tendência de evolução tem grande importância no processo de tomada de decisão. Além disso, o sistema de pontuação recém-desenvolvido ainda não foi validado externamente.

CONCLUSÃO

O estudo, em que pese seu caráter retrospectivo, mostra que sexo feminino, obesidade, valor de lactato, escore de MELD-XI, fibrilação atrial e história de cirurgia cardíaca previa são fatores de risco para aumento da mortalidade de pacientes submetidos ao implante de ECLS seguido do DACM de longa duração. Através desses dados encontrados, foi proposta uma fórmula para estimar a sobrevida em 1 ano após deste perfil de pacientes. Vale destacar que esta fórmula não foi validada externamente e não deve ser utilizada de maneira isolada na tomada de decisão, sendo fundamental a evolução do paciente associada ao raciocínio clínico do médico.

REFERÊNCIAS

1. Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic Shock. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(8):e011991.
2. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1315-41.
3. Uriel N, Sayer G, Annamalai S, Kapur NK, Burkhoff D. Mechanical Unloading in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(5):569-80.
4. den Uil CA, Akin S, Jewbali LS, Dos Reis Miranda D, Brugts JJ, Constantinescu AA, et al. Short-term mechanical circulatory support as a bridge to durable left ventricular assist device implantation in refractory cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52(1):14-25.
5. Saeed D, Potapov E, Loforte A, Morshuis M, Schibilsky D, Zimpfer D, et al. Transition From Temporary to Durable Circulatory Support Systems. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2956-64.
6. Tsyganenko D, Gromann TW, Schoenrath F, Mueller M, Mulzer J, Starck C, et al. Predictors of mid-term outcomes in patients undergoing implantation of a ventricular assist device directly after extracorporeal life support. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55(4):773-9.
7. Freundt M, Lunz D, Philipp A, Panholzer B, Lubnow M, Friedrich C, et al. Impact of dynamic changes of elevated bilirubin on survival in patients on veno-arterial extracorporeal life support for acute circulatory failure. *PLoS One.* 2017;12(10):e0184995.
8. Roth C, Schrutka L, Binder C, Kriechbaumer L, Heinz G, Lang IM, et al. Liver function predicts survival in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation following cardiovascular surgery. *Crit Care.* 2016;20:57.
9. Kim MS, Kato TS, Farr M, Wu C, Givens RC, Collado E, et al. Hepatic dysfunction in ambulatory patients with heart failure: application of the MELD scoring system for outcome prediction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(22):2253-61.

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

Fisiopatologia da síndrome de Takotsubo



Revisão do Estado da Arte do JACC

Alexander R. Lyon, MD, PhD,^a Rodolfo Citro, MD, PhD,^b Birke Schneider, MD,^c Olivier Morel, MD, PhD,^d Jelena R. Ghadri, MD,^e Christian Templin, MD, PhD,^e Elmir Omerovic, MD, PhD^f

RESUMO

A síndrome de Takotsubo (STT) foi reconhecida como entidade clínica há 31 anos, desde a sua primeira descrição em 1990. A STT é agora rotineiramente diagnosticada em pacientes com dor torácica aguda, alterações eletrocardiográficas, elevação da troponina, artérias coronárias não obstruídas e padrão circunferencial típico de anormalidades regionais de movimentação da parede do ventrículo esquerdo que geralmente envolvem o miocárdio apical ou médio-ventricular. O aumento da compreensão sobre essa síndrome intrigante se deve a um reconhecimento mais amplo, ao possível aumento da frequência e a um aumento do número de publicações com foco na fisiopatologia em estudos clínicos e laboratoriais. Falta uma compreensão abrangente da fisiopatologia da STT e dos tratamentos baseados em evidências, sendo urgentemente necessários tratamentos específicos e eficazes. Este artigo revisa a fisiopatologia dessa síndrome fascinante; o que se sabe a partir de estudos clínicos e pré-clínicos, incluindo revisão das evidências sobre disfunção microvascular, sinalização beta-adrenérgica miocárdica, inflamação e eletrofisiologia; e em que aspectos a pesquisa precisa se concentrar para preencher lacunas na compreensão da STT. (J Am Coll Cardiol 2021;77:902-21) © 2021 Publicado pela Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation.

A síndrome de Takotsubo (STT) é uma síndrome cardíaca aguda caracterizada por certas anormalidades regionais de movimentação da parede que refletem comprometimento da contratilidade miocárdica, o qual ocasiona insuficiência cardíaca aguda na ausência de doença arterial coronariana epicárdica (1). Pacientes com STT podem apresentar uma variedade de diferentes padrões clínicos; a síndrome é frequentemente desencadeada por estresse emocional significativo ou doença física grave acompanhados de ativação do sistema nervoso simpático (2,3) (Figura 1). Ao longo dos últimos 31 anos, tem havido um aumento da conscientização sobre essa síndrome clínica, com os pacientes apresentando

dor torácica cardíaca aguda exigindo angioplastia coronariana urgente, na qual se exclui doença coronariana como culpada pelos sintomas. A STT pode ser prontamente diagnosticada com o acesso a exames cardíacos de imagem modernos. A STT é mais frequentemente observada em mulheres pós-menopáusicas, e a apresentação clínica costuma ser semelhante à do infarto agudo do miocárdio, com dor torácica e/ou dispneia, elevação ou depressão do segmento ST e/ou inversão da onda T no eletrocardiograma (ECG) em repouso e elevação da troponina cardíaca sérica (1,2,5). Entretanto, existem diferenças consideráveis entre casos de STT e de infarto agudo do miocárdio, e agora a STT é reconhecida como



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

^aDepartamento de Cardiologia, Royal Brompton Hospital e National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, Reino Unido; ^bDepartamento Cardiorádico e Vascular, University Hospital "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona," Salerno, Itália; ^cMedizinische Klinik II, Sana Kliniken Lübeck, Alemanha; ^dDepartamento de Cardiologia, University of Strasbourg, UMR INSERM 1260 Regenerative Nanomedicine, Strasbourg, França; ^eDepartamento de Cardiologia, University Heart Center, University Hospital Zurich, Zurich, Suíça; e ^fDepartamento de Medicina Clínica e Molecular/Cardiologia, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Suécia.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana Food and Drug Administration, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, visite o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 3 de julho de 2019; manuscrito revisado recebido 13 de outubro de 2020, aceito em 19 de outubro de 2020.

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AMPc = monofosfato cíclico de adenosina

APD = duração do potencial de ação (*action potential duration*)

ATP = trifosfato de adenosina

ECG = eletrocardiografia

iPSC-CMs = cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes induzidas (*inducible pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes*)

MIBG = metaiodobenzilguanidina com iodo-123

ON = óxido nítrico

PCr = fosfocreatina

SERCA2a = cálcio adenosina trifosfatase do retículo sarcoplasmático 2a (*sarcoplasmic reticulum [SR] Ca²⁺-adenosine triphosphatase 2a*)

SNA = sistema nervoso autônomo

STT = síndrome de Takotsubo

VE = ventrículo esquerdo

βAR = receptor beta-adrenérgico (*β-adrenoreceptor*)

uma entidade clínica separada. As complicações agudas podem ser graves, incluindo de 4% a 5% de mortalidade intra-hospitalar relacionada a choque cardiogênico e parada cardíaca (6,7). Há um reconhecimento crescente de que sobreviventes da STT podem apresentar problemas cardíacos e não cardíacos a longo prazo e aumento da mortalidade a longo prazo (8,9). Portanto, a STT não é uma condição benigna, como se considerava anteriormente, e, na ausência de tratamentos baseados em evidência, os pacientes com STT continuam apresentando maior risco de complicações, morbidade e mortalidade (1,6,7,10). Na recente Quarta Definição do Infarto do Miocárdio (*Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction*), a STT é classificada como uma lesão miocárdica, mas não um infarto (11).

Nesta revisão, discutimos a fisiopatologia dessa síndrome fascinante, áreas de contro-
vêrsia e em que aspectos devemos concentrar a pesquisa para preencher as lacunas em nossa compreensão.

FISIOPATOLOGIA DA STT

A fisiopatologia exata da STT ainda é desconhecida. Entretanto, houve um progresso significativo ao longo da última década em relação à nossa compreensão sobre essa síndrome (12-16). Esse progresso é evidente a partir do número crescente de publicações de estudos laboratoriais e clínicos a respeito da fisiopatologia da STT. Propuseram-se diversas hipóteses, mas nenhuma oferece uma explicação abrangente (12).

Vários elementos precisam ser considerados para explicar a fisiopatologia da STT, incluindo respostas às seguintes perguntas:

1. Qual é a causa da disfunção mecânica grave (acinesia) e da distribuição característica da acinesia nos ventrículos esquerdo e direito (apical, médio-ventricular, basal, biventricular)?
2. Por que alguns indivíduos desenvolvem STT e outros não (*ceteris paribus*—com todas as demais coisas permanecendo iguais—quando expostos ao mesmo evento estressor)?
3. Por que alguns pacientes com STT toleram uma disfunção extensa do ventrículo esquerdo (VE) se comparados a pacientes com infarto agudo do miocárdio quando um infarto agudo do miocárdio envolvendo uma porção semelhante do VE geralmente levaria à morte?
4. Por que a STT afeta predominantemente mulheres pós-menopáusicas?

DESTAQUES

- A fisiopatologia da forma de Takotsubo da insuficiência cardíaca aguda não é completamente compreendida.
- A liberação excessiva de catecolaminas cardíacas neuronais e sistêmicas contribui para a disfunção miocárdica aguda em pacientes com síndrome de Takotsubo, mas o comprometimento da perfusão microvascular, a inflamação miocárdica e os transtornos eletrofisiológicos contribuem para as manifestações clínicas da síndrome.
- O atordoamento de Takotsubo, que envolve mecanismos tanto catecolaminérgicos quanto isquêmicos, é a estrutura fisiopatológica subjacente a essa síndrome, sendo crucial para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas eficazes.

5. Quais são os mecanismos por trás da recuperação da função do VE que normalmente ocorre dentro de poucos dias?
6. Por que alguns sobreviventes da STT permanecem com anormalidades cardíacas importantes (por exemplo, arritmia, dor torácica, limitação de esforço) e outros não?

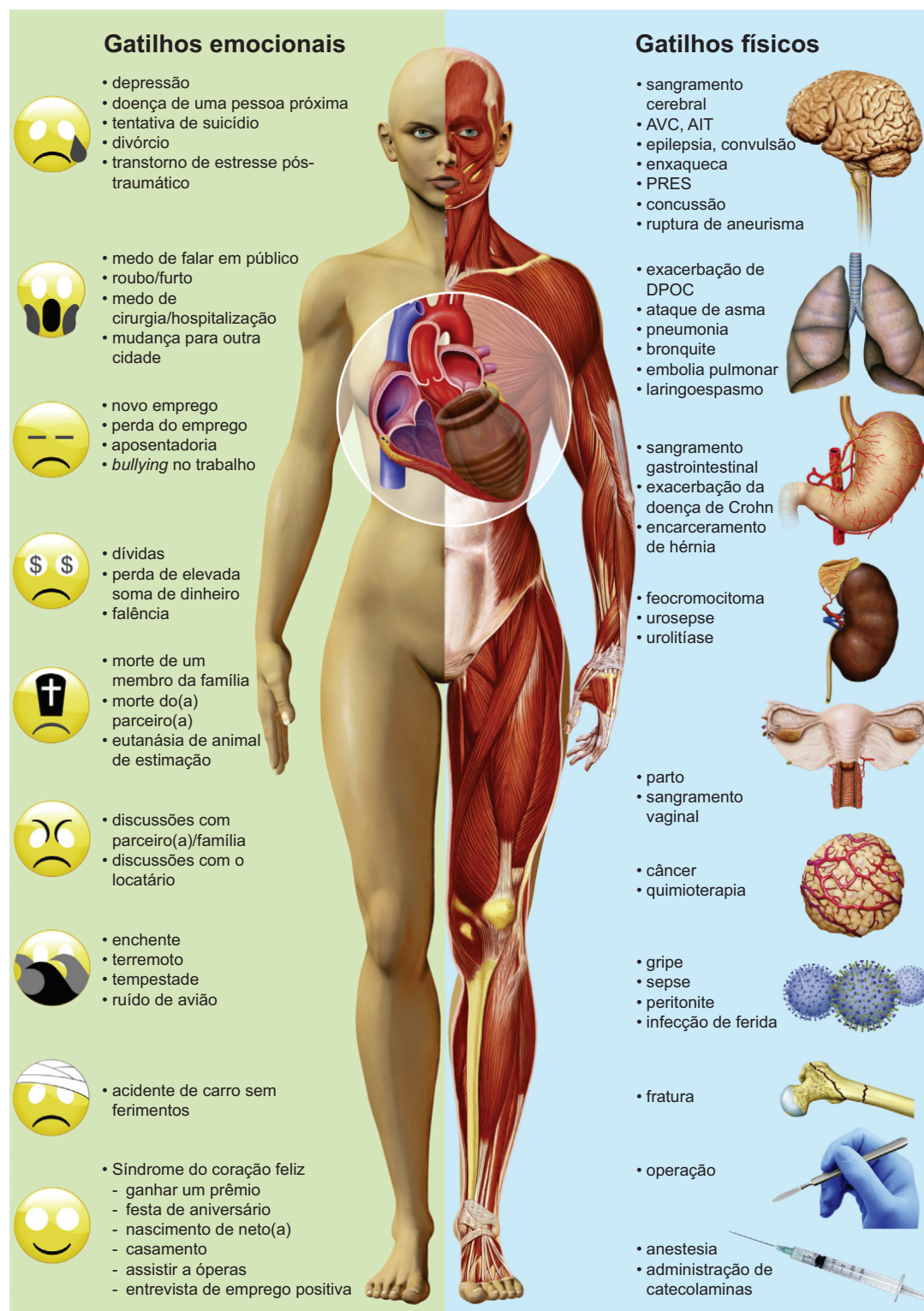
Além das perguntas anteriores, tem-se debatido se a STT é um resposta circulatória primordialmente mal adaptativa ou protetora. Portanto, na opinião dos autores, é provável que diversas vias fisiopatológicas estejam atuando, de forma individual ou sinérgica, para cumulativamente desencadear a STT.

ATIVAÇÃO SIMPÁTICA INTENSA E ALTOS NÍVEIS DE CATECOLAMINAS CIRCULANTES

As catecolaminas parecem ter um papel central na fisiopatologia da STT, porque episódios agudos são frequentemente desencadeados por estresse repentino e inesperado (STT primária) ou doença ou trauma físico importante (STT secundária) (1,2) (Figura 1). Na maioria dos pacientes, os sinais clínicos de ativação simpática intensa estão presentes no início da STT, e muitos pacientes com STT descrevem a sensação de uma descarga intensa de adrenalina com o desencadeador do estresse no início do episódio agudo.

Existem dois elementos iniciais da fisiologia a serem considerados. O primeiro são os centros cognitivos do cérebro e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, a percepção de estresse e a quantidade de epinefrina e norepinefrina liberadas em resposta a um determinado

FIGURA 1 Exemplos de causas primárias (emocionais) e secundárias (médicas) da síndrome de Takotsubo



Existem muitos potenciais gatilhos da síndrome de Takotsubo, incluindo eventos emocionais (**painel esquerdo**) e gatilhos físicos e agudos, sejam clínicos ou cirúrgicos (**painel direito**). AIT = ataque isquêmico transitório; AVC = acidente vascular cerebral; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; PRES = síndrome da encefalopatia posterior reversível (*posterior reversible encephalopathy syndrome*). Reproduzido com permissão de Schlossbauer et al. (4).

estresse (isto é, aumento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal). O segundo é a resposta do sistema cardiovascular (incluindo miocárdio, artérias coronárias e vasculatura periférica) e do sistema nervoso simpático à ativação simpática repentina e ao aumento das catecolaminas circulantes.

Várias evidências corroboram a hipótese de que catecolaminas têm papel central na fisiopatologia da STT (Figura 2). Em primeiro lugar, os níveis plasmáticos de catecolaminas encontram-se consideravelmente elevados em pacientes com STT, sendo até três vezes superiores aos níveis de pacientes com infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca pós-infarto (19). Em segundo lugar, a STT foi relatada em muitos pacientes como complicação cardíaca de feocromocitomas (20). Em terceiro lugar, documentou-se que catecolaminas (epinefrina, dobutamina) administradas iatrogenicamente e agonistas dos receptores beta-adrenérgicos (β AR) (salbutamol) são responsáveis diretos por episódios de STT (21,22). Em quarto lugar, a tempestade simpática associada à hemorragia subaracnóidea, especialmente quando afeta a circulação posterior e o hipotálamo, é uma causa reconhecida de STT. Em quinto lugar, estudos de cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina combinada com iodo-123 demonstraram uma redução aguda na captação neuronal do sistema simpático cardíaco nos segmentos afetados. Isso é consistente com a desregulação aguda da fisiologia simpática do miocárdio, o que contribui para o aumento dos níveis miocárdicos de catecolamina conforme ocorre a redução da cinética da depuração. Em sexto lugar, os achados histopatológicos a partir de corações de pacientes com STT, tanto *post mortem* ou via biópsia endomiocárdica, são semelhantes aos de pacientes que faleceram no contexto de excesso de catecolaminas (por exemplo, feocromocitoma e hemorragia subaracnóidea), com características típicas da ativação excessiva de catecolaminas, incluindo necrose em banda de contração (23), aumento do acúmulo de gotículas lipídicas nos cardiomiócitos (24) e aumento do estresse nitrosativo (25). Por fim, a administração de altas doses de catecolamina em modelos pré-clínicos pode retomar as características da STT com hipocinesia apical e médio-ventricular reversível e, em alguns experimentos, pode-se induzir a variante basal ou invertida (24,26-29).

Corroborando o excesso de estimulação simpática cardíaca e sistêmica, foram observados altos níveis de norepinefrina no seio coronário em pacientes com STT, o que sugere um aumento da liberação local de catecolaminas miocárdicas (30). Análises de variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com STT também demonstraram predomínio simpático e redução considerável da atividade parassimpática durante a fase aguda (31). Estudos microneurográficos

sobre a atividade do sistema nervoso simpático periférico apresentaram resultados conflitantes. Embora alguns estudos tenham relatado aumento da atividade (32), outros, paradoxalmente, demonstraram redução da atividade nervosa simpática periférica (33). Essa discrepância pode depender do momento da medição em relação ao início da STT e das diferentes populações de pacientes incluídos nos estudos em termos de idade, sexo e presença de fatores de risco cardiovascular tradicionais (por exemplo, hipertensão e tabagismo). Estudos microneurográficos demonstraram uma diminuição do controle barorreflexo espontâneo do tônus simpático em alguns pacientes com STT. Durante a fase aguda, há uma redução da função neuronal simpática do coração, a qual é mensurada através de cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina combinada com iodo-123 após a tempestade simpática (34) (Figura 2).

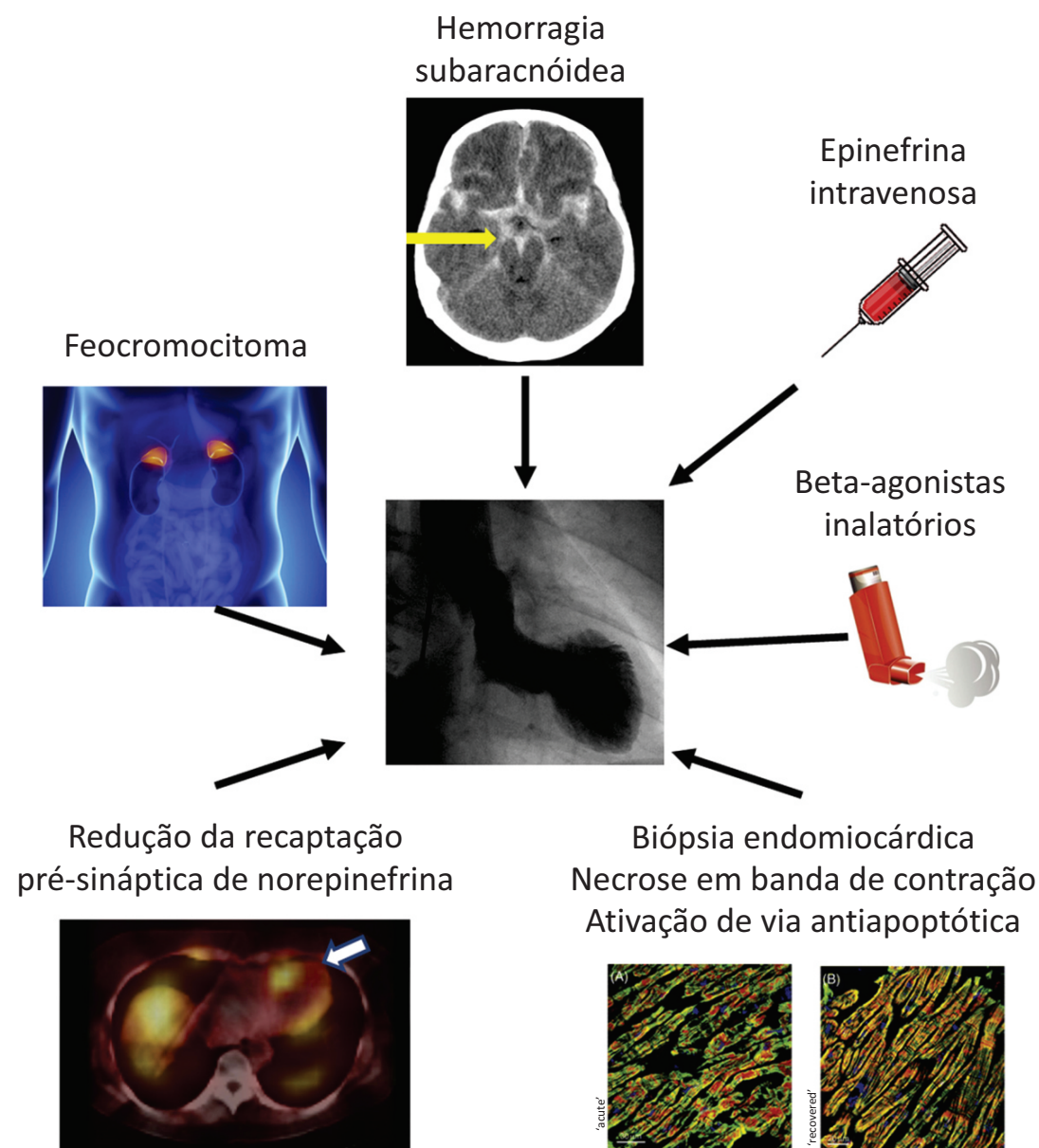
A hiperativação da função simpática miocárdica está associada a uma resposta inflamatória intersticial mononuclear e necrose em banda de contração (um marco da toxicidade das catecolaminas) (19). O papel central da estimulação do β AR na STT foi demonstrado em diversos modelos animais (26,35,36). O balonamento apical pode ser provocado em ratos por estresse de imobilização e atenuado pelo bloqueio do α AR e do β AR (37).

Entretanto, até 25% dos casos não apresentam um gatilho estressor identificável. Nesses casos, deve ter ocorrido um gatilho interno espontâneo (por exemplo, liberação de catecolaminas induzida por inflamação), ou efeitos cumulativos de estresses anteriores podem ser responsáveis, na ausência de um evento estressor no dia da apresentação.

DISPARIDADE ENTRE OS SEXOS NA INCIDÊNCIA DA STT

A maioria dos pacientes com STT são mulheres pós-menopáusicas. O motivo para essa grande disparidade entre os sexos na incidência da STT não está bem esclarecido. Propuseram-se diversas hipóteses centradas na privação de estrogênio. Sob circunstâncias fisiológicas, o estrogênio tem papel permissivo na sinalização do receptor adrenérgico, tais como estrogênio (através da ativação cruzada, ou *crosstalk*, dos receptores) inibe a transdução do sinal, através dos β ARs (38). O estrogênio tem um efeito simpatolítico e diminui o número de receptores β ARs nas células cardíacas. A redução dos níveis de estrogênio durante a menopausa aumenta o impulso simpático e a disfunção endotelial. Em um estudo experimental, Ueyama et al. (37) demonstraram que o balonamento apical do VE induzido por estresse em ratos poderia ser prevenido por pré-tratamento com estrogênio. A suplementação de estrogênio atenuou o efluxo do sistema hipotálamo-simpático-adrenérgico induzido

FIGURA 2 Potenciais causas para os altos níveis de catecolaminas e para a ativação simpática na síndrome de Takotsubo

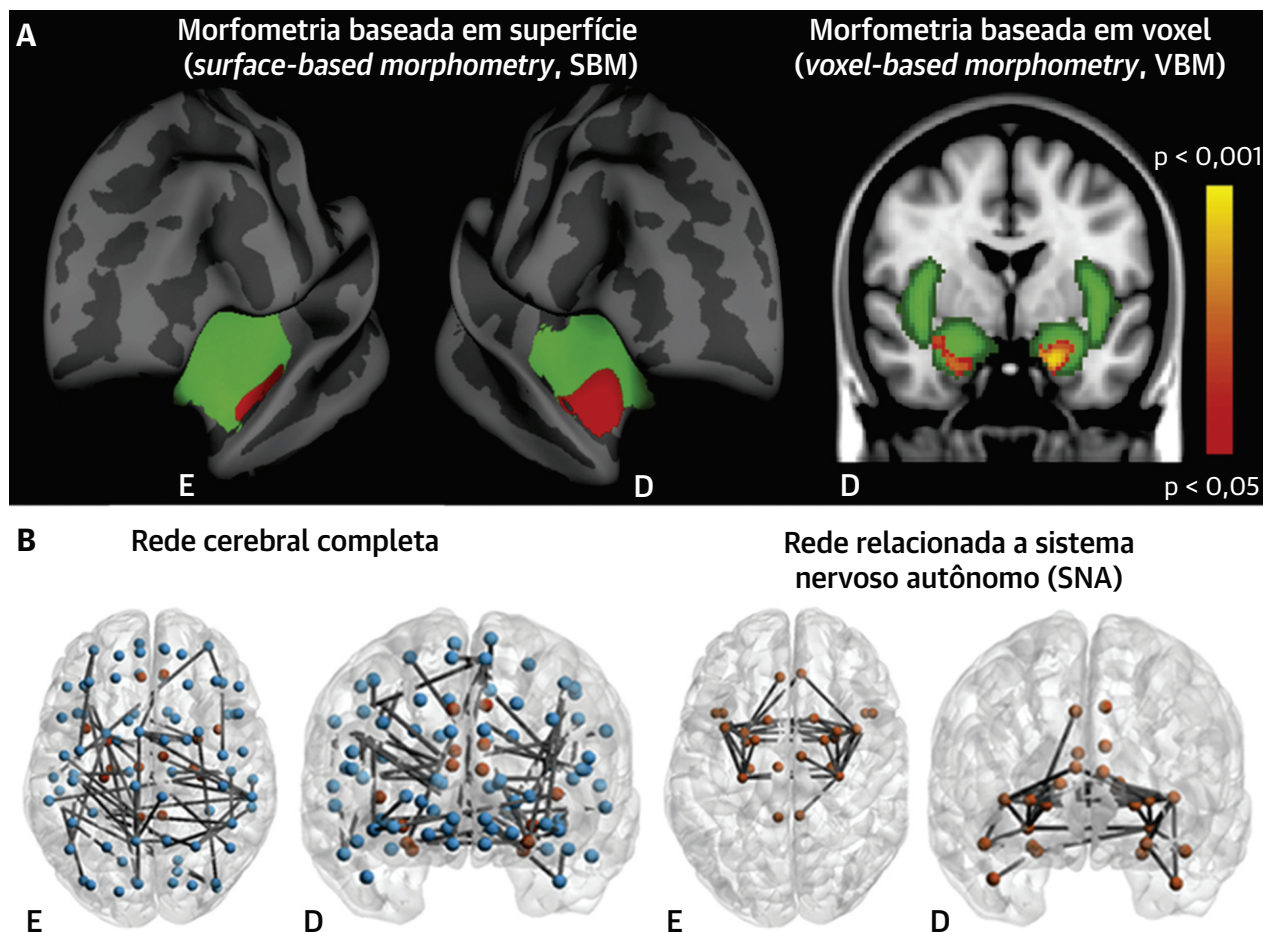


(Painel superior) Tomografia computadorizada com contraste demonstrando hemorragia cerebral subaracnóideia (seta amarela). (Painéis do meio) Causas, incluindo feocromocitoma (esquerda), epinefrina intravenosa (parte média superior à direita) e beta-agonistas inalatórios (parte média inferior à direita). (Painéis inferiores) Alterações na captação neuronal simpática de metaiodobenzilguanidina combinada com iodo-123 no miocárdio, com redução nos segmentos apicais afetados (inferior à esquerda; a seta branca indica os segmentos apicais) (reproduzido com permissão de Cimarelli et al. [17]) e as alterações histológicas durante a fase aguda após o excesso de catecolaminas com necrose em banda de contração durante a fase aguda, a qual se resolveu na biópsia de seguimento (abaixo à direita). Reproduzido com permissão de Nef et al. (18).

por estresse do sistema nervoso central aos órgãos-alvo [37]. Mulheres pós-menopáusicas apresentam aumento do tônus simpático e diminuição do tônus parassimpático se comparadas a mulheres com ciclo menstrual [39]. A alteração do sistema nervoso autônomo durante a menopausa poderia facilitar o desenvolvimento da STT em

indivíduos suscetíveis após exposição a gatilhos estressores emocionais e físicos. A disparidade entre os sexos na STT poderia ser consequência das diferentes estratégias de enfrentamento ao estresse adotadas por homens e mulheres. Embora os homens usem métodos focados em problemas para lidar com experiências estressantes,

FIGURA 3 Alterações na estrutura e no funcionamento do cérebro em pacientes com STT



(A) Redução da espessura do córtex anteroventral da ínsula (morfometria baseada em superfície [*surface-based morphometry, SBM*], conglomerados vermelhos, $p < 0,05$ corrigido para conglomerados; ínsula em verde), redução do volume da substância branca na amígdala (morfometria baseada em voxel [*voxel-based morphometry, VBM*], conglomerados vermelho-amarelo, $p < 0,05$ corrigido no nível do voxel; ínsula e amígdala em verde), e (B) redução da conectividade estrutural entre as regiões límbicas do cérebro (rede cerebral completa e sistema nervoso autônomo [SNA]; nós do SNA em laranja, todos os outros nós em azul) em pacientes com síndrome de Takotsubo (STT) comparados a indivíduos controle. Reproduzido com permissão de Hiestand et al. (42).

as mulheres tendem a usar estratégias de enfrentamento direcionadas a mudar suas respostas emocionais à situação estressante (40). As diferenças entre os sexos com relação às estratégias de enfrentamento poderiam explicar tanto o fato de as mulheres relatarem maior estresse psicológico que os homens quanto o fato de elas serem mais propensas a desenvolver STT.

ANORMALIDADES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL AUTÔNOMO NA STT

Estudos recentes relataram anormalidades tanto na estrutura funcional quanto na atividade das áreas do cérebro relacionadas às emoções e ao sistema nervoso simpático. O primeiro relato em 2014 mensurou o fluxo

sanguíneo regional no cérebro de três pacientes com STT durante a fase aguda e no seguimento após STT e demonstrou alterações significativas, com aumento do fluxo nos gânglios basais, no hipocampo e no tronco encefálico (41). Utilizando ressonância magnética funcional do cérebro, Hiestand et al. (42) estudaram a estrutura e a conectividade funcional em estado de repouso das redes cerebrais simpáticas e parassimpáticas em sobreviventes da STT. As imagens de ressonância magnética funcional do cérebro demonstraram redução da espessura do córtex anteroventral do lobo insular e redução do volume de substância cinzenta na amígdala (Figura 3A) (42). Ambas as redes, parassimpática e simpática, apresentaram redução da conectividade funcional em estado de repouso em pacientes com

STT comparados a indivíduos controle (43). As redes funcionais do cérebro incluíram a amígdala, o hipocampo e a ínsula onde foram observadas as alterações estruturais (Figura 3B), o que corroborou as evidências de disfunção do sistema límbico em pacientes com STT após um episódio agudo. Uma questão importante é se essas alterações eram preexistentes e contribuíram para a vulnerabilidade à STT ou foram adquiridas como resultado de uma grande tempestade de catecolaminas e do episódio de STT.

Pacientes com STT apresentam alterações na função do sistema nervoso autônomo (SNA) muito tempo depois da hospitalização índice e da recuperação total. Estudos sobre a variabilidade da frequência cardíaca – um marcador da atividade simpática e do equilíbrio simpático-vagal – demonstraram que a variabilidade da frequência cardíaca se alterou não apenas durante a fase aguda, mas também vários meses após a hospitalização índice (44). A cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina (MIBG) combinada com iodo-123 – um análogo da norepinefrina – foi utilizada para a realização de exames de imagens para a detecção da denervação do sistema simpático autônomo no coração. Estudos com MIBG em pacientes com STT demonstraram que a captação regional de MIBG no miocárdio teve forte redução nas regiões apicais acinéticas do VE, o que sugeriu distúrbios na captação pré-sináptica de norepinefrina e aumento da liberação pré-sináptica de catecolaminas. Essas anormalidades podem persistir mesmo 12 meses após a recuperação da função contrátil (45).

CONSEQUÊNCIAS DOS ALTOS NÍVEIS DE CATECOLAMINAS CIRCULANTES E DO AUMENTO DO ESTÍMULO SIMPÁTICO

Permanece desconhecido o mecanismo através do qual o excesso de catecolaminas desencadeia o atordoamento miocárdico nos vários padrões de balonamento regional que caracterizam essa síndrome. Várias hipóteses foram propostas, como se pode observar a seguir.

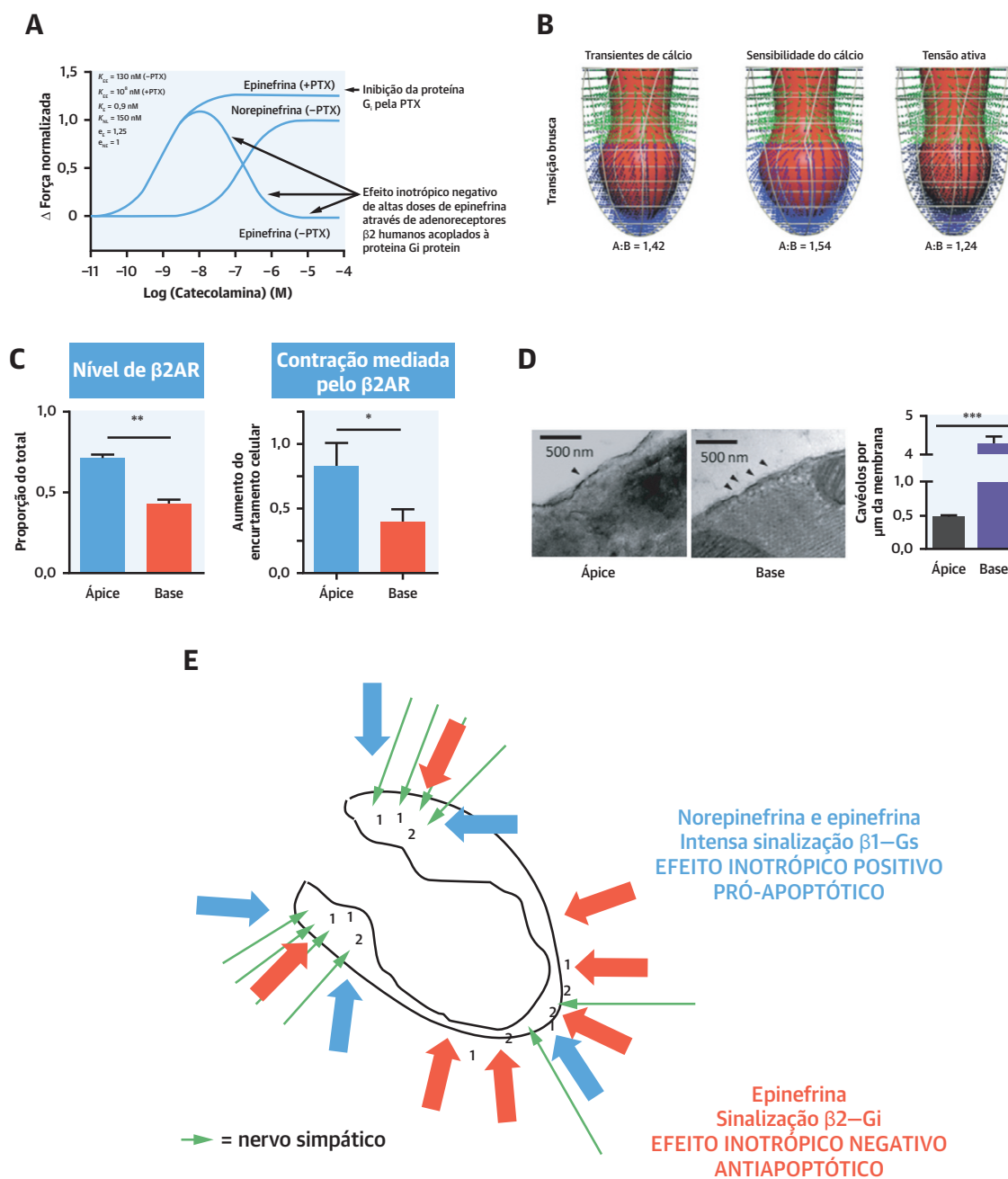
DISFUNÇÃO DA MICROCIRCULAÇÃO E DA MACROCIRCULAÇÃO CORONARIANAS. Sato et al. (46), que descreveram pela primeira vez um caso de STT em 1990, propuseram que disfunção microvascular e espasmo da artéria coronária causavam STT. Essa hipótese foi corroborada por algumas poucas séries de casos (47). Além disso, foram documentados defeitos de perfusão reversíveis no segmento apical do VE em alguns pacientes com STT. Entretanto, esses defeitos na perfusão miocárdica foram detectados no estágio mais tardio após o desenvolvimento da disfunção cardíaca (48,49). Portanto, essas observações não poderiam ser consideradas evidências de que distúrbios de perfusão

miocárdica foram a causa de disfunção contrátil na STT, porque a perfusão coronária depende do relaxamento miocárdico (50). A demanda de energia do miocárdio, mensurada pela tomografia por emissão de pósitrons usando fluorodesoxiglicose, apresenta redução significativa nas áreas acinéticas em casos de STT (51). O metabolismo do ácido graxo no miocárdio encontra-se reduzido nos segmentos acinéticos do coração na STT (49). Mecanismos de autorregulação asseguram uma correlação estreita entre as necessidades de energia do miocárdio e perfusão; entretanto, a diminuição da perfusão nessas regiões é uma consequência esperada de um episódio de STT se a disfunção diastólica e o distúrbio metabólico precederem alterações no fluxo coronariano (52). Outros estudos demonstraram perfusão miocárdica normal em pacientes com STT durante a fase aguda; a perfusão era semelhante em segmentos apicais acinéticos e basais hipercinéticos do VE (53). Evidências experimentais sugeriram que poderia ocorrer disfunção cardíaca induzida por catecolaminas e semelhante à STT na ausência de graves distúrbios de perfusão miocárdica. Não houve defeitos detectáveis de perfusão regional no período anterior ou durante o desenvolvimento da disfunção cardíaca semelhante à STT em um modelo pré-clínico de STT em ratos (54).

Infarto do miocárdio abortado foi originalmente proposto por alguns investigadores, mas estudos utilizando ultrassom intravascular coronariano não relataram evidências de placa, disseção ou trombo em uma série de pacientes com STT (55).

Foi relatado vasoespasmo coronariano epicárdico durante angiografia diagnóstica em vários pacientes com STT e, anedoticamente, alguns pacientes com STT tinham histórico de fenômeno de Raynaud, o que sugeriu que eles eram suscetíveis a vasoespasmo. Entretanto, o vasoespasmo poderia ser um epifenômeno após exposição sistêmica a altos níveis de epinefrina e norepinefrina, porque a STT pode ocorrer na ausência de defeitos de perfusão. Além disso, conceitualmente, o vasoespasmo deveria ocorrer de forma simultânea nos segmentos médio e distal de todas as principais artérias coronarianas para causar STT típica. Isso também teria que ocorrer nos ramos laterais basais, mas não nos grandes vasos epicárdicos, para explicar as variantes basais e médio-ventriculares. O grau de elevação da troponina em pacientes com STT é relativamente moderado e desproporcionalmente baixo se comparado com o território do miocárdio disfuncional, sugerindo que outros mecanismos além da necrose isquêmica de miócitos estão envolvidos no vazamento de troponina. A inexistência de necrose significativa é consistente com níveis baixos de troponina e com a ausência de realce tardio com gadolínio na maioria dos casos tanto durante a fase aguda como no seguimento (19,50). Na

FIGURA 4 Respostas miocárdicas aos altos níveis de epinefrina e à ativação da sinalização do $\beta 2AR$ -Gi com sinalização antiapoptótica e inotrópica negativa



(A) Curvas dose-resposta de contração para faixas miocárdicas do ventrículo direito de um camundongo transgênico que superexpressava o receptor beta 2 adrenérgico ($\beta 2AR$) humano em resposta a norepinefrina, epinefrina e epinefrina após pré-tratamento com a toxina pertússis inibidora de G (reproduzido com permissão de Heubach et al. [65]). (B) Modelo computacional que demonstra o impacto dos gradientes apicobasais do βAR nos transientes de cálcio no miocárdio, na sensibilidade dos miofilamentos de cálcio e na tensão ativa em um modelo *in silico* do ventrículo esquerdo, com a geração de disfunção apical com transição brusca dos gradientes apicobasais do βAR (reproduzido com permissão de Land et al. [66]). (C) Aumento dos níveis e das respostas de $\beta 2AR$ nos cardiomiócitos ventriculares apicais vs. cardiomiócitos ventriculares basais (reproduzido com permissão de Paur et al. [26]). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. (D) Aumento das cavéolas na membrana sarcolemal dos cardiomiócitos basais ventriculares em comparação com os cardiomiócitos apicais ventriculares que sequestram o βAR (reproduzido com permissão de Wright et al. [67]). *** $p < 0,001$. (E) Esquema da oposição entre inervação simpática e gradientes do βAR no ventrículo esquerdo, com respostas diferenciais à epinefrina e à norepinefrina (adaptado com permissão de Lyon et al. [62]). PTX = toxina pertússis (*pertussis toxin*).

nossa opinião, a vasoconstrição coronária epicárdica poderia contribuir para a fisiopatologia no subgrupo de pacientes com STT (56), duplamente afetados pela isquemia vasoespástica sobreposta no miocárdio do VE exposto a alta estimulação catecolaminérgica (isto é, atordoamento isquêmico e neurogênico combinados). Entretanto, a maioria dos pacientes com STT não apresenta nenhuma evidência de espasmo epicárdico, mesmo com o uso de agentes provocativos.

Alguns investigadores relataram redução do fluxo sanguíneo microvascular e da reserva de fluxo coronariano na fase aguda da STT (52-54), e demonstrou-se que a administração de adenosina intravenosa ocasionou uma melhora transitória da perfusão miocárdica, do índice de pontuação de mobilidade da parede e da fração de ejeção do VE em alguns pacientes com STT, mas não em todos (55). Foi também demonstrado que a administração de acetilcolina, um vasoconstritor coronariano, em pacientes com STT durante a fase de convalescência reduz as respostas vasomotoras em um subgrupo de pacientes (56). Deve-se reconhecer que a adenosina (agindo através de receptores purinérgicos) também tem potentes efeitos anticatcolaminérgicos mediados por uma redução da liberação de norepinefrina a partir das sinapses neuromusculares e pela inibição da transdução de sinal através dos receptores adrenérgicos. A adenosina também tem efeito direto sobre a função dos cardiomiócitos, e, portanto, os efeitos observados podem não ser devidos puramente a um efeito microvascular (24,57-60).

Existem também evidências clínicas e experimentais contrárias à “hipótese microcirculatória”. No maior estudo sobre perfusão utilizando tomografia por emissão de pósitrons até o momento, Christensen et al. (61) relataram que a anormalidade primária na STT é hiperperfusão em segmentos basais e perfusão normal em segmentos apicais acinéticos. Utilizando ecocardiografia com contraste no modelo experimental de STT em ratos (com um tempo de resolução de 5 min até o desenvolvimento de acinesia apical induzida por isoprenalina), Redfors et al. (29) demonstraram que a disfunção contrátil não foi precedida de qualquer alteração na perfusão miocárdica.

Outra hipótese proposta envolve o hormônio endotelina-1. Pacientes com STT apresentam redução do microRNA 125a-5p e aumento dos níveis plasmáticos de sua endotelina-1 alvo, que é um potente vasoconstritor das arteríolas (57). Biópsias endomiocárdicas de pacientes com STT demonstraram apoptose de células endoteliais microvasculares (58). Em alguns pacientes, um teste pressórico ao frio (*cold pressor test*) realizado de 1 a 3 anos após o episódio agudo resulta em uma elevação das catecolaminas e alterações transitórias do movimento da parede dos segmentos apical e médio do VE (59).

Existem evidências crescentes tanto de edema agudo quanto de inflamação crônica persistente nos segmentos do VE afetados pela STT (consulte a seção sobre Inflamação na STT). O edema miocárdico e a inflamação também poderiam envolver a microvasculatura coronariana e levar a disfunção microvascular adquirida. Esses resultados foram observados nos estudos de provocação intracoronariana e estudos farmacológicos com vasodilatadores.

Em resumo, disfunções micro e macrovasculares com reatividade vasomotora anormal são achados comuns em pacientes com STT, mas não está claro se esses achados são a causa específica ou um resultado do episódio agudo de STT. A disfunção microcirculatória, quando presente na fase aguda da STT, é transitória, e sua recuperação se correlaciona com a melhora da função miocárdica. Isso sugere que alterações na microcirculação coronariana (com as manifestações descritas anteriormente) são provavelmente parte integrante da progressão da STT.

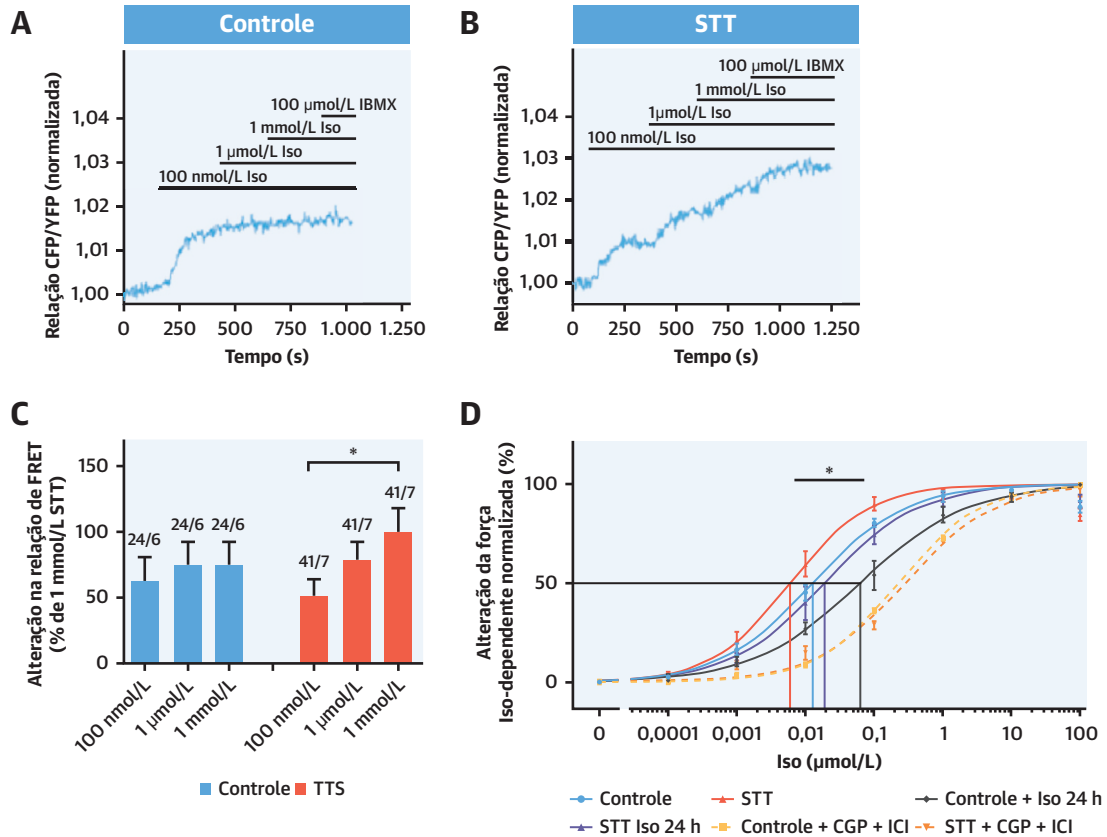
EFEITOS DIRETOS DOS ALTOS NÍVEIS DE CATECOLAMINAS NA FUNÇÃO DOS CARDIOMIÓCITOS

Devido às evidências de níveis séricos suprafisiológicos de catecolaminas circulantes em pacientes com STT (19), diversos estudos farmacológicos em modelos pré-clínicos sugeriram que as vias dos receptores adrenérgicos miocárdicos são importantes na fisiopatologia da STT em resposta aos níveis suprafisiológicos de catecolaminas.

Evidências clínicas e pré-clínicas demonstram que a disfunção transitória do VE na STT pode ser decorrente dos efeitos diretos das catecolaminas no miocárdio ventricular, os quais são conhecidos como atordoamento neurogênico ou catecolaminérgico. As catecolaminas podem induzir disfunção cardiomiocítica, arritmias e lesão celular irreversível por meio da sobrecarga de cálcio, produção de espécies reativas oxidativas e disfunção mitocondrial após ativação intensa dos β ARs acoplados à via do mensageiro secundário proteína G estimulatória (G_s)-adenilil ciclase-monofosfato cíclico de adenosina (AMPC)-proteína quinase A.

No VE saudável de todas as espécies de mamíferos estudadas, a densidade do β 1AR e do β 2AR é mais alta no ápice. Ao mesmo tempo, a inervação simpática é maior no miocárdio basal do VE e menor no miocárdio apical (60,62-64), o que sugere que o miocárdio apical possa ser mais sensível aos altos níveis de catecolaminas liberadas pelas glândulas adrenais (predominantemente epinefrina). Embora a densidade do receptor seja desconhecida em corações humanos, o gradiente apicobasal da densidade do nervo simpático é igual ao

FIGURA 5 Aumento da sinalização do β AR induzida por catecolaminas e respostas contráteis em iPSC-CMs de pacientes com STT em comparação a indivíduos controle sem STT (71)



(A e B) Traços representativos de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC)-FRET obtidos por sensor Epac1-AMPC-FRET em cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes induzidas (inducible pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes, iPSC-CMs) com vetor adenoviral de pacientes com STT e indivíduos controle estimulados com concentrações crescentes de agonistas do β AR (100 a 1 mmol/L Iso). (C) Quantificação de experimentos de FRET. As estimulações do β AR levaram a respostas de FRET mais fortes no citosol em iPSC-CMs de pacientes com STT em comparação a indivíduos controle nas maiores concentrações de Iso (1 mmol/L). Distúrbios elétricos em iPSC-CMs de pacientes com STT após tratamento com catecolaminas. (D) Curvas dose-resposta inotrópica normalizadas de tecido cardíaco sintetizado a partir de iPSC-CMs derivados de indivíduos controle (azul) e pacientes com STT (laranja) na presença (linhas pontilhadas) ou ausência (linhas sólidas) de bloqueio do β 1AR (CGP) e do β 2AR (ICI) demonstrando respostas relativamente mais sensíveis a estimulação com baixas doses de isoproterenol através de β 1ARs e β 2ARs. * $p < 0,05$. CFP = proteína fluorescente ciana (cyan fluorescent protein); CGP = CGP20712A; FRET = transferência de energia por ressonância de fourier (fourier resonance energy transfer); ICI = 118,551; Iso = isoproterenol; YFP = proteína fluorescente amarela (yellow fluorescent protein); outras abreviações conforme as Figuras 3 e 4. Adaptado com permissão de Borchert et al. (71).

de outros mamíferos, com menor densidade terminal no nervo simpático no miocárdio apical do VE e maior densidade terminal do nervo simpático no miocárdio basal do VE (60). Agora se reconhece que, embora a epinefrina tenha um efeito inotrópico positivo em níveis baixos e moderados através das vias clássicas β 1AR- G_s e β 2AR- G_s , paradoxalmente, em altos níveis a epinefrina exerce um efeito inotrópico negativo (26). Esse efeito inotrópico negativo é decorrente de uma troca molecular do β 2AR da via inotrópica positiva G_s para a via inotrópica negativa G_i . Trata-se de um fenômeno específico da epinefrina, conhecido como tráfego de estímulos (stimulus trafficking) (Figura 4) (68,69). Embora isso possa reproduzir o fenótipo da STT, outros demonstraram que o β 2AR isolado não necessariamente

causa uma disfunção semelhante à STT, pelo menos em contextos experimentais (12,35). Isso sugere que a ativação intensa do β 1AR- G_s , mais prevalente, possa ser a etapa inicial, e a fosforilação do β 2AR e o tráfego de estímulos para G_i , resultantes acarretam então a resposta inotrópica negativa, com subsequente ativação do β 2AR mediada pela epinefrina. Um inibidor da fosfodiesterase (PDE) (por exemplo, milrinona), ao aumentar os níveis de AMPc e a ativação da proteína quinase A, também poderia reproduzir o mesmo fenômeno (35).

Uma observação clínica demonstrou que um tipo regional diferente de acinesia foi relatado em 20% dos casos de STT recorrente (70). Embora isso, aparentemente, esteja em conflito com o aumento da distribuição apical do β 1AR e do β 2AR e com a hipótese da troca de G_s

para G_i , a expressão do β AR foi regulada negativamente após a estimulação simpática. Isso pode levar uma distribuição regional diferente do β 1AR após um episódio de STT e, portanto, alterar a variante anatômica da STT em alguns pacientes durante um episódio posterior.

Vários estudos relataram aumento da densidade do β AR em cardiomiócitos apicais comparados aos cardiomiócitos basais ventriculares do mesmo coração. Esse fato corroborou as observações sobre as muitas diferenças na responsividade apical e basal a catecolaminas, com células apicais demonstrando aumento da sensibilidade e das respostas inotrópicas a níveis fisiológicos normais de catecolaminas (26). Recentemente, mais estudos demonstraram diferenças ultraestruturais entre cardiomiócitos ventriculares apicais e basais isolados dos mesmos corações de roedores, o que pode explicar as diferenças apicobasais (67). Os cardiomiócitos basais ventriculares têm uma densidade quase 10 vezes maior dos cavéolos na membrana sarcolemal em comparação aos cardiomiócitos apicais ventriculares do mesmo coração (67) (Figura 4). Sabe-se que os β 2ARs são sequestrados nos cavéolos. Isso restringe o acesso aos ligantes das catecolaminas no espaço extracelular e desacopla os β 2ARs das vias do mensageiro secundário da proteína-G, de forma que a ativação do ligante não resulta na produção de AMPc. O rompimento farmacológico dos cavéolos em estudos celulares levou os cardiomiócitos basais ventriculares a apresentarem um fenótipo mais apical, com o aumento da sensibilidade das catecolaminas (67). Além disso, estudos com modelos *in silico* demonstraram que o aumento da densidade do β AR no miocárdio apical do VE, em comparação ao seu miocárdio basal, resultou no balonamento apical com ativação intensa (66) (Figura 4).

O papel central dos β ARs foi recentemente destacado em estudos com cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes induzidas (*inducible pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes*, iPSC-CMs) e tecido cardíaco projetado a partir de amostras de pacientes com STT, em comparação a iPSC-CMs de indivíduos controle do sexo feminino sem STT (Figura 5) (71). Foi identificado um aumento da resposta β 1AR-AMPc, assim como maior sensibilidade a quiescência elétrica induzida por catecolaminas em altas doses (Figura 5) (71). Essas respostas sugerem maior sensibilidade a catecolaminas nos cardiomiócitos ventriculares de pacientes com STT em comparação a indivíduos controle pareados por sexo. O mesmo estudo também projetou tecido cardíaco a partir de iPSC-CMs derivados de pacientes com STT e demonstrou redução da função contrátil basal e aumento da resposta a catecolaminas. Os investigadores também relataram anormalidades no metabolismo lipídico e identificaram potenciais diferenças nos transportadores lipídicos dos cardiomiócitos

entre pacientes com STT e indivíduos controle (71). Essas informações baseadas em modelos de STT com iPSC-CM são interessantes, sendo necessários mais estudos com células de mulheres pareadas por idade que foram expostas a estressores semelhantes, mas foram resistentes ao desenvolvimento da STT (72).

O β 2AR é ligado através da ativação do G_i para a estimulação do óxido nítrico (ON) sintase endotelial, aumentando, assim, a produção de ON. O ON pode reagir com o peróxido de hidrogênio gerado durante a ativação intensa do β 1AR, o que gera peroxinitrito, um radical livre tóxico. É possível que o estresse nitrosativo mediado pelo peroxinitrito contribua para a redução da contratilidade e para a inflamação na STT. Relatou-se que pacientes com STT apresentam aumento dos marcadores de sinalização do ON (73) e do estresse nitrosativo (25). A liberação de peroxinitrito resulta na ativação da poli(adenosina difosfato-ribose)-transferase-1, o que pode levar a um comprometimento da produção, do transporte e da utilização de metabólitos fosforilados de alta energia (fosfocreatina [PCr] e adenosina trifosfato [ATP]). Foi relatada redução drástica da relação PCr/ATP em pacientes com STT (74), embora ainda não se saiba se as alterações no metabolismo energético do miocárdio sejam uma causa ou uma consequência adaptativa ou mal adaptativa da STT.

Foram relatadas diversas alterações nos genes que regulam o metabolismo intracelular do cálcio em biópsias cardíacas de pacientes com STT durante a fase aguda. A expressão do gene cálcio adenosina trifosfatase do retículo sarcoplasmático 2a (*sarcoplasmic reticulum [SR] Ca^{2+} -adenosine-triphosphatase 2a*) encontra-se regulada negativamente, enquanto a expressão da sarcoplipina encontra-se regulada positivamente, e foi observada a desfosforilação do fosfolambano nas biópsias endomiocárdicas de pacientes com STT durante a fase aguda (75). Todas essas alterações moleculares acumuladas resultam na redução da atividade do SERCA2a, o que acarreta diminuição da recaptção de cálcio e dos estoques de cálcio no retículo sarcoplasmático, decorrente do aumento da relação fosfolambano/SERCA2a, e contribui para disfunções sistólicas e diastólicas nos segmentos afetados. Em roedores saudáveis, a administração de isoproterenol, um agonista seletivo do β 1AR e β 2AR, causa fibrose miocárdica de forma seletiva nos segmentos apicais (76), associada a disfunção contrátil e distúrbios no metabolismo miocárdico (77). Essas características foram relatadas em segmentos apicais durante a fase aguda em pacientes com STT através de tomografia por emissão de pósitrons usando fluoro-desoxiglicose (61). No nível celular, tanto em modelos animais de STT após injeção de isoproterenol como em biópsias endomiocárdicas de pacientes com STT, há acúmulo intracelular significativo de gotículas lipídicas

nos cardiomiócitos do miocárdio apical durante a fase aguda, mas não após a recuperação (24,64). Isso é consistente com uma interrupção do metabolismo mitocondrial em segmentos apicais hipocinéticos ou acinéticos, redução do consumo de ácidos graxos livres e acúmulo de gotículas lipídicas no citoplasma.

Biópsias endomiocárdicas de pacientes com STT também revelaram necrose em banda de contração, o que também foi observado em biópsias endomiocárdicas de pacientes com feocromocitoma ou hemorragia subaracnóidea. A ativação intensa dos β ARs miocárdicos por catecolaminas durante tempestades simpáticas leva à sobrecarga citosólica de cálcio (75,78).

Vários estudos genéticos em pequenas coortes de STT não foram capazes de identificar uma anormalidade genética consistente que reflita a heterogeneidade das populações e os pequenos tamanhos amostrais (79,80). Um estudo relatou que um polimorfismo L41Q no gene receptor de quinase 5 acoplado à proteína G, que ativa o *trafficking* β_2 -G_i, era mais comum em pacientes com STT do que em uma população controle pareada (81). Entretanto, esse achado não foi confirmado em dois estudos posteriores (79,80). Outro estudo relatou maior prevalência de polimorfismos específicos na proteína antiapoptótica BAG3 em uma população com STT se comparada a indivíduos controle (82), mas, novamente, esse achado não foi reproduzido em outra população (80). São necessários estudos maiores e com poder apropriado para determinar se há uma suscetibilidade genética contribuindo para a STT.

Evidências experimentais recentes demonstraram que se pode induzir balonamento apical semelhante à STT em um modelo com ratos por meio da inibição da fosfodiesterase intracelular com milrinona. Isso aumentaria os níveis de AMPc, que é um mecanismo posterior dos receptores adrenérgicos que destaca a relevância da via β AR-Gs-adenilil ciclase-AMPc-proteína quinase A (83). É possível que a autoativação dessa via na ausência de ligação aos ligantes catecolaminas e da ativação do β AR, ao mesmo tempo em que aumenta a complexidade da fisiopatologia da STT, também pode explicar por que nem todos os pacientes que desenvolvem STT apresentam aumento dos níveis de catecolaminas circulantes ou um gatilho estressor (casos espontâneos). Isso tem implicações importantes para a escolha do tratamento no manejo de pacientes com choque cardiogênico. Em nossa opinião, deve-se evitar tanto catecolaminas inotrópicas (epinefrina, norepinefrina, dobutamina) quanto inibidores da fosfodiesterase que aumentam os níveis de AMPc (milrinona, enoximona).

Corroborando o excesso de estimulação simpática cardíaca e sistêmica, foram observados altos níveis de norepinefrina no seio coronário em pacientes com STT, o que sugere um aumento da liberação local de

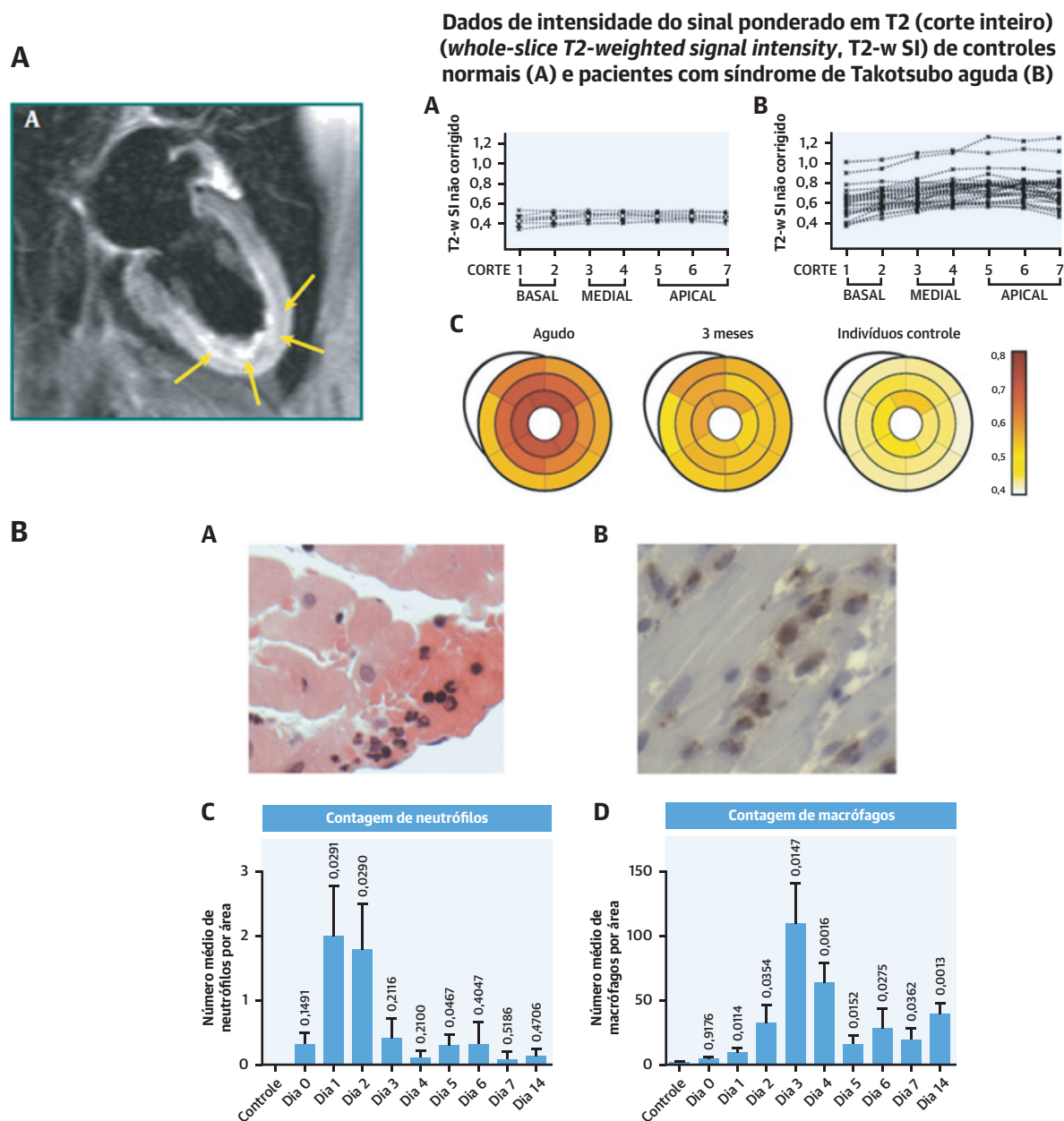
catecolaminas miocárdicas (30). Análises de variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com STT também demonstram predomínio simpático e redução considerável da atividade parassimpática durante a fase aguda (31). Estudos microneurográficos sobre a atividade do sistema nervoso simpático periférico apresentaram resultados conflitantes. Embora alguns estudos tenham relatado aumento da atividade (32), outros, paradoxalmente, demonstram redução da atividade nervosa simpática periférica (33). Essa discrepância pode depender do momento da medição em relação ao início da STT e das diferentes populações de pacientes incluídos nos estudos em termos de idade, sexo e presença de fatores de risco cardiovascular tradicionais (por exemplo, hipertensão e tabagismo). Estudos microneurográficos demonstraram uma diminuição do controle barorreflexo espontâneo do tônus simpático em alguns pacientes com STT. Durante a fase aguda, há uma redução da função neuronal simpática do coração, mensurada através de cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina combinada com iodo-123 após a tempestade simpática (34) (Figura 2).

Alterações na função simpática miocárdica estão associadas a uma resposta inflamatória intersticial mononuclear e necrose em banda de contração (um marco da toxicidade das catecolaminas) (19). O papel central da estimulação do β AR na STT foi demonstrado em diversos modelos animais (26,36,64). O balonamento apical pode ser provocado em ratos por estresse de imobilização e atenuado pelo bloqueio do α AR e do β AR (37).

ANOMALIAS NO METABOLISMO MIOCÁRDICO NA STT

Foram relatadas anomalias no metabolismo miocárdico em segmentos apicais durante a fase aguda em pacientes com STT através de tomografia por emissão de pósitrons usando fluorodesoxiglicose (84). O uso de ácidos graxos livres regionais e o transporte extracelular de glicose apresentaram redução aguda nos segmentos apicais miocárdicos afetados, mas não nos segmentos basais, durante a fase aguda (85). No nível celular, tanto em modelos animais de STT após injeção de isoproterenol como em biópsias endomiocárdicas de pacientes com STT, há acúmulo intracelular significativo de gotículas lipídicas nos cardiomiócitos do miocárdio apical durante a fase aguda, mas não após a recuperação (24,35). Isso é consistente com uma interrupção do metabolismo mitocondrial em segmentos apicais hipocinéticos ou acinéticos, redução do consumo de ácidos graxos livres e acúmulo de gotículas lipídicas no citoplasma, e pode ser uma forma de atordoamento metabólico agudo induzido por catecolamina ou por uma combinação de catecolamina e isquemia (86).

FIGURA 6 Inflamação aguda na STT e potenciais mecanismos da miocardite catecolaminérgica



(A) Aumento do T2/STIR nos segmentos apicais afetados em RMC de casos agudos de síndrome de Takotsubo (exemplo típico no painel esquerdo de RMC com as setas amarelas indicando os segmentos apicais com aumento do T2/STIR) e que persistiram por 3 meses (de Neil et al. [86], reproduzido com permissão). (B) Infiltração aguda de neutrófilos (A) e macrófagos (B) no miocárdio ventricular em um modelo em ratos de síndrome de Takotsubo induzida pela injeção de altas doses de isoproterenol com alterações temporais no número de neutrófilos (C) e macrófagos (D) no miocárdio ao longo de 14 dias após a injeção de altas doses de isoproterenol (de Wilson et al. [87], reproduzido com permissão). Abreviaturas conforme a Figura 3.

INFLAMAÇÃO NA STT

Há um corpo crescente de evidências demonstrando a ocorrência de inflamação durante a fase aguda; ademais, se persistir na fase subaguda crônica, a inflamação pode contribuir de forma importante para

disfunção cardíaca e para sintomas cardíacos em longo prazo (Figura 6). Estudos com ressonância magnética cardíaca relataram a presença de um aumento do sinal T2/STIR, o que provavelmente refletia a existência de edema agudo do miocárdio, mas apenas nos segmentos afetados, em pacientes com STT durante a fase aguda e

quando se está investigando a variante anatômica específica (84,85). Neil et al. (86) relataram pela primeira vez a presença de edema persistente nos segmentos afetados 3 a 4 meses após o episódio agudo, e, recentemente, Scally et al. (74) demonstraram anormalidades, incluindo inflamação de baixo grau, ≥ 12 meses após o episódio agudo de STT em alguns pacientes.

Os mesmos investigadores também estudaram o impacto de altas doses de catecolaminas sobre a inflamação miocárdica em um modelo pré-clínico em ratos. Eles relataram que houve infiltração de neutrófilos nas primeiras 72 h, seguida por macrófagos do tipo 1 durante 3 a 5 dias, associada com inflamação, seguida da resolução e da recuperação da disfunção contrátil (87). Também foi observado aumento dos macrófagos em amostras cardíacas *post mortem* de pacientes com STT (87) e em outros estudos que demonstram aumento do estresse oxidativo (25).

Existem exemplos de casos de STT desencadeados pela vacinação contra influenza e também por inibidores de *checkpoint* para o tratamento de câncer (que ativam os linfócitos T), o que sugere ser possível que a STT seja desencadeada por ativação e inflamação imunológicas. São necessárias mais pesquisas para entender os mecanismos imunológicos específicos que causam inflamação durante a fase aguda da STT, o que determina o desligamento eficaz da resposta imune, em comparação a pacientes com inflamação miocárdica crônica, e se direcionar a resposta inflamatória de forma terapêutica pode ser uma opção de tratamento.

ALTERAÇÕES ELETROFISIOLÓGICAS PRÓ-ARRITMIA NA STT

Estudos recentes ajudaram a elucidar as implicações prognósticas das arritmias supraventriculares e ventriculares na STT ao enfatizarem o risco considerável de complicações graves e os altos índices de mortalidade em curto e longo prazo (88-90). Propôs-se que vários mecanismos envolvendo modificação do substrato eletrofisiológico, reentrada, atividade desencadeada e automatismo anormal contribuem para a instabilidade elétrica na STT.

ARRITMIAS ATRIAIS. Alongamento atrial agudo e inflamação poderiam ocorrer seja como consequência indireta do aumento da pressão de enchimento do VE ou como consequência direta dos altos níveis de catecolaminas no miocárdio atrial. A função de esvaziamento do átrio esquerdo esteve correlacionada com a fração de ejeção do VE e apresentou recuperação no seguimento (91). Acredita-se que a inflamação contribua para o início e a perpetuação de arritmias atriais consistentes com a descrição de altos níveis circulantes de

marcadores inflamatórios e infiltração miocárdica por células inflamatórias em pacientes com STT. Um estudo recente associou marcadores de inflamação sistêmica com arritmias atriais e prognóstico em pacientes com STT (88).

ARRITMIAS VENTRICULARES. Numerosas investigações demonstraram anteriormente que a infusão de baixas doses de catecolaminas ou estresse mental estiveram associados ao encurtamento do QT (92). Em contrapartida, pacientes com STT frequentemente apresentam prolongamento do QT durante a fase aguda, com padrão de síndrome do QT longo adquirida e inversão da onda T (sinal de Wellens), o qual também foi relatado em pacientes com feocromocitoma (93,94). Na STT, o prolongamento do QT e a máxima profundidade da onda T foram evidenciados 3 a 4 dias após o início da STT e retornaram aos valores basais após 3 meses (93). Liberação de epinefrina, inflamação, edema miocárdico, isquemia, estresse oxidativo e baixos de estrogênio foram propostos como mecanismos importantes envolvidos no prolongamento do QT e na inversão da onda T na STT. Por analogia com a síndrome do QT longo congênita, é provável que a redução da taxa de repolarização e o prolongamento da duração do potencial de ação (*action potential duration*, APD) envolvam a regulação positiva das correntes de entrada, incluindo I_{Ca} e I_{Na} , e a regulação negativa das correntes de saída, tais como I_{to} ou canais de potássio. No cenário de prolongamento da APD e do QT, os batimentos desencadeados podem causar *torsades de pointes* ou arritmias ventriculares polimórficas. Utilizando iPSC-CMs humanos, um estudo experimental recente descreveu o mecanismo eletrofisiológico por meio do qual as catecolaminas poderiam induzir o prolongamento da APD e do QT (95). Nesse modelo, a isoprenalina em concentração tóxica aumentou a produção de espécies oxidativas reativas e prolongou a APD, devido ao aumento da I_{Na} tardia à diminuição da I_{to} . O estradiol β reduziu a expressão dos β ARs, incluindo o $\beta 2$ AR, diminuiu a produção de espécies oxidativas reativas induzida pela superestimulação do adrenoceptor e preveniu os efeitos do isoproterenol sobre as características eletrofisiológicas dos iPSC-CMs humanos. Esses achados sugeriram que a redução dos níveis de estrogênio podem ocasionar uma maior expressão dos β ARs e corroboram a maior suscetibilidade à STT em mulheres pós-menopáusicas (95).

Estudos experimentais demonstraram que várias citocinas pró-inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral- α e interleucina-6, induzem o prolongamento da APD e do QT ao diminuírem a corrente transitória de saída I_{to} ou ao aumentarem a corrente de cálcio do tipo L (96,97). O edema miocárdico também pode contribuir para o prolongamento do QT e para a dispersão da onda

T. Foi relatado edema miocárdico transmural com gradiente apicobasal na fase aguda utilizando ressonância magnética cardíaca (93). Foram demonstradas correlações entre edema miocárdico e índices eletrocardiográficos de repolarização. Além disso, evidenciou-se que o desenvolvimento e a resolução das anormalidades de repolarização ventricular e do edema miocárdico do VE ocorreram em paralelo, o que sugere associação causal (93). Aumento do automatismo, da APD, do intervalo QT e da dispersão, indução de pós-despolarização precoce e tardia e aumento da dispersão transmural da repolarização podem levar à reentrada cardíaca e ao início da arritmia ventricular. Outros relatos enfatizaram que o edema também poderia contribuir para os distúrbios de condução observados na STT, incluindo bloqueio atrioventricular completo, bloqueio sinoatrial ou falha transitória de estimulação (98). Embora o risco de arritmia ventricular seja considerado, na maioria das vezes, transitório, a persistência de distúrbios de condução, juntamente com a alta taxa de estimulação ventricular em pacientes com STT que necessitam da implantação de um marcapasso, aponta para o fato de que as fibras de condução são particularmente sensíveis a edema, inflamação, isquemia ou aumento das catecolaminas (89).

STT COMO UMA RESPOSTA CARDÍACA PROTETORA AO ESTRESSE

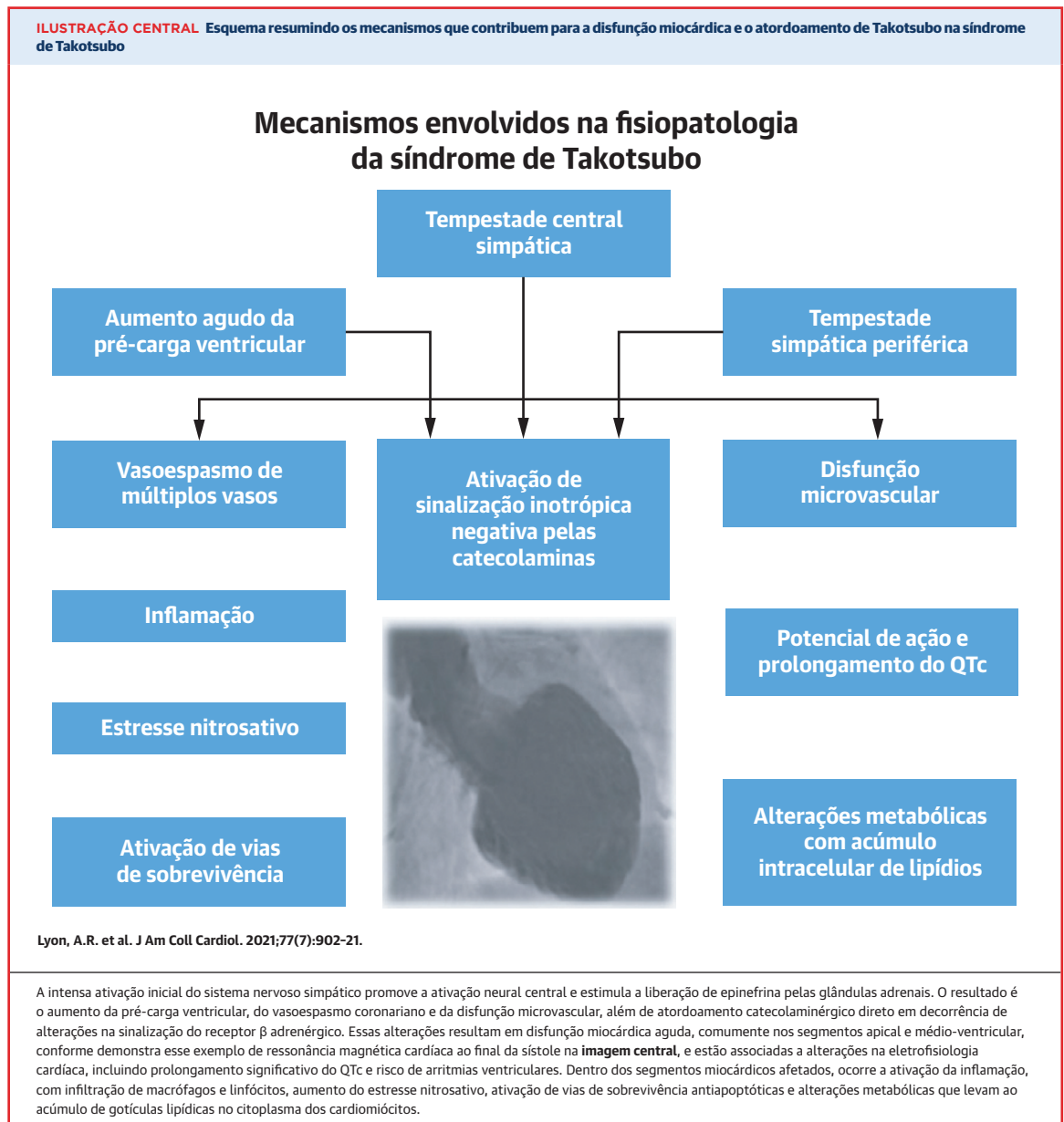
As graves anormalidades do movimento da parede observadas na STT são transitórias, o que sugere que mecanismos protetores possam operar para preservar a integridade do miocárdio. São conhecidos pelo menos dois mecanismos que podem suscitar a proteção do miocárdio. O primeiro é representado pelos mecanismos protetores relacionados ao β AR. Conforme discutido anteriormente, níveis suprafisiológicos de epinefrina fazem com que o β 2AR passe a se acoplar ao G_i e não ao G_s , causando, portanto, uma resposta inotrópica negativa, mas ativando também vias protetoras antiapoptóticas (26,62). Uma importante via de sobrevivência celular ativada pela via β 2AR- G_i é a via de sobrevivência fosfoinositídeo 3-quinase/proteína quinase B, ativada durante a fase aguda da STT em biópsias endomiocárdicas de pacientes (Figura 5) (23). A proteína quinase B é crucial para o crescimento cardíaco pós-natal e para a angiogênese coronariana. Além disso, os alvos posteriores da proteína quinase B, especialmente os alvos mecanísticos da rapamicina e glicogênio sintase quinase 3, são reguladores comprovados do metabolismo, da proliferação e da sobrevivência celular. A sobrevivência celular é atingida através de vários mecanismos: 1) inibição direta da apoptose; 2) inibição de fatores transcripcionais pró-apoptóticos; 3) estimulação dos fatores

transcripcionais anti-apoptóticos; e 4) estimulação do metabolismo celular pela inibição do glicogênio sintase quinase 3. A demonstração de que a regulação negativa da função miocárdica é um mecanismo protetor causado por uma forte redução da perfusão foi confirmada por diversos estudos clínicos que demonstraram uma disparidade inversa entre perfusão e metabolismo, o que é normalmente observado durante o atordoamento miocárdico (53).

STT COMO UMA SÍNDROME CARDIOCIRCULATÓRIA

Para além dos efeitos diretos do estresse sobre o miocárdio e a vasculatura coronariana, também deve-se considerar os efeitos sistêmicos dos altos níveis de catecolaminas, especialmente sobre a vasculatura periférica. A administração de diferentes catecolaminas causa as diversas variantes ventriculares da STT, com um mecanismo dependente do pós-carga contribuindo para o desenvolvimento da STT (12). Com base nessas observações experimentais, Redfors et al. (28) propuseram que a STT pode ser a única forma de atordoamento miocárdico (atordoamento de Takotsubo). Na STT, a base para esse atordoamento pode ser uma demanda excessiva de oxigênio causada pela ativação excessiva do β 1AR e do β 2AR mediada pelas catecolaminas, em vez da falta de suprimento de oxigênio que ocorre durante um atordoamento isquêmico. Visto que o suprimento de oxigênio permanece adequado para a manutenção das funções celulares basais, a grave regulação negativa autoiniciada das atividades contráteis corrige de forma eficaz a discrepância entre suprimento e demanda na STT. Esse modelo demonstrou que fortes estímulos vasodilatadores e inotrópicos se sobrepõem aos arcos reflexos autônomos. Portanto, o aumento da contratilidade e a redução do pós-carga acarretam um aumento da fração de ejeção, com a quase obliteração do lúmen do VE na sístole durante os primeiros segundos após o aumento das catecolaminas (fase imediata). A acinesia apical se desenvolve nos minutos posteriores. Nesse modelo pré-clínico, o balonamento apical pode se transformar em balonamento basal simplesmente pela manipulação da resistência vascular periférica (12). O balonamento apical pode se desenvolver em casos de pós-carga, enquanto o balonamento basal se desenvolve em casos de alta pós-carga.

ATORDOAMENTO DE TAKOTSUBO - ATORDOAMENTO CATECOLAMINÉRGICO OU UMA COMBINAÇÃO DE ATORDOAMENTO CATECOLAMINÉRGICO E ISQUÊMICO - UMA ENTIDADE FISIOPATOLÓGICA SEPARADA. Em resumo, evidências crescentes de estudos experimentais e clínicos demonstram que a



ativação intensa do β AR, talvez inicialmente dominada pelo β 1AR, ativa a G_s , o que ocasiona um aumento do estresse oxidativo e hipercontratilidade transitória durante os segundos iniciais. Então, ocorre a ativação da via cardioprotetora β 2AR- G_i , especialmente quando há altos níveis de epinefrina com respostas diferenciais entre os miocárdios vasculares apical e basal. A seguir, a via β 2AR- G_i ativa a via antiapoptótica e cardioprotetora fosfoinositídeo 3-quinase/proteína quinase B, o que limita a necrose dos miócitos e permite a recuperação do miocárdio.

Uma hipótese integrada para explicar todas as observações poderia se concentrar na isquemia

miocárdica simultânea e sobreposta que ocorre de forma secundária ao vasoespasma epicárdico e/ou disfunção microvascular. Isso pode resultar em vasoconstricção dependente do α AR e mediada por epinefrina e norepinefrina, aumento da geração de espécies reativas, comprometimento da função mitocondrial, com acúmulo de gotículas lipídicas, e maior produção de ON pela intensa ativação do β 2AR- G_i , o que leva à geração de peroxinitrito. Todos esses fatores acarretam disfunção contrátil e inflamação. A interação entre o ventrículo e a pós-carga vascular (acoplamento ventriculoarterial) e a indução da obstrução do trato de efluxo do VE podem influenciar os gradientes de pressão intracavitária do

VE e sua dinâmica e, juntamente com a distribuição das terminações nervosas simpáticas, dos β 1ARs e dos β 2ARs, determinará qual variante se desenvolverá (apical, mediana ou basal). Ainda é preciso determinar a função do endocárdio, que será exposto a uma elevada tensão de cisalhamento transitória e ao suprimento de ON endocárdico para o miocárdio adjacente nos segmentos afetados (99).

Esse modelo pode ser considerado um atordoamento catecolaminérgico isolado ou uma combinação de atordoamento catecolaminérgico e isquêmico e poderia ser considerado como atordoamento de Takotsubo. Cogitamos a hipótese de que casos com atordoamento catecolaminérgico isolado geralmente terão uma recuperação completa, com inflamação residual mínima e poucas complicações. Em contrapartida, os casos em que houve uma combinação de atordoamento catecolaminérgico e isquêmico apresentam um grau mais elevado de inflamação aguda, maior lesão miocárdica e maior risco de complicações agudas. Os sobreviventes terão maior probabilidade de desenvolver problemas cardíacos em longo prazo, devido à inflamação persistente (Ilustração Central).

IMPLICAÇÕES PARA O MANEJO CLÍNICO

Não existem ensaios clínicos randomizados que corroborem recomendações específicas de tratamento para a síndrome de Takotsubo. Todos os documentos publicados a respeito das recomendações de tratamento são baseados na opinião de especialistas e precisam ser validados em estudos randomizados (1,10). Visto que a característica central da STT é a rápida recuperação da função cardíaca normal na maioria dos casos, a mais importante doutrina que deve guiar a tomada de decisão é o princípio ético fundamental da medicina: *primum non nocere* (em primeiro lugar, não causar danos). O principal objetivo do tratamento intra-hospitalar deve ser oferecer cuidados de apoio para manter a vida e minimizar complicações durante a recuperação. Em casos leves, pode não ser necessário nenhum tratamento ou pode ser necessária apenas uma terapia médica de curta duração. Em casos graves complicados por insuficiência circulatória progressiva e choque cardiogênico, deve-se considerar assistência mecânica precoce como uma ponte para a recuperação. Pacientes com STT que apresentam disfunção sistólica significativa no VE (fração de ejeção do VE <40%) devem ser tratados com inibidores de enzima de conversão da angiotensina e betabloqueadores licenciados para casos de insuficiência cardíaca. Recomendamos carvedilol como o betabloqueador de preferência, exceto na presença de obstrução do trato de efluxo

do VE clinicamente significativa. Se houver obstrução do trato de efluxo do VE, é preferível utilizar bloqueadores beta-1 seletivos (por exemplo, bisoprolol). Tanto os inibidores de enzima de conversão da angiotensina como os betabloqueadores podem ser interrompidos uma vez recuperada a função do VE, desde que não haja outras indicações (por exemplo, taquiarritmias, hipertensão).

CONCLUSÕES

A STT é uma condição clínica complexa desencadeada por estressores emocionais ou físicos. O reconhecimento dessa síndrome de insuficiência cardíaca aguda tem progressivamente aumentado nos últimos anos, com a compreensão de que não se trata de uma condição benigna, devido à taxa de mortalidade durante a fase aguda, à mortalidade em longo prazo, às anormalidades cardiovasculares persistentes e ao risco de recorrência. Cada uma das hipóteses fisiopatológicas debatidas traz uma importante contribuição, mas, isoladamente, nenhuma explica todos os mecanismos que levam ao atordoamento na STT. Existem muitos aspectos da STT que ainda não foram totalmente compreendidos. Mais esforços de pesquisa são necessários para corroborar, refutar, refinar e/ou unificar essas hipóteses. São necessários ensaios clínicos para avaliar novas estratégias de tratamento durante a fase aguda, para analisar tratamentos para reduzir o risco de problemas cardiovasculares residuais nos sobreviventes da STT e para prevenir a recorrência em casos de alto risco. Pesquisas futuras devem enfocar os mecanismos miocárdicos específicos subjacentes às anormalidades na sinalização do β AR e as vias posteriores, a inflamação, o metabolismo, os fatores de risco genéticos e epigenéticos e a disfunção microvascular, a fim de identificar quais devem ser os alvos do tratamento. Ainda é preciso explorar as diferenças entre os sexos em todos esses mecanismos. Espera-se que, no futuro, seja desenvolvida uma nova base de evidências clínicas para orientar a tomada de decisão e melhorar a qualidade de vida e os desfechos dos pacientes com STT.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr. Alexander R. Lyon, Department of Cardiology, Royal Brompton Hospital, London SW3 6NP, United Kingdom. E-mail: a.lyon@ic.ac.uk. Twitter: @RBandH, @ElmirOmerovic2.

REFERÊNCIAS

1. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:8-27.
2. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (Part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J* 2018;39:2032-46.
3. Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, et al. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2016;37:2823-9.
4. Kato K, Lyon AR, Ghadri JR, Templin C. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. *Heart* 2017;103:1461-9.
5. Medina de Chazal H, Del Buono MG, Keyser-Marcus L, et al. Stress cardiomyopathy diagnosis and treatment: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1955-71.
6. Gili S, Cammann VL, Schlossbauer SA, et al. Cardiac arrest in takotsubo syndrome: results from the InterTAK Registry. *Eur Heart J* 2019;40:2142-51.
7. Di Vece D, Citro R, Cammann VL, et al. Outcomes associated with cardiogenic shock in Takotsubo syndrome. *Circulation* 2019;139:413-5.
8. Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, et al. Long-term prognosis of patients with Takotsubo syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:874-82.
9. Redfors B, Vedad R, Angerås O, et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction – a report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol* 2015;185:282-9.
10. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (Part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J* 2018;39:2047-62.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019;40:237-69.
12. Redfors B, Ali A, Shao Y, Lundgren J, Gan LM, Omerovic E. Different catecholamines induce different patterns of takotsubo-like cardiac dysfunction in an apparently afterload dependent manner. *Int J Cardiol* 2014;174:330-6.
13. Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:387-97.
14. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Circulation* 2017;135:2426-41.
15. Tranter MH, Wright PT, Sikkil MB, Lyon AR. Takotsubo cardiomyopathy: the pathophysiology. *Heart Fail Clin* 2013;9:187-96. viii-ix.
16. Yoshikawa T. Takotsubo cardiomyopathy, a new concept of cardiomyopathy: clinical features and pathophysiology. *Int J Cardiol* 2015;182:297-303.
17. Cimarelli S, Imperiale A, Ben-Sellem D, et al. Nuclear medicine imaging of takotsubo cardiomyopathy: typical form and midventricular ballooning syndrome. *J Nucl Cardiol* 2008;15:137-41.
18. Nef HM, Mollmann H, Kostin S, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J* 2007;28:2456-64.
19. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352:539-48.
20. Gagnon N, Mansour S, Bitton Y, Bourdeau I. Takotsubo-like cardiomyopathy in a large cohort of patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pract* 2017;23:1178-92.
21. Wittstein IS. Stress cardiomyopathy: a syndrome of catecholamine-mediated myocardial stunning? *Cell Mol Neurobiol* 2012;32:847-57.
22. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141:858-65.
23. Nef HM, Mollmann H, Hilpert P, et al. Activated cell survival cascade protects cardiomyocytes from cell death in Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2009;11:758-64.
24. Shao Y, Redfors B, Stahlman M, et al. A mouse model reveals an important role for catecholamine-induced lipotoxicity in the pathogenesis of stress-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2013;15:9-22.
25. Surikow SY, Raman B, Licari J, Singh K, Nguyen TH, Horowitz JD. Evidence of nitrosative stress within hearts of patients dying of Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2015;189:112-4.
26. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a beta2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 2012;126:697-706.
27. Izumi Y, Okatani H, Shiota M, et al. Effects of metoprolol on epinephrine-induced takotsubo-like left ventricular dysfunction in non-human primates. *Hypertens Res* 2009;32:339-46.
28. Redfors B, Shao Y, Ali A, Sun B, Omerovic E. Rat models reveal differences in cardiocirculatory profile between Takotsubo syndrome and acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;16:632-8.
29. Redfors B, Shao Y, Wikstrom J, et al. Contrast echocardiography reveals apparently normal coronary perfusion in a rat model of stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:152-7.
30. Kume T, Kawamoto T, Okura H, et al. Local release of catecholamines from the hearts of patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J* 2008;72:106-8.
31. Ortak J, Khatatib K, Barantke M, et al. Evolution of cardiac autonomic nervous activity indices in patients presenting with transient left ventricular apical ballooning. *PACE* 2009;32:S21-5.
32. Vaccaro A, Despas F, Delmas C, et al. Direct evidences for sympathetic hyperactivity and baroreflex impairment in Tako Tsubo cardiopathy. *PLoS One* 2014;9:e93278.
33. Schultz T, Shao Y, Redfors B, et al. Stress-induced cardiomyopathy in Sweden: evidence for different, ethnic predisposition and altered cardiocirculatory status. *Cardiology* 2012;122:180-6.
34. Burgdorf C, von Hof K, Schunkert H, Kurowski V. Regional alterations in myocardial sympathetic innervation in patients with transient left-ventricular apical ballooning (Tako-Tsubo cardiomyopathy). *J Nucl Cardiol* 2008;15:65-72.
35. Ali A, Redfors B, Lundgren J, et al. Effects of pretreatment with cardiostimulants and betablockers on isoprenaline-induced takotsubo-like cardiac dysfunction in rats. *Int J Cardiol* 2019;281:99-104.
36. Sachdeva J, Dai W, Kloner RA. Functional and histological assessment of an experimental model of Takotsubo's cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000921.
37. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Tsuruo Y, Ishikura F. Catecholamines and estrogen are involved in the pathogenesis of emotional stress-induced acute heart attack. *Ann N Y Acad Sci* 2008;479-85.
38. Machuki JO, Zhang HY, Harding SE, Sun H. Molecular pathways of oestrogen receptors and adrenergic receptors in cardiac cells: recognition of their similarities, interactions and therapeutic value. *Acta Physiol (Oxf)* 2018;222:e12978.
39. Gautam S, Shankar N, Tandon OP, Goel N. Comparison of cardiac autonomic functions among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy, and premenopausal women. *Indian J Physiol Pharmacol* 2011;55:297-303.
40. Kelly MM, Tyrka AR, Price LH, Carpenter LL. Sex differences in the use of coping strategies: predictors of anxiety and depressive symptoms. *Depress Anxiety* 2008;25:839-46.
41. Suzuki H, Matsumoto Y, Kaneta T, et al. Evidence for brain activation in patients with takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2013;78:256-8.
42. Hiestand T, Hanggi J, Klein C, et al. Takotsubo syndrome associated with structural brain alterations of the limbic system. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:809-11.
43. Templin C, Hanggi J, Klein C, et al. Altered limbic and autonomic processing supports brain-heart axis in Takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2019;40:1183-7.
44. Akashi YJ, Barbaro G, Sakurai T, Nakazawa K, Miyake F. Cardiac autonomic imbalance in patients with reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy. *QJM* 2007;100:335-43.
45. Madias JE. Do we need MIBG in the evaluation of patients with suspected Takotsubo syndrome? Diagnostic, prognostic, and pathophysiologic connotations. *Int J Cardiol* 2016;203:783-4.
46. Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure; 1990:56-64.
47. Martin EA, Prasad A, Rihal CS, Lerman LO, Lerman A. Endothelial function and vascular response to mental stress are impaired in patients with apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1840-6.
48. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, Araki M, Dohyama

- K, Tanio H. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:737-42.
49. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:743-8.
50. Davies JE, Whinnett ZI, Francis DP, et al. Evidence of a dominant backward-propagating "suction" wave responsible for diastolic coronary filling in humans, attenuated in left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2006;113:1768-78.
51. Yoshida T, Hibino T, Kako N, et al. A pathophysiologic study of tako-tsubo cardiomyopathy with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur Heart J* 2007;28:2598-604.
52. Redfors B, Shao Y, Ali A, Omerovic E. Are ischemic stunning, conditioning, and "takotsubo" different sides to the same coin? *Int J Cardiol* 2014;172:490-1.
53. Cimarelli S, Sauer F, Morel O, Ohlmann P, Constantinesco A, Imperiale A. Transient left ventricular dysfunction syndrome: pathophysiological bases through nuclear medicine imaging. *Int J Cardiol* 2010;144:212-8.
54. Redfors B, Shao Y, Wikström J, et al. Contrast echocardiography reveals apparently normal coronary perfusion in a rat model of stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:152-7.
55. Haghi D, Roehm S, Hamm K, et al. Takotsubo cardiomyopathy is not due to plaque rupture: an intravascular ultrasound study. *Clin Cardiol* 2010;33:307-10.
56. Fiol M, Carrillo A, Rodriguez A, Herrero J, Garcia-Niebla J. Left ventricular ballooning syndrome due to vasospasm of the middle portion of the left anterior descending coronary artery. *Cardiol J* 2012;19:314-6.
57. Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri JR, et al. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;35:999-1006.
58. Uchida Y, Egami H, Uchida Y, et al. Possible participation of endothelial cell apoptosis of coronary microvessels in the genesis of Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2010;33:371-7.
59. Barletta G, Del Pace S, Boddi M, et al. Abnormal coronary reserve and left ventricular wall motion during cold pressor test in patients with previous left ventricular ballooning syndrome. *Eur Heart J* 2009;30:3007-14.
60. Kawano H, Okada R, Yano K. Histological study on the distribution of autonomic nerves in the human heart. *Heart Vessels* 2003;18:32-9.
61. Christensen TE, Bang LE, Holmvang L, et al. Cardiac Tc-99m sestamibi SPECT and F-18 FDG PET as viability markers in takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;30:1407-16.
62. Lyon AR, Rees PSC, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy - a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:22-9.
63. Mori H, Ishikawa S, Kojima S, et al. Increased responsiveness of left-ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. *CV Res* 1993;27:192-8.
64. Shao Y, Redfors B, Scharin Tang M, et al. Novel rat model reveals important roles of betaadrenoreceptors in stress-induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2013;168:1943-50.
65. Heubach JF, Blaschke M, Harding SE, Ravens U, Kaumann AJ. Cardiostimulant and cardiodepressant effects through overexpressed human b2-adrenoceptors in murine heart. *Naunyn-Schmiedeberg's ArchPharmacol* 2003;367:380-90.
66. Land S, Niederer SA, Louch WE, et al. Computational modeling of Takotsubo cardiomyopathy: effect of spatially varying beta-adrenergic stimulation in the rat left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;307:H1487-96.
67. Wright PT, Bhogal NK, Diakonov I, et al. Cardiomyocyte membrane structure and cAMP compartmentation produce anatomical variation in beta2AR-cAMP responsiveness in murine hearts. *Cell Rep* 2018;23:459-69.
68. Heubach JF, Ravens U, Kaumann AJ. Epinephrine activates both G(s) and G(i) pathways, but norepinephrine activates only the G(s) pathway through human beta(2)-adrenoceptors overexpressed in mouse heart. *Mol Pharmacol* 2004;65:1313-22.
69. Wang Y, De Arcangelis V, Gao X, Ramani B, Jung YS, Xiang Y. Norepinephrine- and epinephrine-induced distinct beta2-adrenoceptor signaling is dictated by GRK2 phosphorylation in cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2008;283:1799-807.
70. El-Battrawy I, Santoro F, Stiermaier T, et al. Incidence and clinical impact of recurrent Takotsubo syndrome: results from the GEIST Registry. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e010753.
71. Borchert T, Hubscher D, Guessoum CI, et al. Catecholamine-dependent beta-adrenergic signaling in a pluripotent stem cell model of Takotsubo cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:975-91.
72. Lyon A. Stress in a dish: exploring the mechanisms of Takotsubo syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:992-5.
73. Nguyen TH, Neil CJ, Sverdlow AL, et al. Enhanced NO signaling in patients with Takotsubo cardiomyopathy: short-term pain, long-term gain? *Cardiovasc Drugs Ther* 2013;27:541-7.
74. Scally C, Rudd A, Mezincescu A, et al. Persistent long-term structural, functional, and metabolic changes after stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Circulation* 2018;137:1039-48.
75. Nef HM, Mollmann H, Trold C, et al. Abnormalities in intracellular Ca2b regulation contribute to the pathomechanism of Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2009;30:2155-64.
76. Rona G. Catecholamine cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17:291-306.
77. Heather LC, Catchpole AF, Stuckey DJ, Cole MA, Carr CA, Clarke K. Isoproterenol induces in vivo functional and metabolic abnormalities similar to those found in the infarcted rate heart. *J Physiol Pharmacol* 2009;60:31-9.
78. Nef HM, Mollmann H, Hilpert P, et al. Sympathoadrenergic overstimulation in Tako-Tsubo cardiomyopathy triggered by physical and emotional stress. *Int J Cardiol* 2008;130:266-8.
79. Figtree GA, Bagnall RD, Abdulla I, et al. No association of G-protein-coupled receptor kinase 5 or beta-adrenergic receptor polymorphisms with Takotsubo cardiomyopathy in a large Australian cohort. *Eur J Heart Fail* 2013;15:730-3.
80. Mattsson E, Saliba-Gustafsson P, Ehrenborg E, Tornvall P. Lack of genetic susceptibility in takotsubo cardiomyopathy: a case-control study. *BMC Med Genet* 2018;19:39.
81. Spinelli L, Trimarco V, Di Marino S, Marino M, Iaccarino G, Trimarco B. L41Q polymorphism of the G protein coupled receptor kinase 5 is associated with left ventricular apical ballooning syndrome. *Eur J Heart Fail* 2010;12:13-6.
82. Citro R, d'Avenia M, De Marco M, et al. Polymorphisms of the antiapoptotic protein bag3 may play a role in the pathogenesis of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2013;168:1663-5.
83. Ali A, Redfors B, Lundgren J. Effects of pretreatment with cardio-stimulants and betablockers on isoprenaline induced takotsubo-like dysfunction in rats. *Int J Cardiol* 2019;281:99-104.
84. Eitel I, Behrendt F, Schindler K, et al. Differential diagnosis of suspected apical ballooning syndrome using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2008;29:2651-9.
85. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 2011;306:277-86.
86. Neil C, Nguyen TH, Kucia A, et al. Slowly resolving global myocardial inflammation/oedema in Tako-Tsubo cardiomyopathy: evidence from T2-weighted cardiac MRI. *Heart* 2012;98:1278-84.
87. Wilson HM, Cheyne L, Brown PAJ, et al. Characterization of the myocardial inflammatory response in acute stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Sci* 2018;3:766-78.
88. Jesel L, Berthon C, Messas N, et al. Atrial arrhythmias in Takotsubo cardiomyopathy: incidence, predictive factors, and prognosis. *Europace* 2019;21:298-305.
89. Jesel L, Berthon C, Messas N, et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac arrest in Takotsubo cardiomyopathy: incidence, predictive factors, and clinical implications. *Heart Rhythm* 2018;15:1171-8.
90. Moller C, Eitel C, Thiele H, Eitel I, Stiermaier T. Ventricular arrhythmias in patients with Takotsubo syndrome. *J Arrhythm* 2018;34:369-75.
91. Stiermaier T, Graf T, Moller C, et al. Transient left atrial dysfunction is a feature of Takotsubo syndrome. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:15.
92. Abisse SS, Lampert R, Burg M, Soufer R, Shusterman V. Cardiac repolarization instability during psychological stress in patients with ventricular arrhythmias. *J Electrocardiol* 2011;44:678-83.
93. Perazzolo Marra M, Zorzi A, Corbetti F, et al. Apicobasal gradient of left ventricular myocardial edema underlies transient T-wave inversion and QT interval prolongation (Wellens' ECG pattern) in Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2013;10:70-7.
94. Choi SY, Cho KI, Han YJ, et al. Impact of pheochromocytoma on left ventricular hypertrophy and QTc prolongation: comparison with Takotsubo cardiomyopathy. *Korean Circ J* 2014;44:89-96.
95. El-Battrawy I, Zhao Z, Lan H, et al. Estradiol protection against toxic effects of catecholamine on electrical properties in human-induced

pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. *Int J Cardiol* 2018;254:195-202.

96. Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Bertolozzi I, et al. Systemic inflammation as a novel QT-prolonging risk factor in patients with torsades de pointes. *Heart* 2017;103:1821-9.

97. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk:

lessons from rheumatoid arthritis. *Eur Heart J* 2017;38:1717-27.

98. Brunetti ND, D'Arienzo G, Sai R, et al. Delayed ventricular pacing failure and correlations between pacing thresholds, left ventricular ejection fraction, and QTc values in a male with Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2018;41:1487-90.

99. Brutsaert DL. Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2007;9:854. author reply 855.

PALAVRAS-CHAVE sinalização
β-adrenérgica, catecolaminas,
inflamação, fisiopatologia, estresse,
atordoamento de Takotsubo,
síndrome de Takotsubo

COMENTÁRIO EDITORIAL



Síndrome de Takotsubo: atualizando e quebrando paradigmas

Sílvia Marinho Martins Alves¹, Lucas Reis²

A síndrome do coração partido, cardiomiopatia do stress ou síndrome de Takotsubo (STT) são de descrição mais recente a outras na cardiologia. As pesquisas na área vêm aumentando, especialmente na última década, tentando desvendar a “misteriosa” síndrome. Muitos paradigmas foram quebrados desde sua descrição inicial¹, não só quanto à benignidade como também a seus fatores desencadeantes. O registro INTERTAK demonstrou taxas de complicações intra-hospitalares graves, como morte e choque, similares aos pacientes com síndrome coronariana aguda². Com o propósito de melhor compreender a patologia, o artigo “Fisiopatologia da Síndrome de Takotsubo” discorre, de forma bastante ampla, várias questões que povoam discussões na área.

À luz do conhecimento atual, a compreensão da patogênese é multifatorial com a interação de diversos mecanismos, como espasmos coronarianos, disfunção microvascular e alterações simpáticas, tendo esta última desempenhado papel central na fisiopatologia da STT. Dados, como níveis elevados de catecolaminas plasmáticas em pacientes com infarto agudo do miocárdio³ e surgimento da doença como complicação cardíaca de feocromocitoma⁴, corroboram essa hipótese.

A participação das catecolaminas contribui, também, na compreensão da disfunção regional, principalmente o achado típico de balonamento apical. A alta concentração de receptores adrenérgicos no ápice ventricular esquerdo atua protegendo o miocárdio de maiores danos. Por outro lado, promove um déficit inotrópico na região que, combinado com a maior sensibilidade aos altos níveis de catecolaminas na região apical, torna esse achado tão peculiar.

Os clássicos fatores desencadeantes psicológicos deixaram de ser os preponderantes. Têm sido identificadas

inúmeras causas - as emoções de forte intensidade, quer sejam com impacto positivo ou negativo, e os estressores “físicos”. Apesar disso, em torno de 25%, não se reconhecem tais fatores. Vale a pena ressaltar que a soma de vivências anteriores também pode levar a evento posterior e talvez dificulte a definição causal.

Quanto à forte predominância feminina, algumas hipóteses foram consideradas. A maioria baseia-se na privação do estrogênio, ocasionando um aumento do impulso simpático e da disfunção endotelial. Outra consideração muito singular diz respeito a formas distintas de enfrentamento ao estresse entre sexos. Os homens usam métodos focados em problemas para lidar com experiências estressantes; por outro lado, as mulheres tendem a mudar suas respostas emocionais e assim relatando maior sofrimento psicológico.

Estudos realizados com ultrassom intracoronariano descartaram a presença de placa, dissecção ou trombo, afastando, assim, a ideia da associação com infarto agudo do miocárdio e vasoconstricção coronariana⁵. Quanto à hipótese da vasoconstricção levando à isquemia, sobreposta à alta estimulação catecolaminérgica, não se demonstraram evidências de espasmo epicárdico, mesmo com uso de agentes provocativos. Acredita-se que o vasoespasma seja um epifenômeno após a exposição sistêmica a altos níveis de epinefrina e de norepinefrina. Em resumo, disfunções macrovascular e microvascular com reatividade vasomotora anormal são achados comuns e podendo estar presentes em pacientes com STT, mas não está claro se essas são a causa ou o resultado do episódio agudo.

Os polimorfismos envolvidos na patogênese da STT demonstraram diferenças nos vários subtipos de adrenoceptores e receptores de estrogênio⁶. Desse modo, a predisposição genética poderia explicar o porquê de

¹ Doutorado - INCOR - USP, Fellow European Society of Cardiology, Cardiologista - ambulatório de doença de Chagas e IC - PROCAPE - Universidade de Pernambuco.

² Cardiologista - ambulatório PROCAPE - Universidade de Pernambuco.

alguns pacientes desenvolverem a doença, mesmo sem estressor anterior e o seu risco de recorrência. Mais recentemente, foram demonstradas também anormalidades na estrutura funcional e na atividade das áreas do cérebro, relacionadas às emoções e ao sistema nervoso simpático - disfunção do sistema límbico - através da ressonância magnética⁷. Uma ativação neural central, desencadeada pelo estímulo iniciado no sistema nervoso simpático, promove a liberação de epinefrina pelas glândulas adrenais. O resultado é um aumento de pós carga ventricular, vasoespasma coronariano e disfunção microvascular com atordoamento catecolaminérgico. A questão-chave é se essas mudanças eram pré-existent e contribuíram para a vulnerabilidade ao quadro ou foram adquiridas como resultado de uma grande tempestade de catecolaminas.

Alguns casos provavelmente desencadeados pela vacinação contra influenza⁸ e inibidores de checkpoint sugerem que também é possível a STT ser desencadeada por via imunológica - ativação e inflamação. Em contrapartida, não se explica como o sistema imunológico atua nem como atuam os mecanismos da inflamação durante a fase aguda.

A transitoriedade das graves anormalidades do movimento da parede observadas tem provável mecanismo de proteção e opera para preservar a integridade miocárdica. Os mesmos níveis suprafisiológicos de epinefrina, que são deletérios, podem promover, através de vias de sobrevivência celular, inibição direta da apoptose e estimulação de fatores antiapoptóticos, promovendo a recuperação da função do ventrículo esquerdo através de uma proteção miocárdica. A disfunção microcirculatória coronária, quando presente, é transitória, e sua

recuperação se correlaciona com a melhora da função miocárdica, sugerindo que as alterações encontradas são provavelmente parte integrante da progressão.

Reitera-se que distinto ao conhecimento prévio, a evolução a longo prazo pode ser preocupante. A inflamação da fase aguda pode perdurar e continuar contribuindo para a disfunção cardíaca persistente. Casos com atordoamento catecolaminérgico isolado tendem a apresentar recuperação completa; em contrapartida, uma maior lesão miocárdica e risco de complicações agudas e crônicas, quando há combinação com atordoamento isquêmico.

No período pandêmico, houve descrição de pacientes com COVID-19 desenvolvendo a STT. A insuficiência respiratória parece apresentar gatilho, provavelmente por resposta imune sistêmica, liberação de citocinas e aumento de catecolaminas. Por outro lado, os sofrimentos psicológico, social e econômico trouxeram à tona uma nova questão, parecendo estar relacionada com aumento na incidência de 1,5 a 1,8% para 7,8% da síndrome durante a pandemia do COVID-19, mesmo naqueles não portadores da doença.

CONCLUSÃO

A STT é uma condição clínica complexa. As hipóteses fisiopatológicas discutidas têm uma contribuição importante, mas, isoladamente, nenhuma explica todos os mecanismos. Diante de potencial gravidade recentemente identificada, essas questões ainda merecem atenção para melhor compreensão e possivelmente o desenvolvimento de novas terapias mais específicas, objetivando uma evolução com desfechos mais favoráveis.

REFERÊNCIAS

1. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015; 373(10):929-38.
2. Sato H, Tateishi H, Uchida T, et al. Takotsubo type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M, editors. *Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure*. Kagaku Hyoronsha; Tokyo: 1990. pp. 56-64.
3. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005; 352:539-48.
4. Gagnon N, Mansour S, Bitton Y, Bourdeau I. Takotsubo-like cardiomyopathy in a large cohort of patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pract* 2017; 23:1178-92.
5. Redfors B, Shao Y, Ali A, Sun B, Omerovic E. Rat models reveal differences in cardiocirculatory profile between Takotsubo syndrome and acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015;16(9):632-8.
6. Goodloe AH, Evans JM, Middha S, Prasad A, Olson TM. Characterizing genetic variation of adrenergic signalling pathways in Takotsubo (stress) cardiomyopathy exomes. *Eur J Heart Fail*. 2014;16: 942-949.
7. Templin C, Hanggi J, Klein C, et al. Altered limbic and autonomic processing supports brain- heart axis in Takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2019; 40:1183.
8. Golefeyz S, Kobayashi T, Aoi S, et al. Possible association of influenza A infection and reverse takotsubo syndrome. *BMJ Case Reports CP* 2018;11: e226289.
9. Jabri A, Kalra A, Kumar A, et al. Incidence of Stress Cardiomyopathy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7): e2014780.
10. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020. 14;41(19):1861-1862.

SEMINÁRIO FOCADO DO JACC: SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS E O CORAÇÃO

SEMINÁRIO FOCADO DO JACC

Suplementos vitamínicos e minerais para prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares



Seminário Focado do JACC

David J.A. Jenkins, MD, PHD,^{a,b,c,d,e} J. David Spence, MD,^f Edward L. Giovannucci, MD, SCD,^g Young-in Kim, MD,^{a,h,i} Robert G. Josse, MD,^{a,b,e} Reinhold Vieth, PHD,^a Sandhya Sahye-Pudaruth, MPH, RD,^{a,d} Melanie Paquette, MSC, RD,^{a,d} Darshna Patel, BA,^{a,d} Sonia Blanco Mejia, MD, MSC,^{a,c,d} Effie Vigiliouk, MSC,^{a,c,d} Stephanie K. Nishi, PHD, RD,^{a,c,d} Meaghan Kavanagh, MSC,^{a,d} Tom Tsirakis, BA,^d Cyril W.C. Kendall, PHD,^{a,c,d,j} Sathish C. Pichika, MSC,^{a,k} John L. Sievenpiper, MD, PHD^{a,b,c,d,e}

RESUMO

Esta é uma atualização da revisão sistemática e metanálise anterior de 2018 sobre o efeito da suplementação de vitaminas e minerais em doenças cardiovasculares e mortalidade por todas as causas. Novos ensaios clínicos randomizados e metanálises foram identificados por buscas na Biblioteca Cochrane, MEDLINE e EMBASE, e os dados foram analisados usando modelos de efeitos aleatórios e classificados com a abordagem de *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation* (GRADE). Esta revisão atualizada apresenta achados semelhantes ao relato anterior em relação aos benefícios preventivos do ácido fólico e da vitamina B para acidentes vasculares cerebrais e foi graduada com qualidade moderada. Não foi observado efeito para o uso das multivitaminas mais usadas, vitamina D, cálcio e vitamina C, e foi observado risco aumentado com uso de niacina (com estatina) para mortalidade por todas as causas. Não foram demonstradas evidências conclusivas sobre o benefício dos suplementos em diferentes contextos nutricionais quando a ingestão de nutrientes é suficiente. (J Am Coll Cardiol 2021;77:423-36) © 2021 Publicado por Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation.

Até 52% da população consome suplementos. As multivitaminas são consumidas por 31% da população; a vitamina D, por 19%; o cálcio, por 14%; e a vitamina C, por 12% (1). A cada ano, os americanos gastam mais de 30 bilhões de dólares com suplementos vitamínicos (2). Os dados do estudo EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*/Investigação Prospectiva Europeia sobre Câncer e Nutrição)

sobre 36.034 homens e mulheres, de 2009, indicam uma ampla variedade de uso de suplementos, com forte gradiente norte-sul, o qual foi maior no norte (por exemplo, Dinamarca: 51% dos homens e 65,8% das mulheres) e menor no sul (por exemplo, Grécia: 2,0% dos homens e 6,7% das mulheres), e maior uso de suplementos pelas mulheres (3). Ainda assim, não há consenso quanto ao uso de vitaminas e minerais individuais ou suas com-



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

^aDepartamento de Ciências da Nutrição, Temerty, Faculdade de Medicina, Universidade de Toronto, Toronto, Ontário, Canadá; ^bLi Ka Shing Knowledge Institute do St. Michael's Hospital, Toronto, Ontário, Canadá; ^cUnidade de Síntese do Conhecimento e Ensaios Clínicos Toronto 3D do St. Michael's Hospital, Toronto, Ontário, Canadá; ^dCentro de Modificação de Fatores de Riscos Nutricionais Clínicos do St. Michael's Hospital, Toronto, Ontário, Canadá; ^eDivisão de Endocrinologia e Metabolismo do St. Michael's Hospital, Toronto, Ontário, Canadá; ^fCentro de Pesquisa em Prevenção de Acidentes Vasculares Cerebrais e Aterosclerose, Robarts Research Institute, Western University, London, Ontário, Canadá; ^gDepartamentos de Nutrição e Epidemiologia, Harvard TH Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, EUA; ^hCentro de Pesquisa Keenan em Ciências Biomédicas do St. Michael's Hospital, Toronto, Ontário, Canadá; ⁱDivisão de Gastroenterologia do St. Michael's Hospital, Toronto, Ontário, Canadá; ^jFaculdade de Farmácia e Nutrição, Universidade de Saskatchewan, Saskatoon, Canadá; e ^kDepartamento de Matemática e Estatística, Universidade de Windsor, Windsor, Ontário, Canadá.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 23 de julho de 2020; manuscrito revisado recebido em 14 de setembro de 2020, aceito em 22 de setembro de 2020.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****AVC** = acidente vascular cerebral**DCV** = doença cardiovascular**ECR** = ensaio clínico
randomizado**IC** = intervalo de confiança**IM** = infarto do miocárdio**NNT** = número necessário para
tratar**RR** = razão de riscos**USPSTF** = *United States
Preventive Services Task Force*
- Força-Tarefa de Serviços
Preventivos dos EUA

binhações como suplemento para prevenção ou tratamento das doenças cardiovasculares (DCV). Apenas a *Canadian Cancer Society* recomenda um suplemento (1.000 UI de vitamina D durante o outono e o inverno) se aprovado pelo médico do paciente (4). Internacionalmente, a recomendação geral é o consumo de uma boa dieta como parte de um estilo de vida saudável. O relatório científico do Comitê de Aconselhamento das Diretrizes Alimentares dos EUA de 2015, também preocupado com a redução do risco de DCV, não recomenda suplementos, mas recomenda três padrões alimentares: 1) uma dieta americana saudável com baixo teor de

gorduras saturadas e trans e carne vermelha, mas com muitas frutas e vegetais; 2) uma dieta mediterrânea; e 3) uma dieta vegetariana (5). A *Health Canada* seguiu o exemplo com o seu Guia de Alimentos (*Food Guide*), que enfatiza que os nutrientes devem ser obtidos pelo consumo de padrões alimentares saudáveis, que enfatizam alimentação à base de plantas (do inglês *plant-based*) e especialmente proteínas vegetais, mas não apresenta recomendações quanto ao uso de suplementos (6). Esse padrão de aconselhamento também é oferecido por diversas outras jurisdições mundiais para os seus cidadãos (Suécia, Reino Unido, Bélgica, China etc.) (7-10). Essas dietas e as recomendações que as acompanham continuarão a avançar no sentido do consumo de alimentos de origem vegetal relativamente ricos em vitaminas e minerais, que satisfazem com folga seus requisitos (Ingestão Dietética de Referência). Assim, para o público em geral, o foco está em atender os requisitos por meio da dieta, não de suplementação. Portanto, atualizamos nossa revisão sobre as evidências relativas ao uso de suplementos durante os últimos 6 anos, desde a publicação das evidências (11) e diretrizes (12) para o uso de suplementos pela *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF, Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA).

MÉTODOS

Conduzimos uma atualização do nosso trabalho de 2018 (13), uma revisão sistemática e metanálises de revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECRs) publicados em inglês entre janeiro de 2012 e outubro de 2017, e agora incluímos estudos publicados desde então até 19 de maio de 2020 (11,12). Realizamos uma busca de estudos publicados na Biblioteca Cochrane, MEDLINE e EMBASE, como recomendado pelo Cochrane Handbook (14), e usamos os seguintes termos nas buscas: “dietary supplements or supplement*” AND “cardiovascular disease or coronary heart disease or myocardial infarction or stroke or cardiovascular

DESTAQUES

- O consumo de suplementos vitamínicos e minerais é comum, apesar da ausência de evidências que apoiem a sua eficácia para prevenção de DCV.
- Folato e vitaminas B reduzem o risco de AVC, mas metilcobalamina ou oxocobalamina podem ser preferidos à cianocobalamina.
- Uma alimentação à base de plantas (*plant-based*) é uma abordagem segura para o aumento da ingestão de micronutrientes.

death or mortality or all-cause mortality or death” (“suplementos alimentares ou suplemento*” e “doença cardiovascular ou coronariopatia ou infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral ou morte cardiovascular ou mortalidade por todas as causas ou morte”). Buscas específicas foram conduzidas para suplementos vitamínicos e minerais individuais anteriormente informados como sendo os mais usados pela população ou para os quais havia um achado significativo relativo a desfechos de DCV ou mortalidade total (13). A busca se limitou a ECRs e metanálises, que também foram revisados para identificar ECRs adicionais. Estudos foram excluídos se não eram relevantes ou não forneciam dados.

A revisão dos artigos e a extração dos dados foram conduzidas por dois investigadores independentes (M.P. e S.S.P.), com todas as instâncias de discordância reconciliadas por consenso. Os dados extraídos dos ECRs incluíram o número de casos e o total dos participantes/população para o grupo intervenção e para o grupo controle. Quando havia múltiplos grupos intervenção (por exemplo, estudos com desenho fatorial 2 × 2), apenas os dados do grupo controle sem nenhuma outra intervenção e o grupo com suplementação também sem qualquer outra intervenção foram extraídos, a menos que os dados fossem apresentados combinados. Os dados foram analisados com o Review Manager (RevMan) versão 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Dinamarca), e a análise do viés de publicação foi conduzida usando o *software* STATA, versão 13.0 (College Station, Texas, EUA). Para obter estimativas sintéticas, os dados foram combinados usando o método Mantel-Haenszel com os dados apresentados apenas para modelos de efeitos aleatórios. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste Q de Cochran com $p < 0,10$ e quantificado pela estatística I^2 . Um valor de $I^2 \geq 50\%$ indicava heterogeneidade significativa (9). O viés de publicação foi investigado pela inspeção visual de gráficos de funil e avaliação quantitativa usando os testes de Begg e de Egger, em que $p < 0,05$ foi considerado evidência de efeitos de estudos

FIGURA 1 Fluxograma da estratégia de busca

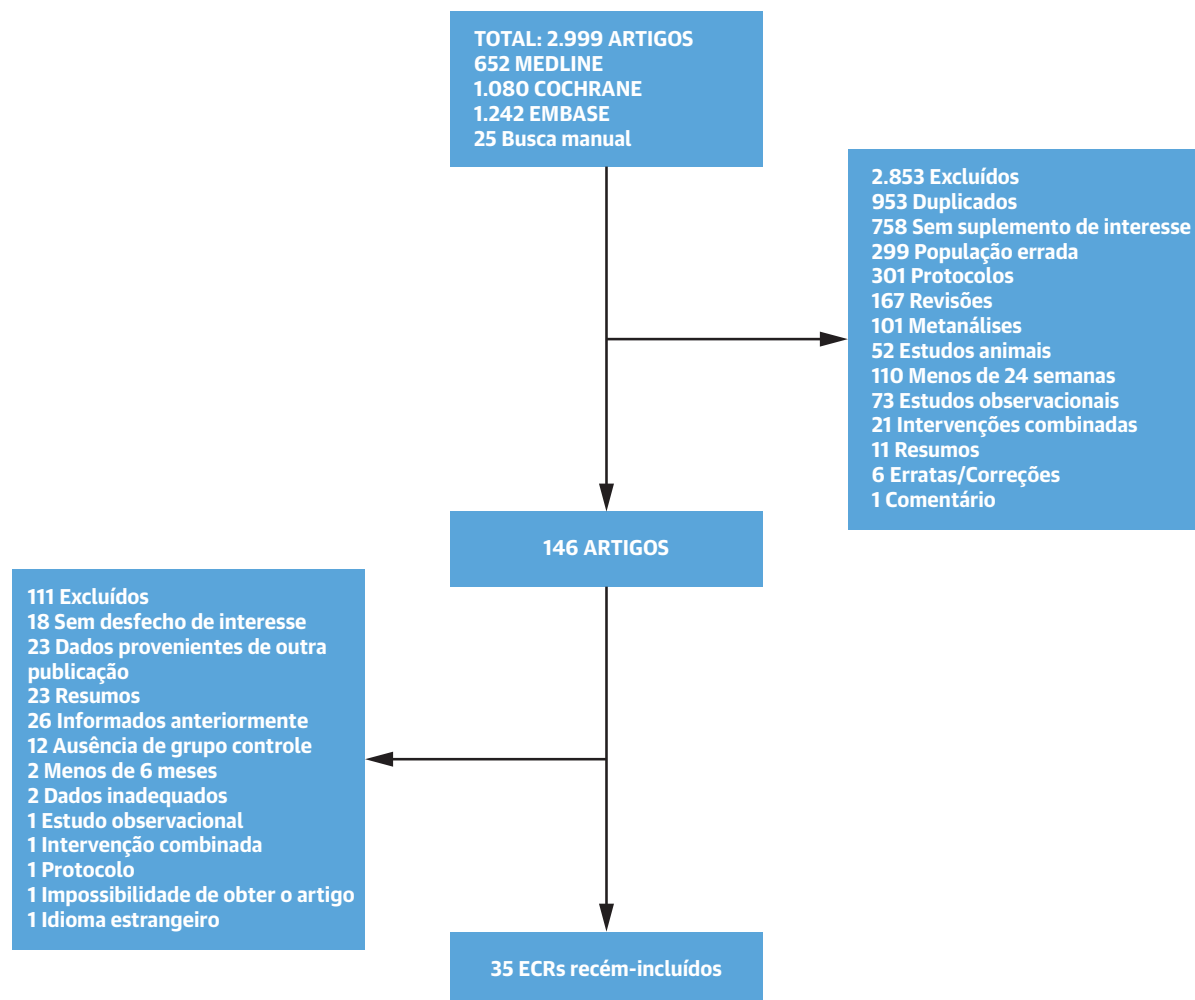
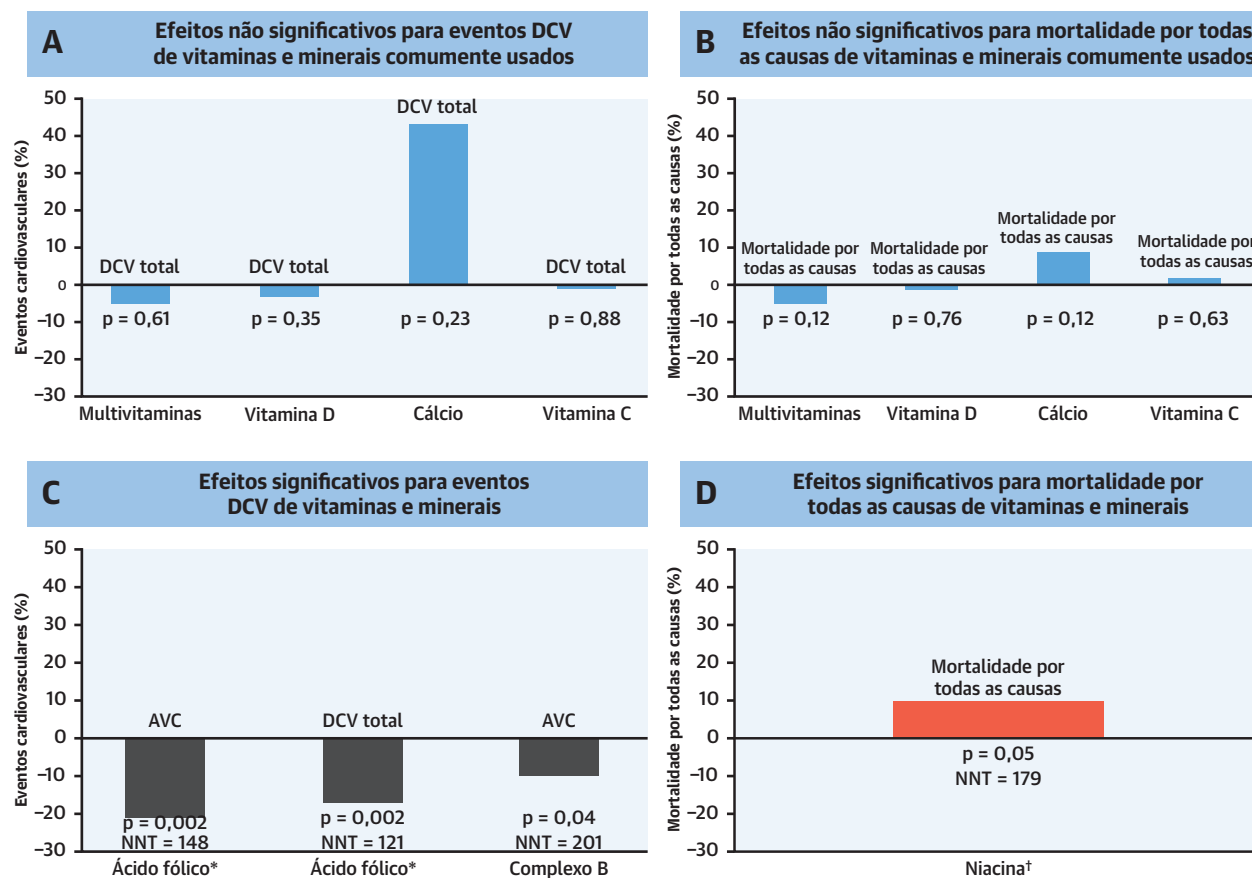


Diagrama da estratégia de busca usada para identificar novas publicações que relatavam dados de ensaios clínicos randomizados (ECRs) sobre suplementação com vitamina D, cálcio, vitamina C, multivitaminas, antioxidantes, complexo B, ácido fólico e niacina e risco de doença cardiovascular e mortalidade por todas as causas. As publicações vão de 2017 a 19 de maio de 2020 e abrangem ECRs independentes identificados por buscas na Biblioteca Cochrane, MEDLINE e EMBASE.

pequenos (15). Se menos de 10 estudos estivessem disponíveis em uma metanálise, a análise de viés de publicação não foi conduzida devido à insuficiência de poder estatístico. O número necessário para tratar (NNT) e o número necessário para causar dano foram calculados pelo inverso da redução absoluta de risco (RAR) ($NNT = 1/RAR$, número necessário para causar dano = $1/RAR$). A RAR pode ser calculada como a diferença entre a taxa de evento controle (TEC) e a taxa de evento experimental (TEE) ($RAR = TEC - TEE$) (16) ou pela multiplicação da TEC pela redução relativa de risco (RRR) ($RAR = TEC \times RRR$); RRR é calculado como: $1 - \text{razão de riscos (RR)}$ (17). Esta última abordagem foi usada nesta análise para evitar valores infinitos de NNT em algumas situações.

VITAMINAS E MINERAIS AVALIADOS. Avaliamos os suplementos que haviam sido informados anteriormente como sendo comumente usados: vitamina D, cálcio, multivitaminas e vitamina C; ou que eram significativos: antioxidantes, ácido fólico, complexo B e niacina. O termo “multivitaminas” é usado para denotar o uso de suplementos que incluem a maioria das vitaminas e minerais, como a marca Centrum, e não um conjunto limitado. Além disso, incluímos as vitaminas do complexo B (uma combinação de duas ou mais das seguintes: B6, B10 [ácido fólico], B12) e misturas de antioxidantes (uma combinação de duas ou mais das seguintes: vitaminas A, C, E, betacaroteno, selênio, zinco) como entidades compostas, pois, para ambos os tipos de suplementos, havia mais de 10

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Riscos e benefícios de micronutrientes

Jenkins, D.J.A. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(4):423-36.

Efeitos de vitaminas e minerais comumente usados (A, B) e vitaminas com efeitos significativos (C, D) derivados de estimativas de gráficos sintéticos de razões de riscos expressas como porcentagens. Os suplementos populares não tiveram efeitos demonstráveis nas doenças cardiovasculares (DCVs) ou na mortalidade por todas as causas. O ácido fólico e as vitaminas B tiveram benefícios para acidentes vasculares cerebrais (AVCs), enquanto a niacina apresentou um aumento marginalmente significativo na mortalidade por todas as causas. Os dados destacam a falta de efeito dos suplementos populares nas DCVs e mortalidade por todas as causas, mas demonstram os possíveis benefícios da suplementação com ácido fólico para AVCs. *Especificamente para aqueles em áreas sem fortificação de alimentos com ácido fólico. †Niacina de liberação lenta com estatinas de base.

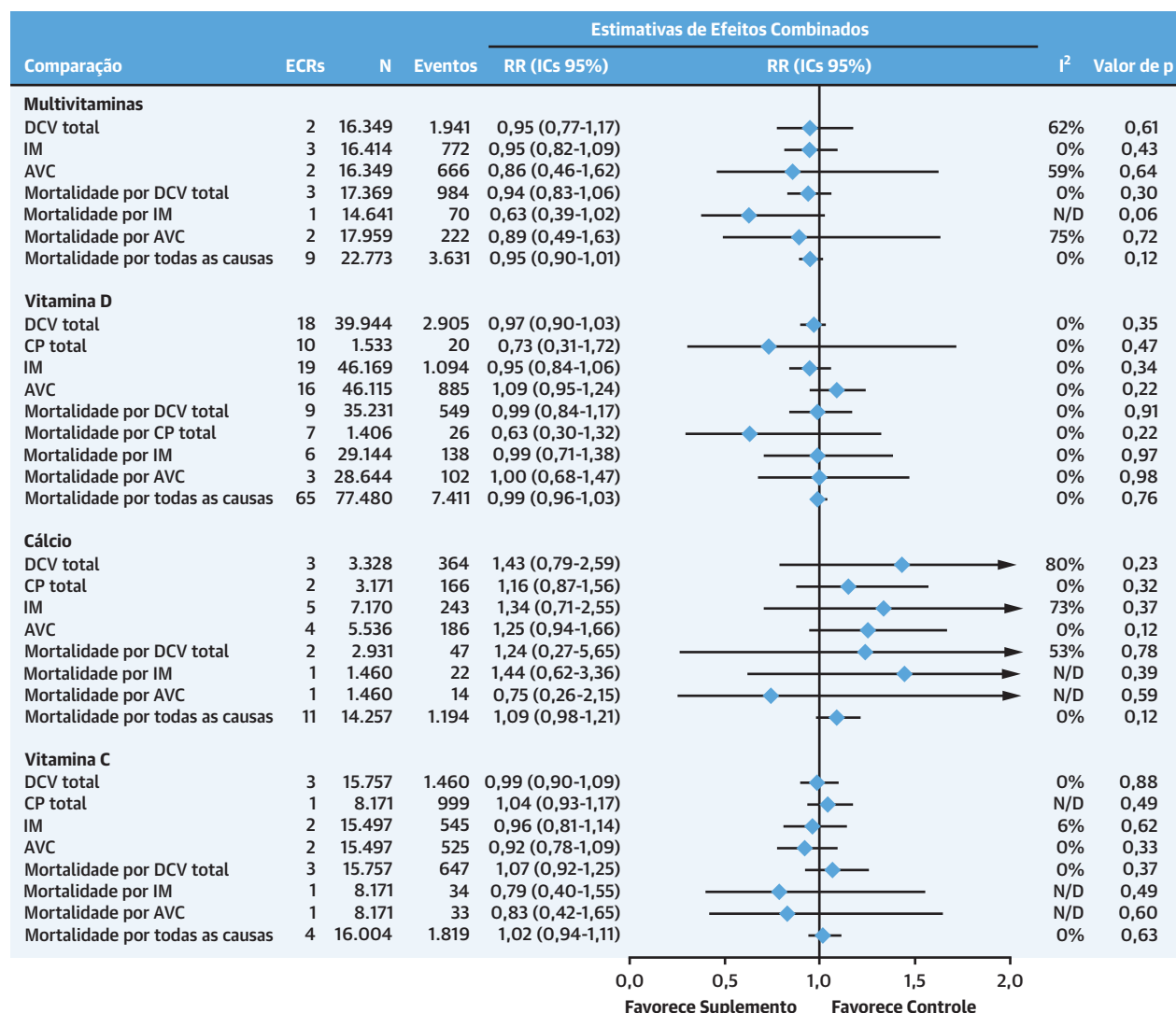
ECRs com dados de mortalidade por todas as causas. Também foram criados gráficos sintéticos para sumarizar estimativas de efeitos combinados que incluíam todos os desfechos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas.

RISCO DE VIÉS. A Ferramenta de Risco de Viés da Cochrane, que se baseia em randomização, alocação oculta, cegamento, completude do seguimento e intenção de tratar, foi usada para avaliar os ECRs elegíveis (18).

CLASSIFICAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS. A qualidade e força das evidências foi avaliada usando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE, Classificação da avaliação e desenvolvimento de recomendações) (13,19). Usando a

ferramenta GRADE, as evidências foram classificadas como evidências de qualidade alta, moderada, baixa ou muito baixa. Por padrão, os ECRs foram classificados como evidências de alta qualidade. Os critérios usados para rebaixar as evidências incluíam: limitações do estudo (segundo avaliação da Ferramenta de Risco de Viés da Cochrane), inconsistência (significativa), heterogeneidade entre estudos não explicada, $I^2 > 50\%$ e $p < 0,10$; natureza indireta (presença de fatores que limitam a generalização dos resultados); imprecisão (o intervalo de confiança [IC] de 95% para estimativas de efeito sobrepôs-se a uma diferença minimamente importante de 5% [RR: 0,95 a 1,05] a partir da linha de unidade); e viés de publicação (evidências significativas de efeitos de estudos pequenos) (13).

FIGURA 2 Gráficos sintéticos de vitaminas e minerais comumente usados



Os gráficos apresentam dados sintéticos derivados da metanálise de gráfico de floresta de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que mostram as razões de riscos derivadas da metanálise de ECRs dos quatro suplementos vitamínicos e minerais consumidos mais comumente (multivitaminas, vitamina D, cálcio e vitamina C) para doença cardiovascular (DCV) e mortalidade por todas as causas. Um dado importante é que nenhum dos suplementos populares tem efeito para DCV ou mortalidade por todas as causas. IM = infarto do miocárdio.

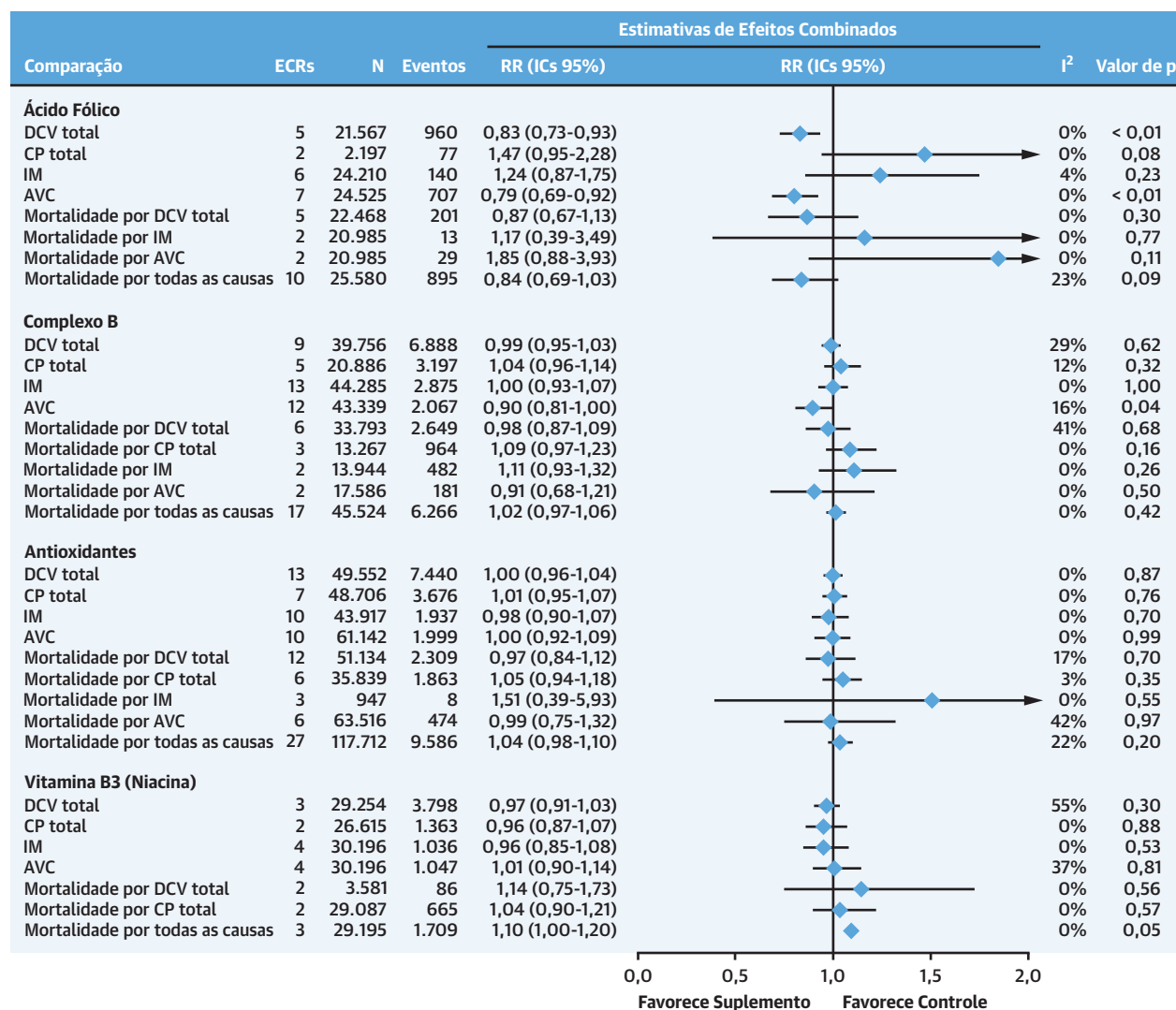
Foi chamada atenção para os resultados de metanálises que apresentavam significância com evidências de qualidade moderada a alta (com >1 ECR). Dessa forma, reduzimos o risco de erros tipo 1 na comparação múltipla realizada e evitamos o uso de correções, como a correção de Bonferroni, que podem ter sido conservadoras demais (20).

RESULTADOS

A avaliação das metanálises e ECRs independentes gerou 156 estudos individuais, dos quais 35 foram

estudos recém-identificados; 13 foram publicados após a nossa última avaliação, 9 foram identificados na metanálise, 10 foram excluídos incorretamente da nossa última avaliação, e 3 foram identificados pelo nosso trabalho que atualmente está sob revisão em outro contexto. O fluxograma é apresentado na Figura 1. As características do estudo, o risco de viés de Cochrane e as classificações GRADE foram realizadas para todas as metanálises (Tabelas Suplementares 1 a 11 e Figuras Suplementares 1 a 80). São fornecidos os dados para os quatro suplementos mais comuns (multivitaminas, vitamina D, cálcio e vitamina C) e também para aqueles

FIGURA 3 Gráficos sintéticos de vitaminas e minerais com efeitos significativos



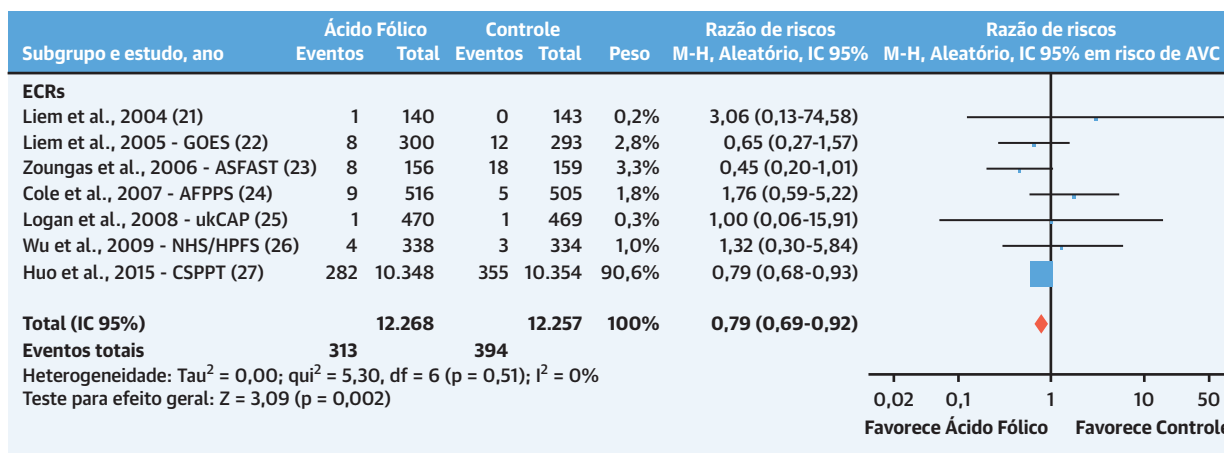
Os gráficos apresentam dados sintéticos derivados da metanálise de gráfico de floresta de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que demonstram os efeitos positivos de suplementos de vitamina B e ácido fólico, dos quais o ácido fólico é um componente nos AVCs, e efeitos adversos marginalmente significativos dos antioxidantes nos AVCs e da niacina na mortalidade por todas as causas. O ácido fólico e a prevenção de AVCs (especialmente em áreas sem fortificação com ácido fólico) é um dos achados mais conclusivos nessa área nos últimos 8 anos. IM = infarto do miocárdio.

anteriormente significativos para qualquer um dos seguintes fatores: mortalidade por todas as causas, mortalidade por DCV e risco total de DCV ou desfechos relacionados (por exemplo, infarto do miocárdio [IM] ou acidente vascular cerebral [AVC]), dado que GRADE > evidências de baixa qualidade e que mais de um ECR estava disponível para avaliação (Ilustração Central).

Dos quatro suplementos mais consumidos (multivitaminas, vitamina D, cálcio e vitamina C), não foi observado efeito significativo para desfechos cardiovasculares para nenhum deles. Os gráficos sintéticos se encontram na Figura 2. Além disso, nenhum teve efeito

na mortalidade por todas as causas (Figura 2). O gráfico de floresta para vitamina D, o nutriente mais estudado, com 65 ECRs, ilustra a ausência de danos ou benefícios, com 3.699 das 38.821 mortes no teste e 3.712 das 38.659 mortes no controle, e as estimativas pontuais se dividiram igualmente em favor da vitamina D (28 ensaios) e em favor do controle (31 ensaios), com 6 ensaios na linha de unidade. A RR geral foi de 0,99 (IC 95%: 0,96 a 1,03; $p = 0,76$), sem heterogeneidade ($I^2 = 0$), com evidências de alta qualidade, demonstrando de forma convincente o efeito nulo. Os nutrientes com efeitos significativos incluíram o ácido fólico e as vitaminas do complexo B

FIGURA 4 Gráfico de floresta da suplementação com ácido fólico e risco de AVC



O **diamante** representa a estimativa de risco repartido. A heterogeneidade entre os estudos foi testada com o teste Q de Cochran (qui-quadrado) com nível de significância $p < 0,10$ e quantificado pela estatística I^2 . O resultado mostra uma razão de riscos de 0,79 favorável ao ácido fólico. A redução de 21% no risco de acidente vascular cerebral (AVC) foi determinada pelo estudo chinês altamente influente sobre suplementação com ácido fólico, realizada em uma comunidade sem fortificação com ácido fólico, mas que é o principal achado sobre suplementação dos últimos 8 anos. O número necessário para tratar (NNT) da suplementação com ácido fólico e risco de AVC é de 148. M-H = Mantel-Haenszel.

para redução de AVCs e a niacina, que aumentou a mortalidade por todas as causas (Figura 3).

O **ácido fólico** reduziu o risco de AVC (RR: 0,79; $p = 0,002$) (Figura 4) (21-27) sem heterogeneidade e com evidências de qualidade moderada. A metanálise total dos 7 estudos demonstrou o benefício do ácido fólico, impulsionado pelo estudo CSPPT. A DCV também foi reduzida na metanálise de 5 ensaios (RR: 0,83; $p = 0,002$) (Figura 5) (21,23,27-29).

As **vitaminas do complexo B** reduziram o risco de AVC em 9 de 12 estudos na metanálise de 12 ECRs (RR: 0,90; $p = 0,04$) sem heterogeneidade ($I^2 = 16\%$; $p = 0,28$) e evidências de qualidade moderada (Figura 6) (30-41).

A **niacina (ácido nicotínico) ou a vitamina B3**, consumida em doses farmacológicas (1 a 3 g/dia) em 3 ECRs e quando avaliada contra um contexto em que a estatina era consumida nos grupos de teste e controle (todo com niacina de liberação estendida), foi associada com um aumento de 10% na mortalidade por todas as causas ($p = 0,05$) sem heterogeneidade e com evidências de qualidade moderada (Figura 7) (42-45).

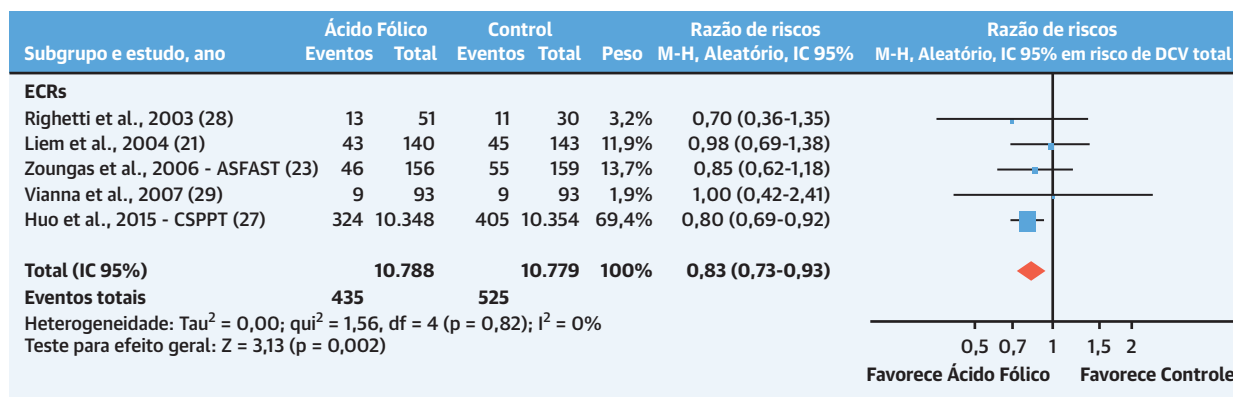
As **misturas de antioxidantes** não tiveram efeito sobre desfechos de DCV ou mortalidade por todas as causas sem heterogeneidade e com evidências de qualidade muito baixa a alta. Uma avaliação detalhada recente de antioxidantes e selênio foi publicada em outro artigo (46).

DISCUSSÃO

Em geral, durante os últimos 2 anos, não foram encontradas novas associações entre micronutrientes e

DCV ou mortalidade. Os dados sobre suplementos populares, multivitaminas, vitamina D, cálcio e vitamina C continuam a mostrar que não há benefícios consistentes relativos à prevenção da DCV, IM ou AVC e que não há benefícios relativos à mortalidade por todas as causas, apesar de estudos adicionais sobre alguns desses micronutrientes ($n = 23$, vitamina D; $n = 4$, cálcio; nenhum novo estudo identificado para vitamina C e multivitaminas). Muitos dos estudos sobre vitamina D foram pequenos e de curta duração. Se estudos maiores e de maior duração fossem incluídos, é possível que fosse observado um benefício relativo à mortalidade por todas as causas. Keum et al. (47) realizaram uma metanálise focada no câncer e excluíram ECRs quando o número total de resultados foi ≤ 10 , pois consideraram que o efeito do tamanho não era confiável por serem, em sua maioria, ECRs de curta duração (por exemplo, 1 ano ou menos) em populações especializadas (por exemplo, com risco de fraturas). Os autores encontraram 10 estudos que atendiam a seus critérios (logo, 55 dos 65 estudos eram muito pequenos ou em sua maioria tinham seguimento de < 1 ano). Para a mortalidade por câncer, a RR foi de 0,87 (IC 95%: 0,79 a 0,96; $p = 0,005$; $I^2 = 0\%$). Para a mortalidade total nesses estudos, a RR para os grupos intervenção vs. controle foi de 0,93 (IC 95%: 0,88 a 0,98; $p = 0,009$), sem evidências de heterogeneidade ($I^2 = 0\%$) e efeitos de estudos pequenos ($p_{\text{Egger}} > 0,99$). A mortalidade menor foi causada em grande parte pela redução da mortalidade por câncer.

Além disso, baixos níveis séricos de vitamina D estão associados a intolerância às estatinas, e a reposição da

FIGURA 5 Gráfico de floresta da suplementação com ácido fólico e risco de DCV

O **diamante** representa a estimativa de risco repartido. A heterogeneidade entre os estudos foi testada com o teste Q de Cochran (qui-quadrado) com nível de significância $p < 0,10$ e quantificado pela estatística I^2 . O resultado mostra uma razão de riscos de 0,83 favorável ao ácido fólico. A redução de 17% no risco de DCV foi determinada pelo estudo chinês altamente influente sobre suplementação com ácido fólico, realizada em uma comunidade sem fortificação com ácido fólico, mas que é o principal achado sobre suplementação dos últimos 8 anos. O NNT para suplementação com ácido fólico e risco de doença cardiovascular (DCV) é de 121. Abreviaturas conforme a [Figura 4](#).

vitamina D parece melhorar a tolerância à estatina e, logo, o seu uso (48,49), o que melhora indiretamente os desfechos de DCV. Um estudo com 146 participantes com baixos níveis séricos de vitamina D, intolerantes a ≥ 2 estatinas devido a dores musculoesqueléticas relacionadas à intolerância às estatinas, tinham uma taxa melhor de tolerância às estatinas em 88% a 95% dos casos após suplementação com 50.000 a 100.000 UI de vitamina D por 3 semanas (50). Da mesma forma, outro estudo, com 150 pacientes incapazes de tolerar ≥ 1 estatina devido a miosite-mialgia, mostrou que a suplementação com vitamina D melhorava a tolerância às estatinas, assim como os sintomas de miosite-mialgia (51).

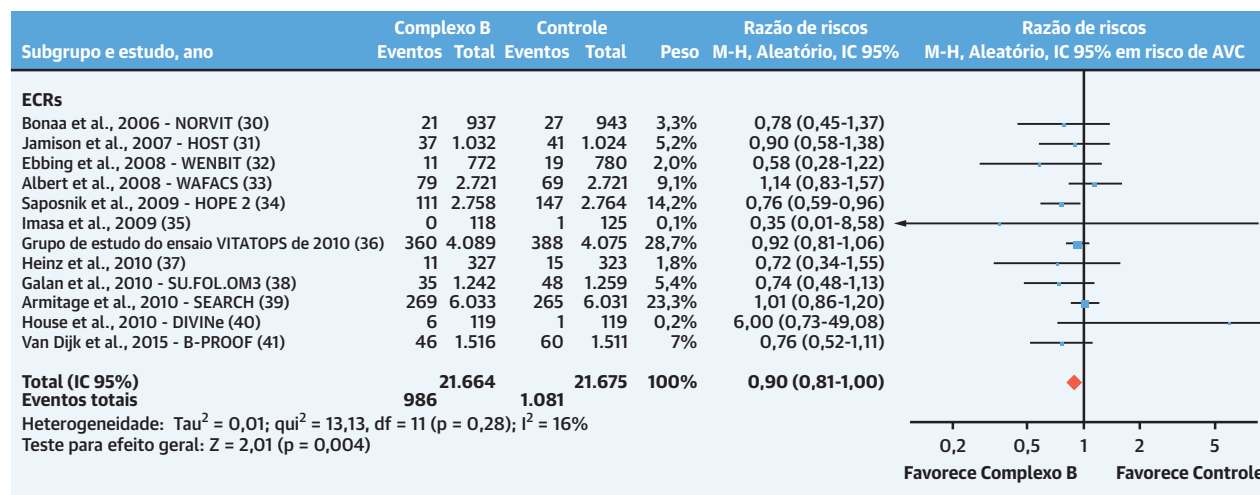
Estudos adicionais apenas sobre ácido fólico ($n = 1$) e vitaminas B contendo ácido fólico, B6 e B12 ($n = 1$) continuam a apresentar uma associação com a redução dos AVCs, enquanto o uso de niacina de liberação lenta (nenhum novo estudo identificado) continua associado a um risco aumentado de mortalidade por todas as causas. Em geral, os efeitos foram pequenos. Os efeitos do ácido fólico na redução dos AVCs continuam convincentes, com uma redução de 21%. Contudo, seu uso bem-sucedido no grande ensaio clínico chinês CSPPT, onde os alimentos não são fortificados, faz com que a sua aplicação em jurisdições com políticas de fortificação oficiais, como a América do Norte, seja incerta e dependa de mais ensaios norte-americanos. Anteriormente, informamos um dano marginalmente significativo relativo a antioxidantes e mortalidade por todas as causas; contudo, o acréscimo

de seis estudos a essa atualização não produziu achados significativos.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS. A conclusão permanece que as dietas ocidentais são reconhecidamente subótimas (52), de modo que se aconselha a suplementação, a qual se reflete atualmente no uso significativo de suplementos pelo público em geral. Ainda assim, ECRs em geral não encontraram os benefícios esperados. Essa deficiência é especialmente clara em relação a DCVs. Mais especificamente, nesse sentido, o que continuou válido nos últimos 2 anos é que o consumo regular dos suplementos vitamínicos e minerais populares, multivitaminas, vitamina D, cálcio e vitamina C parece não ter benefícios gerais para a mortalidade por todas as causas ou DCV. Essa conclusão não significa que a vitamina D e o cálcio podem não ter benefícios na redução do risco de osteoporose (53) ou que a vitamina C pode não atenuar a duração e gravidade dos resfriados em estudos sobre suplementação (54). Contudo, suplementos vitamínicos e minerais usados comumente parecem não influenciar desfechos de DCV.

As exceções significativas a essa conclusão são as vitaminas B. O grande estudo chinês CSPPT mostrou que o ácido fólico reduz a DCV total e AVCs com doses de 0,8 mg/dia. Esse estudo de grande porte se refletiu no desfecho significativo para ácido fólico na prevenção dos AVCs em 30% (NNT = 148) e DCV total (NNT = 121). Uma questão significativa é que não há fortificação de alimentos com ácido fólico na China. Assim, os níveis

FIGURA 6 Gráfico de floresta da suplementação com vitaminas do complexo B e risco de AVC



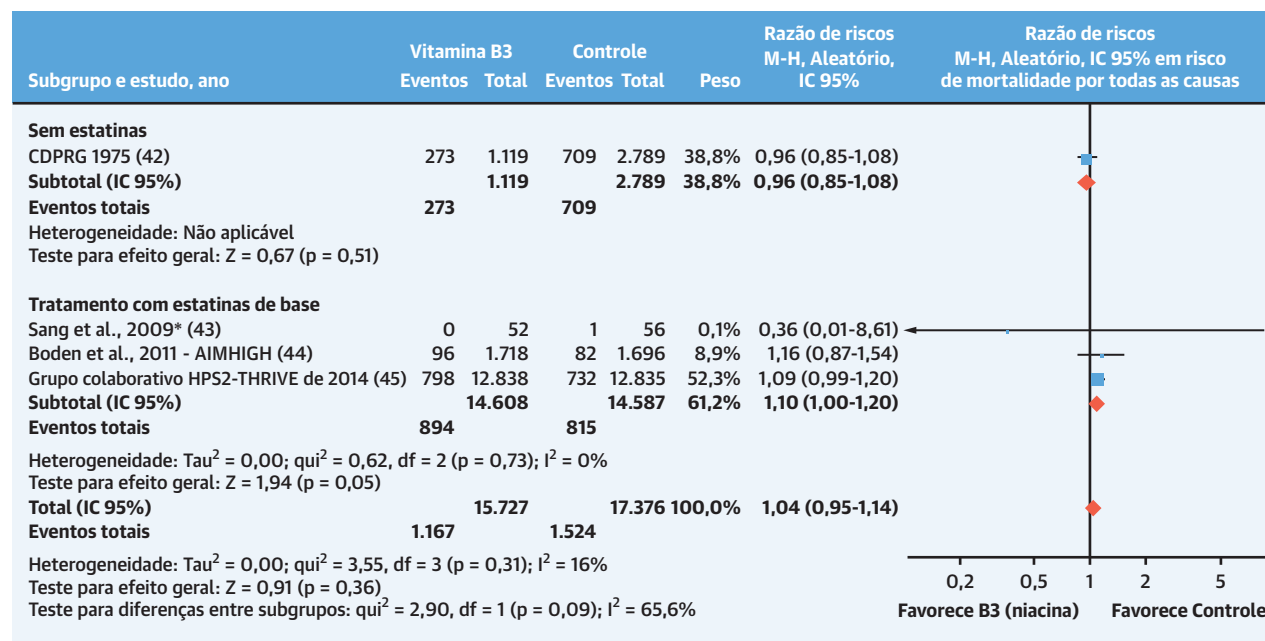
O **diamante** representa a estimativa de risco repartido. A heterogeneidade entre os estudos foi testada com o teste Q de Cochran (qui-quadrado) com nível de significância $p < 0,10$ e quantificado pela estatística I^2 . Essa redução de 10% nos AVCs é oriunda de ensaios que também incluem o ácido fólico e de áreas onde há fortificação com ácido fólico. Os resultados também apoiam, além da suplementação com vitaminas do complexo B, o efeito positivo do ácido fólico na prevenção de AVCs. O NNT da suplementação com vitaminas do complexo B e risco de AVC é de 201. Abreviaturas conforme a [Figura 4](#).

populacionais na China provavelmente são significativamente menores do que os da América do Norte, onde a fortificação com ácido fólico da farinha branca é obrigatória por lei e onde foram observados altos níveis de folato em indivíduos que consomem suplementos de ácido fólico (55,56). Onde não há fortificação com ácido fólico, como na China, a dose de 0,8 mg/dia de ácido fólico revelou-se eficaz na prevenção de AVCs no ensaio CSPPT (27). Contudo, os níveis de folato também podem ser elevados pelo consumo de folhas verdes e cereais integrais (além do consumo de produtos de farinha branca fortificada), e o consumo de folatos de alimentos pode ter vantagens em relação ao ácido fólico sintético usado em suplementos, que pode estar associado com o maior risco de câncer de próstata (57) e no qual o ácido fólico não metabolizado pode estar associado com o risco de câncer de cólon (58). Além disso, há evidências de que níveis mais elevados de vitamina B12 junto com ácido fólico (59) e apenas vitamina B12 (60) estão associados com a maior incidência de câncer de pulmão, especialmente entre fumantes e ex-fumantes.

Os dados sobre ácido fólico são sustentados por ensaios que usaram misturas do complexo B de ácido fólico, B12 e B6 usadas para tratar altos níveis de homocisteína associados com AVCs (36). Em nossa metanálise, foi observada uma redução de 10% no risco (NNT = 201). Em estudos com altas doses de cianocobalamina e disfunção renal, as vitaminas B não foram benéficas; a toxicidade da cianocobalamina em participantes com

disfunção renal (40) parece ter obscurecido o benefício das vitaminas B que se evidenciou no uso do ácido fólico no ensaio (*China Stroke Primary Prevention Trial*/Ensaio chinês de prevenção primária de acidentes vasculares cerebrais) (27). Naquele ensaio, em pacientes hipertensos e em contexto sem fortificação com folato, o ácido fólico reduziu o AVC isquêmico em 24%. A redução dos AVCs foi maior em participantes de mais alto risco, naqueles com maior nível sérico de LDL-C (redução de 36%) (61) e naqueles com tHcy >15 e baixa contagem de plaquetas (70%) (62). A redução dos AVCs foi proporcional à redução da homocisteína plasmática total (63). Uma metanálise estratificada por função renal e dose de cianocobalamina demonstrou uma maior redução dos AVCs com melhor função renal e dose baixa ou nula de cianocobalamina (64). Nos primeiros ensaios que combinavam cianocobalamina e ácido fólico, a maior redução de AVCs (43%) foi obtida no estudo com a melhor função renal (creatinina sérica média de apenas 78 mmol/L vs. ~100 mmol/L nos dois primeiros ensaios) e a menor dose de cianocobalamina (20 mcg/dia vs. 400 a 1.000 mcg/dia) (38). Recomenda-se que a forma de B12 utilizada seja a metil ou hidroxocobalamina, não a cianocobalamina, para evitar o efeito tóxico da cianocobalamina em participantes com insuficiência renal (65,66).

O que os dados que temos mostram é que a niacina de liberação lenta, usada no passado para reduzir o LDL-C e triglicerídeos e elevar o HDL-C, aumenta a mortalidade

FIGURA 7 Gráfico de floresta de suplementação com niacina (B3) e risco de mortalidade por todas as causas em ECRs com e sem tratamento com estatinas de base

O **diamante** representa a estimativa de risco repartido. A heterogeneidade entre os estudos foi testada com o teste Q de Cochran (qui-quadrado) com nível de significância $p < 0,10$ e quantificado pela estatística I^2 . Os dados demonstram que consumir niacina de liberação lenta para reduzir o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) naqueles que já consomem estatina parece não produzir benefícios relativos a desfechos de doenças cardiovasculares (DCV), mas tem efeito marginalmente adverso na mortalidade por todas as causas. O número necessário para causar dano com o uso de estatinas de base e mortalidade por todas as causas é de 179. M-H = Mantel-Haenszel. *Sang et al., 2009 - Dados extraídos da metanálise de Keene et al. (75). Reproduzido com a permissão de *Supplemental Vitamins and Minerals for CVD Prevention and Treatment*, de Jenkins et al. (13).

por todas as causas, sem vantagens em relação à DCV. A niacina de liberação lenta não produz o rubor observado com o ácido nicotínico não modificado ingerido à dose terapêutica de 1 a 1,5 g/dia. Contudo, ele pode causar danos ao fígado (67) e piorar o controle da diabetes (68), provavelmente devido ao efeito rebote dos níveis de ácidos graxos livres pós-supressão, e, quando tomado em conjunto com uma estatina, aumenta a mortalidade por todas as causas. Não se sabe se o consumo de niacina não modificada produz benefícios para aqueles que sofrem de sintomas musculares associados a estatinas, pois não foram identificados ensaios relevantes até o momento.

Por fim, ainda há indicação de que a inclusão do selênio em uma mistura antioxidante possivelmente gere benefícios para DCV e mortalidade por todas as causas (13) não observados quando todos os estudos sobre antioxidantes são combinados. A possível relevância desse achado, assim como uma análise mais detalhada, foi discutida em outro artigo (46).

O QUE JÁ SE SABIA? A última atualização da USPSTF em 2013 (11) concluiu “que as evidências atuais são insuficientes para avaliar o equilíbrio entre benefícios e danos de suplementos de nutrientes isolados ou com-

binados (exceto por betacaroteno e vitamina E, que não são recomendados) para a prevenção de doenças cardiovasculares e câncer”. O relatório de 2014 da USPSTF também chamou a atenção para danos graves, ainda que raros, em alguns ensaios, incluindo fratura do quadril com suplementação de vitamina A e maior incidência de câncer de próstata com ácido fólico (69-71). Nenhuma dessas preocupações foi abordada diretamente pelos estudos relatados nos últimos 7 anos.

VANTAGENS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO. A vantagem desta revisão é que fornece uma atualização completa sobre o campo dos suplementos vitamínicos e minerais em relação a DCVs.

As limitações incluem o fato de não considerarmos dados de estudos de coorte. Os ECRs muitas vezes são de menor duração, enquanto os estudos de coorte podem capturar a maior duração que pode ser necessária para avaliar o risco de doença crônica que poderia ser gerado durante um segmento significativo da vida de um indivíduo. Os participantes de ECRs tendem a dar mais atenção à sua saúde e ter menores níveis de fatores de risco e, logo, podem não ser representativos da população em geral. As diferenças entre suplementos também podem ter influenciado os desfechos. A adesão

ao uso de suplementos e a persistência também geram problemas. Além disso, há poucos dados de dose-resposta disponíveis. Por fim, combinar diferentes tipos de vitaminas e minerais (por exemplo, antioxidantes) é subótimo, dadas as diferenças de dosagem de diferentes preparações e porque as suas ações podem ser diferentes quando combinadas do que seriam se ingeridas isoladamente.

CONCLUSÕES

Nos últimos 2 anos, não ocorreram ensaios de tamanho e consistência suficientes para alterar os conselhos oferecidos anteriormente pela USPSTF 7 anos atrás, que identificaram a ausência geral de efeito das vitaminas e minerais relativos à alteração do risco de DCV ou mortalidade total, com exceção do ácido fólico e das vitaminas B, que reduzem AVCs. Dados de dietas como a PREDIMED (72), o *Lyon Heart Study* (73) e a dieta Ornish (74), que incentivam a transição para dietas mais à base de plantas, demonstraram reduções, respectivamente, em AVCs e mortalidade por todas as causas, em IM e em alterações angiográficas. Na ausência de benefícios de saúde muito claros com relação a micronutrientes e dada a preocupação de que o consumo excessivo de determinados micronutrientes pode ter consequências indesejáveis, ganhos mais certos em relação a DCV podem ser obtidos por mudanças alimentares na direção de dietas à base de plantas, como atualmente aconselha-se em nível internacional.

Os autores ficariam felizes em compartilhar seu banco de dados com quem quiser solicitá-lo para fins de verificação ou para colaborações.

DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Este trabalho recebeu apoio do Canada Research Chair Endowment, Loblaw Cos. Ltd. e do Canadian Institutes for Health Research (CIHR). O Dr. Jenkins recebe subsídios do governo do Canadá através do Canada Research Chair Endowment; anteriormente (mais de 4 anos atrás) recebeu subsídios para estudos dietéticos da Loblaw, que, durante o seu financiamento, adquiriu a Shopper's Drugmart, uma rede de farmácias que também vende suplementos; recebeu subsídios de pesquisa da Saskatchewan & Alberta Pulse Growers Associations, Agricultural Bioproducts Innovation Program através da Pulse Research Network, da Advanced Foods and Material Network, Loblaw Companies Ltd., Unilever do Canadá e dos Países Baixos, Barilla, Almond Board of California, Agriculture and Agri-food Canada, Pulse Canada, Kellogg's Company, Quaker Oats, Procter & Gamble Technical Centre Ltd., Bayer Consumer Care, Pepsi/Quaker, International Nut & Dried Fruit (INC), Soy Foods Association of North America, Coca-Cola Company (investigador iniciado, subsídio sem restrições), Solae, Haine Celestial, Sanitarium Company, Orafit, International Tree Nut Council Nutrition Research and Education Foundation, Peanut Institute, Soy Nutrition Institute, Canola and Flax Councils of Canada, Calorie Control Council, Canadian Institutes of Health Research, Canada Foundation for Innovation e Ontario Research Fund; recebeu suprimentos diretos para ensaios como amparo à pesquisa do Almond Board of California, Walnut

Council of California, American Peanut Council, Barilla, Unilever, Unico, Primo, Loblaw Companies, Quaker (PepsiCo), Pristine Gourmet, Bunge Limited, Kellogg Canada e WhiteWave Foods; participou do painel de palestrantes, serviu no conselho de assessoria científica e/ou recebeu subsídios de viagem e/ou honorários do Almond Board of California, Canadian Agriculture Policy Institute, Loblaw Companies Ltd., Griffin Hospital (para o desenvolvimento do sistema de escores NuVal), Coca-Cola Company, EPI-CURE, Danone, Diet Quality Photo Navigation, Better Therapeutics (FareWell), Verywell, True Health Initiative, Heali AI Corp, Institute of Food Technologists, Soy Nutrition Institute, Herbalife Nutrition Institute, Saskatchewan & Alberta Pulse Growers Associations, Sanitarium Company, Orafit, American Peanut Council, International Tree Nut Council Nutrition Research and Education Foundation, Peanut Institute, Herbalife International, Pacific Health Laboratories, Nutritional Fundamentals for Health, Barilla, Metagenics, Bayer Consumer Care, Unilever do Canadá e dos Países Baixos, Solae, Kellogg, Quaker Oats, Procter & Gamble, Abbott Laboratories, Dean Foods, California Strawberry Commission, Haine Celestial, PepsiCo, Alpro Foundation, Pioneer Hi-Bred International, DuPont Nutrition and Health, Spherix Consulting and WhiteWave Foods, Advanced Foods and Material Network, Canola and Flax Councils of Canada, Agri-Culture and Agri-Food Canada, Canadian Agri-Food Policy Institute, Pulse Canada, Soy Foods Association of North America, Nutrition Foundation of Italy, Nutra-Source Diagnostics, McDougall Program, Toronto Knowledge Translation Group (St. Michael's Hospital), Canadian College of Naturopathic Medicine, The Hospital for Sick Children, Canadian Nutrition Society, American Society of Nutrition, Arizona State University, Paolo Sorbini Foundation e Institute of Nutrition, Metabolism and Diabetes; recebeu um honorário do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos para apresentar a W.O. Atwater Memorial Lecture de 2013; recebeu o Award for Excellence in Research de 2013 do International Nut and Dried Fruit Council; recebeu financiamento e subsídio de viagem da Canadian Society of Endocrinology and Metabolism para produzir minicases para a Canadian Diabetes Association; atuou como membro do International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC); sua esposa, Alexandra L. Jenkins, é diretora e sócia da INQUIS Clinical Research para a indústria alimentícia; suas duas filhas, Wendy Jenkins e Amy Jenkins, publicaram um livro sobre vegetarianismo que promove o uso dos alimentos aqui descritos, intitulado *The Portfolio Diet for Cardiovascular Risk Reduction* (Academic Press/Elsevier 2020 ISBN:978-0-12-810510-8); e sua irmã, Caroline Brydson, recebeu financiamento através de um subsídio concedido pela St. Michael's Hospital Foundation para desenvolver um livro de receitas para um dos seus estudos. O Dr. Spence atuou como diretor não remunerado da Vascularis Inc.; e atuou como consultor para a Amgen e Orphan Technologies. O Dr. Josse atuou como membro do Conselho Consultivo de Osteologia da Amgen; e recebeu honorários por palestras da Amgen. A Dra. Vigiouliou atuou como consultora científica para a New Era Nutrition. A Dra. Nishi foi funcionária da GI Labs (atual INQUIS Clinical Research, Inc.), uma organização de pesquisa contratada, de 2014 a 2016; e atualmente trabalha parcialmente para o Diabetes Heart Research Centre, onde coordena ensaios patrocinados pela Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca, Eli Lilly, Lexicom e Boehringer Ingelheim. O Dr. Kendall recebeu bolsas ou subsídios ou auxílio à pesquisa da Advanced Food Materials Network, Agriculture and Agri-Foods Canada, Almond Board of California, American Peanut Council, Barilla, Canadian Institutes of Health Research, Canola Council of Canada, International Nut and Dried Fruit Council, International Tree Nut Council Research and Education Foundation, Loblaw Brands Ltd, Pulse Canada e Unilever; recebeu materiais como forma de amparo à pesquisa da Almond Board of California, American Peanut Council, Barilla, California Walnut Commission, Kellogg Canada, Loblaw Companies, Quaker (PepsiCo), Primo, Unico, Unilever e WhiteWave Foods/Danone; recebeu subsídios de viagem e/ou honorários do American Peanut Council, Barilla, California Walnut Commission, Canola Council of Canada, General Mills, International Nut and Dried Fruit Council, International Pasta Organization, Loblaw Brands Ltd, Nutrition Foundation of

Italy, Oldways Preservation Trust, Paramount Farms, Peanut Institute, Pulse Canada, Sun-Maid, Tate & Lyle, Unilever e White Wave Foods/Danone; atuou no conselho científico do International Tree Nut Council, International Pasta Organization, McCormick Science Institute and Oldways Preservation Trust; atuou como membro do International Carbohydrate Quality Consortium, membro do conselho executivo do Diabetes and Nutrition Study Group do European Association for the Study of Diabetes; pertence ao Clinical Practice Guidelines Expert Committee for Nutrition Therapy da European Association for the Study of Diabetes; e é diretor da fundação Toronto 3D Knowledge Synthesis and Clinical Trials. O Dr. Sievenpiper recebeu subsídios de pesquisa da Canadian Foundation for Innovation, Ontario Research Fund, Province of Ontario Ministry of Research and Innovation and Science, Canadian Institutes of Health Research (CIHR), Diabetes Canada, PSI Foundation, Banting and Best Diabetes Centre (BBDC), American Society for Nutrition (ASN), INC International Nut and Dried Fruit Council Foundation, National Dried Fruit Trade Association, National Honey Board, International Life Sciences Institute (ILSI), Pulse Canada, Quaker, The Tate and Lyle Nutritional Research Fund da Universidade de Toronto, The Glycemic Control and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes Fund da Universidade de Toronto (fundo estabelecido pela Alberta Pulse Growers) e do Nutrition Trialists Fund da Universidade de Toronto (fundo estabelecido por uma doação inaugural do Calorie Control Council); recebeu doações de alimentos para apoiar um ensaio clínico randomizado do Almond Board of California, California Walnut Commission, American Peanut Council, Barilla, Unilever, Upfield, Unico/Primo, Loblaw Companies, Quaker, Kellogg Canada, WhiteWave Foods e Nutrartis; recebeu subsídio de viagem, honorários de palestra e/ou outros honorários de Diabetes Canada, Dairy Farmers of Canada, FoodMinds LLC, Interna-

tional Sweeteners Association, Nestlé, Pulse Canada, Canadian Society for Endocrinology and Metabolism (CSEM), GI Foundation, Abbott, General Mills, Biofortis, ASN, Northern Ontario School of Medicine, INC Nutrition Research & Education Foundation, European Food Safety Authority (EFSA), Comité Européen des Fabricants de Sucre (CEFS) e Physicians Committee for Responsible Medicine; tem ou teve contratos de consultoria *ad hoc* com Perkins Coie LLP, Tate & Lyle, Wirtschaftliche Vereinigung Zucker e.V., Danone e Inquis Clinical Research; é membro do painel de especialistas científicos da European Fruit Juice Association e conselho consultivo científico do Soy Nutrition Institute (SNI); é membro dos comitês especialistas de diretrizes de prática clínica da Diabetes Canada, European Association for the study of Diabetes (EASD), Canadian Cardiovascular Society (CCS) e Obesity Canada; atua ou atuou como assessor científico não remunerado do Food, Nutrition, and Safety Program (FNSP) e do comitê técnico sobre carboidratos da ILSI North America; é membro do International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC), membro do conselho executivo do Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) da EASD e Diretor da fundação Toronto 3D Knowledge Synthesis and Clinical Trials; e sua esposa é funcionária da AB InBev. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr. David J.A. Jenkins, Department of Nutritional Sciences, University of Toronto, 150 College Street, Fitzgerald Building, Toronto, Ontario M5S 3E2, Canadá. E-mail: david.jenkins@utoronto.ca. Twitter: @UofT.

REFERÊNCIAS

- Kantor ED, Rehm CD, Du M, White E, Giovannucci EL. Trends in dietary supplement use among US adults from 1999-2012. *JAMA* 2016;316:1464-74.
- Haspel T. Most dietary supplements don't do anything. Why do we spend \$35 billion a year on them? Disponível em: https://www.washingtonpost.com/lifestyle/food/most-dietary-supplements-dont-do-anything-why-do-we-spend-35-billion-a-year-on-them/2020/01/24/947d2970-3d62-11ea-baca-eb7ace0a3455_story.html. Acessado em 25 de agosto de 2020.
- Skeie G, Braaten T, Hjartaker A, et al. Use of dietary supplements in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition calibration study. *Eur J Clin Nutr* 2009;63 Suppl 4:S226-38.
- Canadian Cancer Society. Should I take a vitamin D supplement? Disponível em: <https://www.cancer.ca/en/prevention-and-screening/reduce-cancer-risk/make-healthy-choices/eat-well/should-i-take-a-vitamin-d-supplement/?region=40n>. Acessado em 17 de dezembro de 2020.
- United States Department of Agriculture (USDA) and United States Department of Health and Human Services (HHS). Scientific report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Disponível em: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/>. Acessado em 7 de dezembro de 2017.
- Government of Canada. Canada's food guide. Disponível em: <https://food-guide.canada.ca/en/>. Acessado em 5 de maio de 2020.
- Swedish National Food Agency Find your way to eat greener, not too much and to be active!. Disponível em: <http://www.fao.org/nutrition/education/food-dietary-guidelines/regions/countries/sweden/en/>. Acessado em 5 de maio de 2020.
- National Health Service. The Eatwell Guide. Disponível em: <https://www.nhs.uk/live-well/eatwell/the-eatwell-guide/>. Acessado em 5 de maio de 2020.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations. Food-based dietary guidelines - Belgium. Disponível em: <http://www.fao.org/nutrition/education/food-dietary-guidelines/regions/countries/belgium/en/>. Acessado em 5 de maio de 2020.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations. Food-based dietary guidelines - China. Disponível em: <http://www.fao.org/nutrition/education/food-dietary-guidelines/regions/countries/china/en/>. Acessado em 5 de maio de 2020.
- Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, Lin JS, Whitlock EP. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;159:824-34.
- Moyer VA. Vitamin, mineral, and multivitamin supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: U.S. Preventive services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160:558-64.
- Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL, et al. Supplemental vitamins and minerals for CVD prevention and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2570-84.
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. Disponível em: <https://www.training.cochrane.org/handbook>. Acessado em 7 de dezembro de 2020.
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
- Centre for Evidence-Based Medicine. Number needed to treat (NNT). Disponível em: <https://www.cebm.net/2014/03/number-needed-to-treat-nnt/>. Acessado em 13 de março de 2018.
- Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses-sometimes informative, usually misleading. *BMJ* 1999;318:1548-51.
- Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
- Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013;66:173-83.
- Bender R, Lange S. Multiple test procedures other than Bonferroni's deserve wider use. *BMJ* 1999;318:600-1.
- Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ, et al. Efficacy of folic acid when added to statin therapy

in patients with hypercholesterolemia following acute myocardial infarction: a randomised pilot trial. *Int J Cardiol* 2004;93:175-9.

22. Liem A, Reynierse-Buitenwerf GH, Zwiderman AH, Jukema JW, van Veldhuisen DJ. Secondary prevention with folic acid: results of the Goes extension study. *Heart* 2005;91:1213-4.

23. Zoungas S, McGrath BP, Branley P, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1108-16.

24. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007;297:2351-9.

25. Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, Armitage NC, Muir KR. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2008;134:29-38.

26. Wu K, Platz EA, Willett WC, et al. A randomized trial on folic acid supplementation and risk of recurrent colorectal adenoma. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1623-31.

27. Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:1325-35.

28. Righetti M, Ferrario GM, Milani S, et al. Effects of folic acid treatment on homocysteine levels and vascular disease in hemodialysis patients. *Med Sci Monit* 2003;9:Pi19-24.

29. Vianna AC, Mocelin AJ, Matsuo T, et al. Uremic hyperhomocysteinemia: a randomized trial of folate treatment for the prevention of cardiovascular events. *Hemodial Int* 2007;11:210-6.

30. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-88.

31. Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, et al. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:1163-70.

32. Ebbing M, Bleie O, Ueland PM, et al. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:795-804.

33. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:2027-36.

34. Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, McQueen M, Lonn E. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial. *Stroke* 2009;40:1365-72.

35. Imasa MS, Gomez NT, Nevada JB Jr. Folic acid-based intervention in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009;17:13-21.

36. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins To Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:855-65.

37. Heinz J, Kropf S, Domrose U, et al. B vitamins and the risk of total mortality and cardiovascular disease in end-stage renal disease: results of a randomized controlled trial. *Circulation* 2010;121:1432-8.

38. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273.

39. Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, et al. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA* 2010;303:2486-94.

40. House AA, Eliasziw M, Cattnan DC, et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1603-9.

41. van Dijk SC, Ennenman AW, Swart KM, et al. Effects of 2-year vitamin B12 and folic acid supplementation in hyperhomocysteinemic elderly on arterial stiffness and cardiovascular outcomes within the B-PROOF trial. *J Hypertens* 2015;33:1897-906; discussion 1906.

42. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231:360-81.

43. Sang ZC, Wang F, Zhou Q, et al. Combined use of extended-release niacin and atorvastatin: safety and effects on lipid modification. *Chin Med J (Engl)* 2009;122:1615-20.

44. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.

45. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203-12.

46. Jenkins D, Kitts D, Giovannucci EL, et al. Selenium, antioxidants, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2020;112:1642-52.

47. Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2019;30:733-43.

48. Morioka TY, Lee AJ, Bertisch S, Buettner C. Vitamin D status modifies the association between statin use and musculoskeletal pain: a population based study. *Atherosclerosis* 2015;238:77-82.

49. Saxon DR, Eckel RH. Statin intolerance: a literature review and management strategies. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;59:153-64.

50. Khayznikov M, Hemachandra K, Pandit R, Kumar A, Wang P, Glueck CJ. Statin intolerance because of myalgia, myositis, myopathy, or myonecrosis can in most cases be safely resolved by vitamin D supplementation. *N Am J Med Sci* 2015;7:86-93.

51. Glueck CJ, Budhani SB, Masineni SS, et al. Vitamin D deficiency, myositis-myalgia, and reversible statin intolerance. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1683-90.

52. Willett W. Chapter 10: Take a multivitamin for insurance. In: Eat, Drink, and Be Healthy: the Harvard Medical School Guide to Healthy Eating. New York: Simon & Schuster Source, 2001.

53. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2016;27:367-76.

54. Ran L, Zhao W, Wang J, et al. Extra dose of vitamin C based on a daily supplementation shortens the common cold: a meta-analysis of 9 randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2018;2018:1837634.

55. Colapinto CK, O'Connor DL, Tremblay MS. Folate status of the population in the Canadian Health Measures Survey. *CMAJ* 2011;183:E100-6.

56. Plumptre L, Masih SP, Ly A, et al. High concentrations of folate and unmetabolized folic acid in a cohort of pregnant Canadian women and umbilical cord blood. *Am J Clin Nutr* 2015;102:848-57.

57. Pieroth R, Paver S, Day S, Lammersfeld C. Folate and its impact on cancer risk. *Curr Nutr Rep* 2018;7:70-84.

58. Rees JR, Morris CB, Peacock JL, et al. Unmetabolized folic acid, tetrahydrofolate, and colorectal adenoma risk. *Cancer Prev Res (Phila)* 2017;10:451-8.

59. Ebbing M, Bona KH, Nygård O, et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA* 2009;302:2119-26.

60. Fanidi A, Carreras-Torres R, Larose TL, et al. Is high vitamin B12 status a cause of lung cancer? *Int J Cancer* 2019;145:1499-503.

61. Qin X, Li J, Spence JD, et al. Folic acid therapy reduces the first stroke risk associated with hypercholesterolemia among hypertensive patients. *Stroke* 2016;47:2805-12.

62. Kong X, Huang X, Zhao M, et al. Platelet count affects efficacy of folic acid in preventing first stroke. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2136-46.

63. Huang X, Li Y, Li P, et al. Association between percent decline in serum total homocysteine and risk of first stroke. *Neurology* 2017;89:2101-7.

64. Spence JD, Yi Q, Hankey GJ. B vitamins in stroke prevention: time to reconsider. *Lancet Neurol* 2017;16:750-60.

65. Spence JD, Stampfer MJ. Understanding the complexity of homocysteine lowering with vitamins: the potential role of subgroup analyses. *JAMA* 2011;306:2610-1.

66. Spence JD, Urquhart BL, Bang H. Effect of renal impairment on atherosclerosis: only partially mediated by homocysteine. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:937-44.

67. McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med* 2004;164:697-705.

68. Goldie C, Taylor AJ, Nguyen P, McCoy C, Zhao XQ, Preiss D. Niacin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2016;102:198-203.

69. Collin SM, Metcalfe C, Refsum H, et al. Circulating folate, vitamin B12, homocysteine, vitamin B12 transport proteins, and risk of prostate cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1632-42.

70. Stolzenberg-Solomon RZ, Chang SC, Leitzmann MF, et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr* 2006;83:895-904.

71. Lawson KA, Wright ME, Subar A, et al. Multivitamin use and risk of prostate cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:754-64.
72. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34.
73. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85.
74. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998;280:2001-7.
75. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of

randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ* 2014;349:g4379.

PALAVRAS-CHAVE mortalidade por todas as causas, doença cardiovascular, metanálise, suplementos

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

COMENTÁRIO EDITORIAL

Suplementação de vitaminas e minerais é necessária para a nossa saúde?

Miyoko Nakasato¹, Helenice Moreira da Costa²



INTRODUÇÃO

O consumo de suplementos vitamínicos e minerais tem sido bastante utilizado em diversas populações adultas, no intuito de auxiliar a prevenir e/ou tratar doenças cardiovasculares, apesar da falta de evidências que apoiem a sua eficácia na prevenção destas doenças. Muitos estudos, incluindo ensaios randomizados têm investigado o possível papel dessas substâncias em doenças cardiovasculares.

RESUMO DO ARTIGO

Neste artigo de revisão sistemática da suplementação de vitaminas e minerais nos desfechos de doenças cardiovasculares e mortalidade sobre todas as causas, os autores mostraram que dos quatros suplementos mais utilizados, multivitaminas (suplementos que incluem diversas vitaminas e minerais), vitamina D, cálcio e vitamina C nenhum teve efeito sobre os desfechos cardiovasculares e nem por todas as causas de mortalidade¹.

O ácido fólico e a vitamina B tiveram benefícios na prevenção de Acidente Vascular Cerebral (AVC) e foi classificado como qualidade moderada¹.

O ácido fólico reduziu o risco de AVC (RR: 0,79; p = 0,002) sem heterogeneidade e evidência de qualidade moderada¹. A metanálise dos 7 estudos mostrou benefícios para o ácido fólico. As doenças cardiovasculares também foram reduzidas na metanálise de cinco ensaios clínicos (RR: 0,83, p=0,002)¹.

As vitaminas do complexo B reduziram o risco de AVC em 9 dos 12 estudos na metanálise de 12 RCTs

(RR: 0,90; p=0,04) sem heterogeneidade ($I^2 = 16\%$; p = 0,28) e evidência de qualidade moderada¹.

A Niacina tomada em doses farmacológicas (1 a 3 g/dia) em 3 RCTs e quando avaliado com uso de estatina nos dois grupos de teste e controle foi associada ao aumento da mortalidade por todas as causas em 10% (p = 0,05) com não heterogeneidade e evidência de qualidade moderada¹.

As misturas de antioxidantes não tiveram efeito sobre os desfechos de doenças cardiovasculares ou todas as causas de mortalidade com não heterogeneidade e com evidências de qualidade de baixa a alta¹.

IMPLICAÇÕES

Os estudos têm demonstrado que suplementação com multivitaminas, vitamina D, cálcio e vitamina C não tem benefício na prevenção de doenças cardiovasculares, infarto do miocárdio ou AVC e nem para todas as causas de mortalidade. Exceção é a vitamina B e o ácido fólico que reduziu o AVC e doenças cardiovasculares.

O conceito atual de recomendação nutricional é baseado na *Dietary Reference Intake* (DRI), estabelecida conjuntamente pelos Estados Unidos e Canadá, tendo como referência a população destes países. Tais valores de referência são utilizados na avaliação e planejamento de dietas, com os objetivos de promover a saúde, diminuir o risco de doenças e evitar o consumo excessivo de algum nutriente por um indivíduo ou um grupo. A RDC nº 360/2003 8 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabelece os valores de ingestão diária recomendada de nutrientes, tendo como base nas

¹ Nutricionista chefe da Seção de Produção de Alimentos do SND - InCor HCFMUSP; Mestre em Ciências na Área de Fisiopatologia Experimental pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

² Nutricionista chefe da Seção de Assistência Nutricional a Pacientes Internados do SND - InCor HCFMUSP; Mestre em Ciências na Área de Fisiopatologia Experimental pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

recomendações da DRI, porém sua principal finalidade é padronizar, na rotulagem de alimentos, informações quanto à porcentagem de atendimento às necessidades nutricionais².

A legislação brasileira segue a tendência mundial no que diz respeito à preocupação com a qualidade e segurança dos alimentos, estabelecendo cooperações internacionais.

Uma dieta saudável e variada, garante que as recomendações de vitaminas e minerais sejam alcançadas para indivíduos saudáveis, e é preferível em relação à ingestão individual de suplementos alimentares.

CONCLUSÕES

Estudos que priorizam o consumo de uma dieta que tem como base vegetais a exemplo do Estudo de *Lyon* e da dieta *Ornish* mostraram redução de todas as causas de mortalidade, infarto agudo do miocárdio e alterações angiográficas^{3,4}. A suplementação pode propiciar consumo excessivo e consequências indesejáveis aos indivíduos.

Assim, consumir alimentos à base de vegetais, frutas é uma abordagem segura para aumentar a ingestão de micronutrientes.

REFERÊNCIAS

1. Jenkins DJA, Spence D, Giovannucci EL, Kim Y, Josse RG MD, Vieth R, Sahye-Pudaruth S, Paquette M, Patel D, Mejia SB, Viguiliouk E, Nishi SK, Kavanagh M, Tsirakis T, Kendall CWC, Pichika S C, MSC, Sievenpiper JL MD Supplemental Vitamins and Minerals for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. JACC 2021;77(4):423-36.
2. Cominetti C, Cozzolino SMF. Parte 1: recomendações de nutrientes. In: Cozzolino SMF, organizadora. Biodisponibilidade de nutrientes. 3a Ed. São Paulo: Manole; 2009. p. 12-45.
3. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation 1999;99:779-85.
4. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. JAMA 1998;280:2001-7.

TÓPICO DE REVISÃO SEMANAL DO JACC

Evidências patológicas para o SARS-CoV-2 como causa de miocardite



Tópico de Revisão Semanal do JACC

Rika Kawakami, MD,^{a,*} Atsushi Sakamoto, MD,^{a,*} Kenji Kawai, MD,^a Andrea Gianatti, MD,^b Dario Pellegrini, MD,^b Ahmed Nasr, MD,^b Bob Kutys, PA,^a Liang Guo, PHD,^a Anne Cornelissen, MD,^a Masayuki Mori, MD,^a Yu Sato, MD,^a Irene Pescetelli, MD,^b Matteo Brivio, MD,^b Maria Romero, MD,^a Giulio Guagliumi, MD,^b Renu Virmani, MD,^a Aloke V. Finn, MD^{a,c}

RESUMO

Para investigar se a miocardite induzida pelo coronavírus 2 causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) constitui um mecanismo importante de injúria cardíaca, uma revisão dos dados publicados foi conduzida, adicionando-se a experiência dos autores a partir de exames de autópsia de 16 pacientes que morreram de infecção por SARS-CoV-2. A miocardite é um diagnóstico patológico incomum que ocorre em 4,5% de casos altamente selecionados submetidos a autópsia ou biópsia endomiocárdica. Embora o vírus detectável pela reação em cadeia da polimerase possa ser encontrado nos pulmões da maioria dos indivíduos infectados com a doença do coronavírus 2019 (COVID-19) em nosso próprio registro de autópsias, em apenas dois casos o vírus foi detectado no coração. Deve-se considerar que a inflamação miocárdica isolada causada por macrófagos e células T pode ser observada em mortes não infecciosas e casos de COVID-19, mas a extensão de cada inflamação é diferente, e, em nenhum dos casos, esses achados representam miocardite clinicamente relevante. Devido à sua frequência extremamente baixa e às implicações terapêuticas obscuras, os autores não defendem o uso de biópsia endomiocárdica para diagnosticar miocardite no contexto da COVID-19. (J Am Coll Cardiol 2021;77:314-25) © 2021 pela American College of Cardiology Foundation.

A infecção pelo coronavírus 2 causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) confere risco significativo de morbimortalidade. Dados epidemiológicos anteriores sugerem que aproximadamente 20% dos pacientes hospitalizados apresentam evidências de injúria cardíaca, conforme indicado por níveis elevados de troponinas de alta sensibilidade (hs-cTnI) (1). Em um estudo no qual a troponina I foi medida em até 24 horas após a internação para avaliar o dano cardíaco, 36% dos pacientes apresentaram concentrações elevadas de troponina I. Após o ajuste para gravidade da doença e diferenças relevantes dos fatores de risco, mesmo pequenas

quantidades de injúria miocárdica foram associadas ao aumento da mortalidade (2). No entanto, muito permanece desconhecido sobre a natureza da injúria miocárdica em pacientes com a doença do coronavírus 2019 (COVID-19). Na ausência de doença coronariana epicárdica obstrutiva, mas com evidências de injúria miocárdica (definida como troponina positiva com ou sem anormalidades da mobilidade da parede), os médicos costumam usar como padrão o diagnóstico de miocardite como causa subjacente baseando-se em dados como marcadores clínicos e de imagem de injúria do miócito. De fato, a maioria dos casos publicados de miocardite presumida induzida por infecção por



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

^aDepartamento de Patologia Cardiovascular, CVPath Institute, Inc. Gaithersburg, Maryland, EUA; ^bDepartamento de Medicina, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Itália; e ^cDepartamento de Medicina, University of Maryland, Baltimore, Maryland, EUA. *Os Drs. Kawakami e Sakamoto contribuíram igualmente para este artigo.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana Food and Drug Administration, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 29 de outubro de 2020; manuscrito revisado em 16 de novembro de 2020 e aceito em 17 de novembro de 2020.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****BEM** = biópsia endomiocárdica**IMCSST** = infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST**RMC** = ressonância magnética cardíaca**SARS-CoV-2** = coronavírus 2 causador da síndrome respiratória aguda grave

COVID-19 foi baseada nos níveis de troponina no sangue ou ressonância magnética cardíaca (RMC) sem diagnóstico de tecido (3-5). No entanto, as evidências diretas de miocardite no contexto do SARS-CoV-2 permanecem muito limitadas (6,7). Uma compreensão completa da patogênese da injúria cardíaca no contexto da infecção por COVID-19 é essencial para o desenvolvimento de tratamentos apropriados.

DESTAQUES

- Não se sabe se a miocardite é uma causa de injúria miocárdica em pacientes com COVID-19.
- A miocardite é incomum na autópsia ou BEM nos casos de COVID-19.
- São necessários mais estudos para compreender totalmente os efeitos cardíacos da infecção por COVID-19.

FISIOPATOLOGIA DA INFECÇÃO/INJÚRIA DO MIÓCITO INDUZIDA POR COVID-19

A miocardite aguda é uma doença com evolução e apresentação clínica variável, sendo um dos diagnósticos mais desafiadores da cardiologia. Considera-se a hipótese de que vários mecanismos estejam envolvidos na patogênese da miocardite induzida por COVID-19. Até o momento, há pouquíssimas evidências que apoiem a destruição direta de cardiomiócitos por meio da ocorrência de lise mediada por vírus com dano às estruturas cardíacas, resultando em injúria do miócito e disfunção cardíaca. A quantificação da carga viral em 39 casos consecutivos de autópsia da Alemanha demonstrou que o SARS-CoV-2 pôde ser documentado em 24 de 39 (61,5%) corações, sendo que 16 de 39 (41%) apresentaram cópias superiores a 1.000 por ug de RNA (6). A replicação do vírus do SARS-CoV-2 definida pela detecção da réplica da fita (-) do genoma do RNA foi documentada em cinco dos pacientes com a carga viral mais alta, porém, a hibridização *in situ* confirmou a presença do vírus em células intersticiais dentro do tecido cardíaco, mas não em miócitos. A presença do vírus não foi associada com o aumento da infiltração de células mononucleares no miocárdio; além disso, nenhuma miocardite estava presente em nenhum desses casos de acordo com os critérios de Dallas.

Outro mecanismo potencial de injúria cardíaca que foi proposto é a entrada direta do vírus nas células endoteliais do coração, sem necessariamente entrar nos miócitos. A infecção endotelial direta foi documentada em corações submetidos a autópsia, bem como em células endoteliais glomerulares usando microscopia eletrônica com identificação de partículas de vírus, embora, em alguns casos, sua aparência e localização dentro das células não fossem típicas de células infectadas por coronavírus (7-9). Acreditamos que outras técnicas, como a hibridização *in situ*, devem ser usadas para confirmar esses achados. Em nossa própria experiência com as duas técnicas, não conseguimos documentar um único caso de infecção endotelial por SARS-CoV-2 no coração. A partir desses dados, parece difícil concluir que o tropismo endotelial seja o

principal mecanismo de injúria cardíaca induzida por COVID-19 sem mais confirmação.

Outra ideia, que talvez seja mais bem fundamentada, é a de que a injúria cardíaca pode ser induzida por meio da hiperativação do sistema imunológico, caracterizada pela liberação de múltiplos mediadores inflamatórios, inclusive interleucinas, fatores de necrose tumoral e assim por diante. Os níveis circulantes desses fatores que excedem os limites normais podem resultar em danos colaterais. O termo *tempestade de citocinas* tem sido usado para descrever esse quadro clínico, que foi relatado em pacientes com COVID-19 gravemente doentes (10). Trombos microvasculares e macrovasculares que resultam da ativação de plaquetas, neutrófilos e outras proteínas podem contribuir para oclusão vascular e morte celular (11). Recentemente, relatamos um caso de infarto do miocárdio e choque cardiogênico causado por trombose microvascular cardíaca em uma jovem com COVID-19 (12). Nesse caso, o vírus não foi detectado pela reação em cadeia da polimerase (PCR) no coração. No entanto, a patogênese exata da injúria cardíaca induzida pela infecção por COVID-19 ainda precisa ser elucidada, mas acreditamos que as evidências mais convincentes apontam para efeitos relacionados à tempestade de citocinas.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E PATOLÓGICO DE INJÚRIA MIOCÁRDICA INDUZIDA POR COVID-19

Apesar de a pandemia da COVID-19 perdurar por mais de 6 meses, muitas perguntas ainda permanecem sobre as melhores abordagens para determinar as causas de injúria cardíaca em pacientes hospitalizados e não hospitalizados. Na maioria dos casos, a injúria cardíaca parece ocorrer no contexto da infecção respiratória geral, e não na primeira manifestação da doença. Anormalidades de coagulação que podem resultar como parte da resposta imune à doença têm demonstrado predispor esses pacientes a processos trombóticos, tanto na circulação venosa quanto arterial (11). Um estudo observacional de centro único em indivíduos com COVID-19 com infarto do miocárdio com supradesnive-

TABELA 1 Casos publicados de COVID-19 com exame do coração na autópsia ou biópsia para presença de miocardite

PMID	Primeiro autor (Ref.), Revista	Número total de casos	Tipo de amostra	Idade (anos), média (intervalo)	Sexo
32267502	Sala et al. (24), Eur Heart J	1	BEM	43	F
32275347	Tavazzi et al. (25), Eur J Heart Fail	1	BEM	69	M
32529795	Escher et al. (26), ESC Heart Fail	5	BEM	49 (36-62)	4 M 1 F
32562489	Wenzel et al. (27), Cardiovasc Res	2	BEM	39, 36	2 M
32432787	Pesaresi et al. (19), Eur Rev Med Pharmacol Sci	1	Aut	84	F
32085846	Zhe et al. (35), Lancet Resp Med	1	Aut	50	M
32275742	Barton et al. (36), Am J Clin Pathol	2	Aut	77, 42	2 M
32682491	Beadley et al. (37), Lancet	14	Aut	71 (42-84)	6 M 8 F
32434133	Buja et al. (38), Cardiovasc Path	23	Aut	ND (34-76)	12 M 7 F 4 ND
32374815	Wichmann et al. (39), Ann Intern Med	12	Aut	73 (52-87)	9 M 3 F
32422076	Lax et al. (40), Ann Internal Med	11	Aut	80 (66-91)	8 M 3 F
32291399	Tian et al. (41), Modern Pathol	4	Aut	73 (59-81)	3 M 1 F
32325026	Varga et al. (8), Lancet	3	Aut	66 (58-71)	2 M 1 F
ND	Bryce et al. (28), medRxiv	25	Aut	69 (34-94)	ND
32552178	Beigmohammadi et al. (42), Int J Surg Pathol	7	Aut	68 (46-84)	5 M 2 F
32766543	Rapkiewicz et al. (43), Eclinicalmedicine	7	Aut	57 (44-65)	3 M 4 F
32968776	Basso et al. (29), Eur Heart J	21	Aut	69 (44-86)	15 M 6 F
32689809; 32473124	Fox et al. (7), Circulation; Fox et al. (44), Lancet Respir Med	22	Aut	69 (44-79)	ND
32730555	Lindner et al. (6), JAMA Cardiol	39	Aut	85 (78-89)	16 M 23 F
Total		201 casos	BEM; 9 Aut; 192	(34-94)	89 M 61 F 51 ND

* Casos de "miocardite limítrofe" considerados não diagnósticos de miocardite. † Um nível muito baixo de vírus foi detectado por PCR (provável contaminação por vírus circulante em vez de infecção direta). ‡ Cinco pacientes tiveram vírus detectado em outros tecidos, embora não seja claramente declarado em quais tecidos o vírus foi detectado. § 12 pacientes apresentaram nova anormalidade no ECG, incluindo fibrilação atrial, batimentos ventriculares prematuros, bloqueio de ramo e anormalidade do segmento ST. Apenas cinco casos foram avaliados por ultrassom cardíaco sem qualquer evidência de função cardíaca prejudicada. || A mesma série de casos foi relatada em outros artigos (PMID 32689809, 32473124). ¶ A carga de vírus foi inferior a 1.000 cópias em oito pacientes e superior a 1.000 cópias em 16 pacientes.
Aut = autópsia; BEM = biópsia endomiocárdica; CMD = cardiomiopatia dilatada; CMH = cardiomiopatia hipertrófica; COVID-19 = doença do coronavírus 2019; DAC = doença arterial coronariana; DAP = doença arterial periférica; DM = diabetes melito; DC = doença cardíaca; DRC = doença renal crônica; DV = doença valvar; FE = fração de ejeção; H = história; HTN = hipertensão; IC = insuficiência cardíaca; ICC = insuficiência cardíaca crônica; ICM = imunocomprometido; Malig = malignidade; ME = microscopia eletrônica; MET = microscopia eletrônica de transmissão; ND = nenhuma informação disponível.

Continua na próxima página

lamento do segmento ST (IMCSSST) documentou níveis mais elevados de troponina, trombose multiarterial e trombose de stent quando comparados com pacientes com COVID-19 sem IMCSSST (13). No entanto, um número substancial de casos em indivíduos com IMCSSST não apresentou evidências de oclusão coronariana. Em uma série de casos de Nova Iorque envolvendo 18 pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 e supradesnivelamento do segmento ST, 44% receberam diagnóstico de trombose coronária aguda causando infarto do miocárdio, e 56% apresentaram evidências de injúria miocárdica não coronariana (definida como doença não obstrutiva na angiografia coronária) (14). É justamente em casos como esses ou em situações em que os níveis de troponina estão elevados, mas a suspeita clínica de síndrome coronariana aguda é

baixa, que podem ocorrer dilemas diagnósticos. Como a apresentação clínica da miocardite pode variar e incluir sintomas vagos ou inespecíficos, como fadiga, dispneia, palpitações e desconforto torácico, o diagnóstico de miocardite não é direto nesse cenário.

A Organização Mundial da Saúde define miocardite como uma doença inflamatória do miocárdio diagnosticada por critérios histológicos, imunológicos, imunoistoquímicos e moleculares estabelecidos com biópsia endomiocárdica (BEM) usada para se obter certeza sobre o diagnóstico e potencialmente identificar a etiologia (15). A indicação atual de BEM é "um forte motivo para acreditar que os resultados terão um efeito significativo nas decisões terapêuticas subsequentes", de acordo com as diretrizes do *American College of Cardiology* (16). Essas diretrizes afirmam que a BEM

TABELA 1 Continuação

H de DC subjacente, tipo	Função cardíaca prejudicada	Vírus detectado	Tipo e células	Caso com evidências de miocardite* de acordo com os autores
O	FE 43%	Não	(Célula T)+ necrose (limitada)	1
O	FE 34%	Sim	Inflamação de baixo grau, sem necrose	0
ND	4/5 prejudicada	5	Miocardite linfocítica ativa	1
1 HTN, 1 IC, 1 DAC	FE 60% FE 30%	2	Infiltração de linfócitos sem necrose	0
ND	ND	Sim (MET)	Vírus em miócitos por MET, sem células inflamatórias	0
O	ND	Não	Células inflamatórias intersticiais	0
1 HTN	ND	ND	O	0
9 HTN, 3 DAC, 4 IC, 8 DRC, 5 DM, 5 obesidade	ND	+†	Infiltração de linfócitos com necrose	1
10 HTN, 5 DM, 9 obesidade	ND	ND	Miocardite linfocítica	1
2 HTN, 6 DAC, 2 DRC, 1 DAP, 3 DM, 3 obesidade	ND	ND‡	Miocardite linfocítica	1
9 HTN, 5 DM, 3 DAC, 2 Malig	ND	ND	Infiltrado linfocítico focal	0
1 DM, HTN	ND	ND	O	0
2 HTN, 1 DAC, 1 DM, 1 obesidade	1/3 FE baixa	ND	O, endotelialite	0
HTN 63%, DAC 31%, DM 40%	ND	ND	2 casos de inflamação crônica intersticial	0
4 HTN, 1 ICM, 1 DM, 1 DV	ND	ND	Inflamação e necrose, mas sem miocardite	0
6 HTN, 5 DM, 5 obesidade	ND	Não em quatro casos (ME)	Um caso de infiltração linfocítica focal com necrose miocárdica	1
16 HTN, 7 DM, 3 DAC, 2 DRC	2/21 morreram devido a choque cardiogênico ou parada cardíaca§	ND	Infiltração multifocal de linfócitos com necrose miocárdica	3
18 HTN, 1 DAC, 11 DM, 4 DRC, 9 obesidade	2/22 IC	ND	Necrose de miócito único difusa sem infiltração significativa de linfócitos	0
17 HTN, 32 DAC, 7 DM	ND	24¶	ND	0
Miocardite relacionada pelo autor				
Miocardite 9 (4,5%)				

deve ser realizada no cenário de insuficiência cardíaca de início recente com comprometimento hemodinâmico ou novas arritmias ventriculares (recomendação de Classe I), mas o momento e os critérios exatos para a BEM em casos de miocardite, especialmente no cenário de infecção por COVID-19, permanecem incertos.

As evidências histológicas de biópsias cardíacas e a autópsia de coração para miocardite foram inicialmente diagnosticadas pelos critérios de Dallas (1985) e definidas como evidências histológicas de infiltrados inflamatórios dentro do miocárdio associados com degeneração ou necrose do miócito (miocitólise) de origem não isquêmica (17). Na ausência de necrose e presença de infiltrado linfocítico, a miocardite foi definida como limítrofe. Além de um erro de amostragem em BEMs contendo patógenos virais detectáveis por PCR, os critérios de Dallas estavam ausentes em 50% dos casos positivos para vírus (18). Por essas razões, o uso isolado dos critérios de Dallas para diagnosticar miocardite foi desencorajado. Mais recentemente, critérios imunohistoquímicos foram adicionados para tratar dessas deficiências. Pela imunohistoquímica, a miocardite é

definida de acordo com a presença de um infiltrado inflamatório anormal, definido da seguinte forma: ≥ 14 leucócitos/mm² incluindo até 4 monócitos/mm² com a presença de linfócitos T CD3-positivos ≥ 7 células/mm (19). As contagens de células devem ser acompanhadas por evidências de degeneração dos miócitos e necrose de origem não isquêmica.

O aparecimento de infiltrados inflamatórios isolados na ausência de necrose do miócito pode ser visto no miocárdio normal, como foi relatado por nós e outros autores em indivíduos que tiveram uma morte não infecciosa (20,21). De acordo com nossa experiência, são o padrão de infiltrado inflamatório (coleção concentrada de células inflamatórias [predominância de linfócitos em relação a macrófagos] ao redor dos miócitos), a extensão e a presença de necrose miocitária que definem a miocardite (16). O diagnóstico de biologia molecular é definido como evidências histológicas de miocardite associada a PCR viral positiva para confirmar o diagnóstico de miocardite infecciosa. A miocardite viral negativa é definida como miocardite histológica com PCR viral negativa.

Em termos práticos, a BEM não é usada rotineiramente para diagnosticar miocardite, e os pacientes podem receber o diagnóstico de miocardite por COVID-19 com base em evidências circunstanciais, como ecocardiografia anormal ou exames de ressonância magnética. Em uma série em que o acometimento cardíaco foi avaliado (usando RMC) em 15 pacientes que relataram sintomas cardíacos, mas foram considerados recuperados da COVID-19, 58% tiveram achados anormais na RMC consistindo principalmente de edema do miocárdio, fibrose e função ventricular direita prejudicada (3). Em outra série de 100 pacientes recuperados, 78% tiveram envolvimento cardíaco detectável via RMC, com 75% tendo níveis detectáveis de troponina (4). Esses estudos levantam a possibilidade de que, meses após a infecção, possa ocorrer inflamação do miocárdio com disfunção ventricular esquerda resultante. No texto a seguir, discutiremos os dados relativos aos achados da BEM em casos de suspeita de miocardite induzida por COVID-19 ou insuficiência cardíaca inexplicada e o baixo rendimento diagnóstico geral dessas investigações. Nossa opinião sobre o papel da BEM em casos de suspeita de miocardite por COVID-19 é fornecida posteriormente nesta revisão.

QUAIS SÃO AS EVIDÊNCIAS PATOLÓGICAS PARA O SARS-COV-2 COMO CAUSA DE MIOCARDITE?

Os coronavírus são uma família de vírus de RNA envelopados de fita simples com sentido positivo e altamente diversificados. Até o momento, foram documentados três coronavírus humanos altamente patogênicos e letais: SARS-CoV, síndrome respiratória do oriente médio-CoV e SARS-CoV-2. O SARS-CoV-2 compartilha aproximadamente 79,5% da homologia genômica com o SARS-CoV, mas apenas cerca de 50% com a síndrome respiratória do oriente médio-CoV, indicando que o SARS-CoV-2 está mais próximo do SARS-CoV (22). O SARS-CoV era altamente letal, mas sua presença foi mitigada de modo eficaz por intensas medidas de saúde pública. Embora existam muitas semelhanças entre o SARS-CoV e o SARS-CoV-2, também existem diferenças importantes na transmissibilidade e na patogênese da doença. No entanto, as lições aprendidas com os efeitos do SARS-CoV podem ter algum grau de relevância para o nosso entendimento atual de como o SARS-CoV-2 pode afetar o coração. Dados de autópsia de 20 pacientes que morreram durante o surto de SARS em 2003 identificaram RNA viral nos corações de sete desses pacientes (23). A coloração imunoistoquímica do tecido do miocárdio pós-morte usando marcador específico para macrófagos (CD68) revelou uma quantidade significativa de infiltração de macrófagos, que

foi aumentada em pacientes que tinham evidências de SARS-CoV (por PCR) em seus corações, com apenas uma pequena elevação naqueles sem SARS-CoV. Em contraste, a coloração imunoistoquímica para marcadores de superfície celular específicos para células T (CD3) mostrou que a infiltração linfocítica miocárdica foi mínima, sem diferenças nas contagens de linfócitos entre aqueles com e sem SARS-CoV no coração. Embora a entrada do vírus ocorra predominantemente por meio do receptor 2 da enzima de conversão da angiotensina para SARS-CoV e SARS-CoV-2, o tropismo do órgão pode ser diferente devido às diversas apresentações clínicas e à infecciosidade dos dois patógenos.

Até o momento, nove casos foram relatados em que a BEM foi realizada em indivíduos positivos para COVID-19 (24-27). Os critérios diagnósticos para miocardite foram atendidos em apenas dois desses casos. Em todos os estudos, não houve evidências diretas de SARS-CoV-2 nos cardiomiócitos. Na maioria das vezes, faltam provas diretas de que o SARS-CoV-2 infecta os miócitos, levando à necrose induzida por vírus e morte celular com liberação de troponina. Em um dos casos que satisfaz os critérios diagnósticos dos autores para miocardite, uma mulher de 43 anos apresentou um padrão de Takotsubo invertido no cenário de infecção por COVID-19 (24). O diagnóstico final foi de miocardite imunomediada com vírus negativo, porque as PCRs das amostras de BEM foram negativas para o genoma do SARS-CoV-2. Em outro caso, um homem de 48 anos com insuficiência cardíaca recém-diagnosticada no cenário de infecção por COVID-19 foi submetido a BEM (26). A avaliação histológica atendeu aos critérios de Dallas com necrose de miócitos e inflamação miocárdica pronunciada com macrófagos e linfócitos, e a PCR da amostra da BEM foi positiva para o genoma viral (embora em um nível muito baixo). Um resumo dos resultados de estudos anteriores publicados até o momento em amostras de BEM no cenário de infecção por COVID-19 é mostrado na Tabela 1.

Outro método para demonstrar o efeito da COVID-19 no coração é por meio de estudos de autópsia. Embora muitos estudos tenham se concentrado nos achados pulmonares da COVID-19, poucos estudos foram realizados examinando especificamente os efeitos da COVID-19 no coração. Na maior série de autópsias realizadas em um hospital de Nova Iorque em indivíduos que morreram de infecção por COVID-19, os corações de 25 casos foram avaliados (28). A maioria dos corações mostrou evidências de doença cardíaca aterosclerótica ou hipertensiva preexistente, com 60% dos casos apresentando inflamação crônica intersticial leve inespecífica no miocárdio sem necrose miocitária associada. Mais recentemente, e conforme mencionado no texto anterior, Lindner et al. (6) quantificaram a carga viral em 39

TABELA 2 Informações clínicas e laboratoriais relevantes dos 16 casos de autópsia de pacientes com COVID-19 examinados pelo CVPPath

Caso	Idade, anos	Sexo	História clínica relevante	História de doença CV	Duração de hospitalização (dias)	Suporte ventilatório máximo	Permanência na UTI	ECG sugestivo de isquemia*	Nível de troponina I (ng/L)	D-dímero (ng/mL)
1	80	M	Nenhuma	Nenhuma	7	CPAP	Não	Não	N/D	N/D
2†	28	M	Nenhuma	Nenhuma	0	Nenhum	Não	N/D	N/D	N/D
3	80	F	MGI	Nenhuma	3	CPAP	Não	Não	N/D	1.790
4	65	F	MH	Nenhuma	11	Mecânica	Sim	Não	79	26.421
5	80	F	Nenhuma	Nenhuma	3	Nenhum	Não	Não	N/D	N/D
6	43	F	Nenhuma	Nenhuma	3	Mecânica	Sim	Sim	45.844	662
7	86	M	Nenhuma	DAC (pós-implante de stent), implante de MP	14	CPAP	Não	Não	N/D	N/D
8	57	M	Nenhuma	Nenhuma	9	CPAP	Não	N/D	N/D	4.918
9	81	M	Nenhuma	IMA (pós-implante de stent), FibA, cirurgia valvar	1	Mecânica	Sim	Sim	125.000	N/D
10	66	M	Nenhuma	IMA (pós-implante de stent)	7	Mecânica	Sim	Não	381	35.000
11	73	M	MH	Nenhuma	3	CPAP	Não	Não	N/D	2.672
12	63	M	Nenhuma	CAD (pós-implante de stent)	17	Mecânica	Sim	Não	1.000	5.000
13	86	M	Nenhuma	Nenhuma	29	CPAP	Não	Não	N/D	N/D
14	57	M	Nenhuma	Nenhuma	8	Mecânica	Sim	Não	N/D	N/D
15	56	M	Nenhuma	Nenhuma	2	Mecânica	Sim	Não	25	19.118
16	82	F	Cirrose hepática, câncer de mama	Nenhuma	5	CPAP	Não	Não	N/D	N/D
Total	70 (57-80)	11 homens (69%)	—	4 implantes de stent coronário (25%)	6 (3,0-9,5)	7 mecânica (44%)	7 (44%)	2 (13%)		

* Alterações isquêmicas de ECG definidas como supradesnivelamento/depressão do segmento ST >0,1 mV, novo bloqueio de ramo esquerdo, onda T invertida. † Morreu repentinamente em casa (não hospitalizado).
CPAP = pressão positiva contínua nas vias aéreas; CV = cardiovascular; DAC = doença arterial coronariana; ECG = eletrocardiograma; FibA = fibrilação atrial; IMA = infarto do miocárdio antigo; ICP = intervenção coronária percutânea; Mecânica = ventilação mecânica; MGI = malignidade gastrointestinal; MH = malignidade hematológica; MP = marca-passo; N/D = não disponível.

casos consecutivos de autópsia na Alemanha, demonstrando que o SARS-CoV-2 pôde ser documentado em 24 de 39 (61,5%); entretanto, nenhum desses casos satisfaz os critérios para miocardite. Recentemente, Basso et al. (29) relataram uma série multicêntrica de casos de autópsia que examinou 21 corações de casos de COVID-19. Encontraram miocardite em três casos (3 de 21; 14,2%), definida como a presença de infiltrado inflamatório associado a injúria do miócito não por outras causas e observada em múltiplos focos (29). Todos os três casos tinham linfócitos CD3-positivos (dois tinham CD4, um tinha predominância de CD8), bem como macrófagos. A alta taxa de miocardite relatada nesse artigo pode ser em parte devido ao viés de seleção, já que os casos foram encaminhados de quatro instituições diferentes. Uma revisão da literatura publicada recentemente de 277 corações autopsiados relatados em 22 publicações descobriu que a miocardite estava presente em 20 corações (7,2%). Porém, um exame mais detalhado realizado pelos autores revelou que a maioria dos casos provavelmente não era funcionalmente significativa, e, em sua opinião, a verdadeira prevalência foi muito inferior (<2%) (30). Uma lista dos achados de artigos publicados que incluíram análise patológica de corações de indivíduos positivos para COVID-19 usando critérios específicos e bem adotados para o diagnóstico de miocardite estão listados na Tabela 1. Dos 201 corações coletivos (ou amostras de BEM) examinados em séries publicadas,

em nove casos (4,5%), os investigadores encontraram alguma evidência de miocardite de extensão e natureza pouco claras. Na maioria desses casos, a análise do vírus no coração não foi realizada e não foram demonstradas evidências de infecção direta de miócitos cardíacos.

Uma advertência importante para a análise desses estudos (bem como para o diagnóstico clínico de SARS-CoV-2) é a possibilidade de resultados falsos negativos, que, no caso de amostras de tecido, podem ser causados por erros de amostragem ou por degradação do RNA viral durante o processo de fixação antes da análise (31). Na verdade, um relato de caso recente documentou a ocorrência de dois indivíduos com suspeita clínica de miocardite cujos testes de esfregaço nasofaríngeo para COVID-19 foram negativos, mas o vírus foi recuperado por PCR de amostras de BEM (27). É importante reconhecer a confiabilidade dos testes de RNA do SARS-CoV-2 ao examinar laudos de patologia diagnóstica.

Além da possibilidade de resultados de PCR falsos negativos durante a amostragem de tecido, também é provável que, devido à baixa expressão geral do receptor ACE2 nas células do miocárdio, o tropismo do SARS-CoV-2 para o coração não seja provável (32). A síndrome de Takotsubo é outra causa potencial de injúria miocárdica no contexto de anormalidades eletrocardiográficas e resultados positivos para troponina com coronárias normais, também devendo ser considerada. Nesses casos, sabe-se que os pacientes apresentam

TABELA 3 Achados patológicos de 16 casos de autópsia em pacientes com COVID-19 examinados pelo CVPPath

Caso	Idade, anos	Sexo	Causa da morte determinada por autópsia	Peso do coração (g)	Derrame pericárdico na autópsia	Quantificação de derrame (mL)
1	80	M	DAD	385	Sim	50-100
2	28	M	HA	444	Não	<20
3	80	F	DAD	415	Sim	50-100
4	65	F	DAD	350	Sim	50-100
5	80	F	DAD, HA, TP	304	Sim	50-100
6	43	F	IAM, DAD, TP	278	Sim	50-100
7	86	M	DAD, HA	477	Sim	50-100
8	57	M	DAD, PB	393	Sim	50-100
9	81	M	IAM	900	Sim	50-100
10	66	M	DAD, HA	450	Sim	50-100
11	73	M	DAD, HA, TP	468	Sim	50-100
12	63	M	DAD, HA, TP	641	Sim	50-100
13	86	M	DAD, HA, TP	384	Sim	50-100
14	57	M	DAD, TP	373	Sim	50-100
15	56	M	DAD, TP	353	Sim	50-100
16	82	F	DAD, IAM	475	Sim	50-100
Total	70 (57-80)	11 homens (69%)	IAM 3 (19%), DAD 13 (81%), TP 8 (50%)	404 (368-470)	15 (94%)	

Os valores contínuos são expressos por uma mediana (amplitude interquartil). * O grau de inflamação no epicárdio foi classificado em 3: leve (≥ 50 e <100 por mm²), moderado (≥ 100 e <500 por mm²) e grave (≥ 500 por mm²). † Foi realizado exame adicional por imunohistoquímica (ver Figura 1). ‡ Infiltração de neutrófilos na área de infarto agudo do miocárdio. AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo; BP = pneumonia brônquica; DAD = dano alveolar difuso devido ao coronavírus; HA = hemorragia alveolar; IAM = infarto agudo do miocárdio; Lin = linfócitos; ND = não detectado; Neut = neutrófilos; Plasma = células plasmáticas; TP = trombo pulmonar; s/n = sim ou não; outras abreviações como na Tabela 2.

Continua na próxima página

anormalidades regionais de mobilidade da parede, injúria de miócitos e infiltração de linfócitos e macrófagos em espécimes de autópsia. No entanto, para ter certeza do diagnóstico, é preciso excluir a miocardite. Os níveis de troponina e sinais de RMC de edema podem ser encontrados em ambas as entidades patológicas e cada uma pode imitar a outra.

EXPERIÊNCIA DO CVPATH

Em uma série de 384 casos de autópsia (239 cardíacos, 51 não cardíacos e 94 mortes não naturais), infiltrados inflamatórios foram encontrados no coração em 18% de todos os casos, com infiltrados multifocais em 9%. Infiltrados incidentais foram mais frequentes em mortes não cardíacas naturais (31%), mas também foram observados em mortes relacionadas a medicamentos (20%) e mortes cardíacas (16%), sendo menos frequentes em mortes traumáticas (16%) (21). Anteriormente, relatamos achados de autópsia em corações de pacientes que morreram durante a infecção viral (nesse caso, durante a epidemia de AIDS) e mostramos que infiltrados inflamatórios leves focais que não atendiam à definição de miocardite no coração não eram incomuns (31%) (20). Também encontramos infiltrados inflamatórios mononucleares leves focais em 10 de 24 (42%) corações em casos de mortes traumáticas súbitas. Como

esses focos não foram associados à necrose do miócito, eles não foram diagnosticados como miocardite.

Examinamos os corações de 15 indivíduos que morreram com infecção por COVID-19 no surto da região da Lombardia (Hospital Papa Giovanni, Bergamo, Itália) e um caso registrado por médico legista em Baltimore, Maryland, EUA. Os corações de 15 pacientes não selecionados que morreram de COVID-19 no Ospedale Papa Giovanni XXIII (Bergamo, Itália) e submetidos a autópsia foram coletados e enviados ao Instituto CVPPath (Gaithersburg, Maryland, EUA) para análise patológica detalhada. O protocolo do estudo foi revisado e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) do Ospedale Papa Giovanni XXIII de Bergamo (2020-0056) e pelo CEP do CVPPath Institute (RP0112), sendo registrado no ClinicalTrials.gov (NCT04367792). As amostras foram tornadas anônimas antes do envio, e o patologista examinador (R.V., M.R., R.K.) não tinha conhecimento dos detalhes clínicos. Todas as amostras de tecido foram fixadas em formalina tamponada a 10% por pelo menos 72 a 96 horas antes do envio. Corações e pulmões inteiros (blocos de parafina ou tecidos) foram enviados ao CVPPath Institute para exame patológico.

Como mostrado na Tabela 2, a idade média dos sujeitos foi de 70 anos, sendo que 69% eram homens. No total, quatro indivíduos tinham história de intervenção cardiovascular anterior e quatro tinham outras histó-

TABELA 3 Continuação

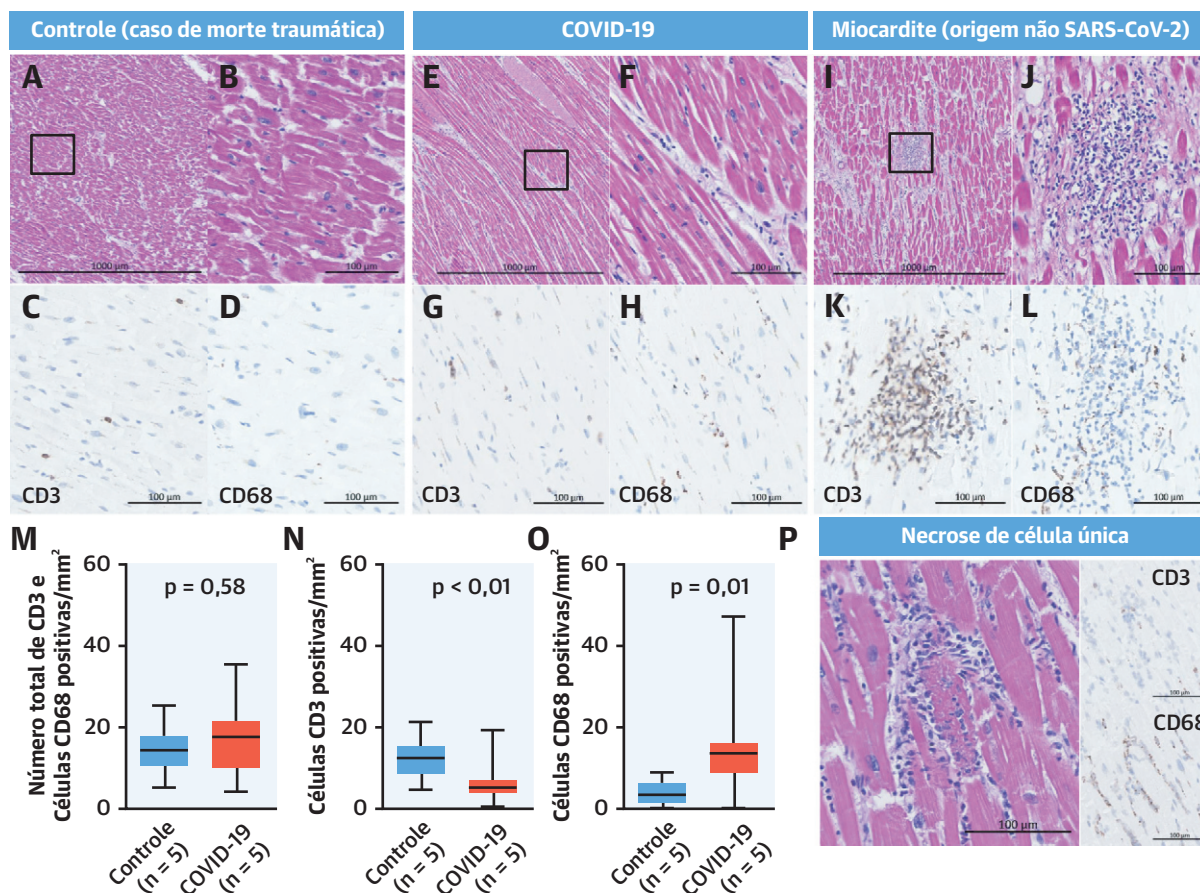
Inflamação epicárdica			Inflamação miocárdica		Necrose miocárdica não isquêmica	RT-PCR de vírus	
Sim/Não (graus)*	Tipo de célula	IAM	Sim/Não	Tipo de célula		Coração	Pulmão
Não		Não	Não†		Não	+(AE)	+
Sim (leve)	Lin	Não	Não		Não	ND	ND
Não		Não	Não†		Não	ND	+
Não		Não	Não		Não	ND	+
Sim (leve)	Lin	Não	Não†		Não	ND	+
Sim (leve)	Neut, Lin	Sim	Sim	Neut‡	Não	ND	+
Sim (leve)	Lin	Não	Não†		Não	ND	+
Sim (leve)	Lin	Não	Sim†	Lin	Não	ND	+
Não		Sim	Sim	Neut‡	Não	ND	ND
Sim (moderada)	Lin	Não	Sim	Lin	Não	ND	+
Sim (moderada)	Lin	Não	Não		Não	+(AD)	+
Não		Não	Não		Não	ND	+
Sim (leve)	Neut, Lin, Plasma	Não	Não		Não	ND	+
Não		Não	Não		Não	ND	+
Sim (leve)	Lin	Não	Não		Não	ND	ND
Sim (leve)	Lin	Sim	Sim	Neut‡	Não	ND	ND
10 (63%)	—	3 (19%)	5 (31%)	—	0 (0%)	2 (13%)	12 (75%)

rias clínicas progressas relevantes. O tempo médio de internação até o óbito foi de 6 dias. Foi realizada uma autópsia completa com exame cardíaco detalhado (cortes histológicos examinados de todas as quatro paredes, em dois níveis do coração). No geral, nenhum dos casos atendeu aos critérios para miocardite, embora três tivessem evidências de trombose microvascular ou epicárdica no cenário de infarto agudo do miocárdio, e todos esses casos apresentavam infiltração neutrofilica. A infiltração de células inflamatórias foi encontrada no epicárdio em 10 de 16 casos (63%), consistindo principalmente de linfócitos; enquanto infiltração de células inflamatórias mononucleares do miocárdio foi encontrada em cinco de 16 (31%) casos (Tabela 3).

O RNA total foi extraído do tecido miocárdico (uma amostra de cada câmara do coração) de cada um dos 16 casos. A concentração e a qualidade das amostras de RNA foram medidas. A PCR quantitativa da transcriptase reversa foi realizada usando *primers* especificamente projetados para o SARS-CoV-2 (N1 e N2 do ensaio dos CDC dos EUA). O número de cópias do vírus foi quantificado com base nos resultados de PCR da transcriptase reversa com controle padrão contendo o gene completo do nucleocapsídeo do SARS-CoV-2. A RNase P foi usada como controle. A detecção do RNA do SARS-CoV-2 foi determinada pela amplificação em Ct ≤40 [33]. Em apenas dois casos, o vírus foi detectado no coração por PCR e, em ambos, nos átrios (um átrio esquerdo e um átrio direito) e não nos ventrículos, sendo que nenhum foi acompanhado de inflamação, embora, na maioria dos 16 casos, o vírus tenha sido detectado no pulmão (Tabela 3).

Também avaliamos a natureza das células inflamatórias encontradas no miocárdio em casos de mortes (não infecciosas) traumáticas (controle) vs. mortes por COVID-19. Examinamos seções histológicas dos ventrículos esquerdos de cinco casos selecionados aleatoriamente de morte de controle de nosso registro do CVPPath e de cinco casos selecionados aleatoriamente de indivíduos que morreram de COVID-19 (ver Tabela 2 para obter a lista de casos selecionados). Coramos os cortes do miocárdio do ventrículo esquerdo com anticorpos contra CD3 (marcador de células T) e CD68 (macrófago). No geral, não houve diferença no número total de células T e macrófagos nos dois grupos (Figura 1). No entanto, as contagens de células em corações com COVID-19 eram mais altas do que aquelas que outros pesquisadores usaram para diagnosticar miocardite. Acreditamos que, por essas células estarem dispersas e não acompanhadas de necrose miocitária, esses casos não atendem aos critérios de miocardite. Além disso, as células CD3 foram significativamente mais frequentes em casos controle do que em casos de COVID-19, enquanto macrófagos foram mais frequentes em casos de COVID-19 do que em casos controle, mas não determinamos sua localização exata (ou seja, interstício vs. intravascular). A Figura 1 contrasta esses resultados com um caso típico de miocardite leve do biobanco do CVPPath, que mostrou maior abundância de CD3 do que macrófagos, mas ambos são tipicamente mais frequentemente observados em miocardite do que em mortes de casos controle e casos de COVID-19.

FIGURA 1 Infiltrados celulares inflamatórios do miocárdio em casos de morte traumática, COVID-19 e miocardite



Baixo e alto poder representativo de imagens de hematoxilina e eosina e imunocorlações para CD3 e CD68 de casos de morte traumática (controle) (A a D e P), COVID-19 (E a H) e miocardite (I a L). Os gráficos em barra representam contagens de células inflamatórias totais (isto é, CD3 e CD68) em indivíduos controle e casos de COVID-19 (n = 5 cada) (M, N e O). Uma fotomicrografia de necrose de célula única com coloração de CD3 e CD68 é mostrada em P. CD3 = grupo de diferenciação 3; CD68 = grupo de diferenciação 68; COVID-19 = doença do coronavírus- 2019; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 causador da síndrome respiratória aguda grave.

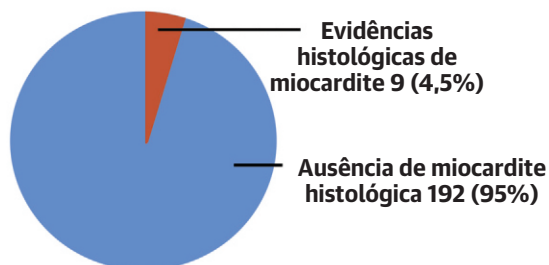
POSIÇÃO DOS AUTORES SOBRE A UTILIDADE DA BEM EM CASOS DE SUSPEITA DE MIOCARDITE INDUZIDA POR COVID-19

O procedimento da BEM em si traz riscos inerentes, incluindo perfuração cardíaca, tamponamento pericárdico, sangramento e assim por diante, embora esses riscos tenham diminuído com o uso de biótomos flexíveis com mandíbulas menores. A incidência de complicações foi de 1,2%, com perfuração ocorrendo em 0,42% e óbito em 0,03% [16]. O motivo para a BEM deve ser baseada no rendimento previsto do distúrbio (probabilidade presumida e risco de erro de amostragem) e na presença de um tratamento eficaz. Certamente, o procedimento só deve ser recomendado nos casos em que os benefícios das informações obtidas superem os riscos potenciais do procedimento. Até o momento, a preponderância

de evidências de autópsia e BEM em casos de suspeita de miocardite após infecção por COVID-19 sugere que miocardite é um diagnóstico incomum. Além disso, a amostragem limitada do coração (geralmente confinada ao septo ventricular direito) combinada com a raridade da miocardite por COVID-19 torna o rendimento diagnóstico muito improvável, como foi demonstrado em casos publicados em que a BEM foi realizada em casos de suspeita de miocardite no cenário de infecção por COVID-19. Para complicar ainda mais a questão do diagnóstico histológico, os critérios típicos para determinação de miocardite com base na presença de certos tipos de inflamação podem ser diferentes nos casos de COVID-19, nos quais os pacientes muito enfermos tendem a ter linfopenia [34]. Ainda não está claro até que ponto a infiltração linfocítica deve ser esperada nesses casos (como ocorre na miocardite típica). Além disso, as im-

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Evidências histológicas de miocardite na infecção por COVID-19 e número de células inflamatórias infiltradas no miocárdio na autópsia de corações de pacientes com COVID-19 sem miocardite e com miocardite não causada por COVID-19

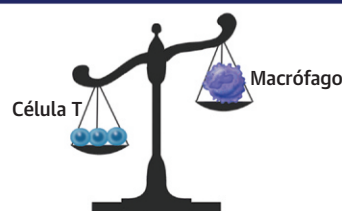
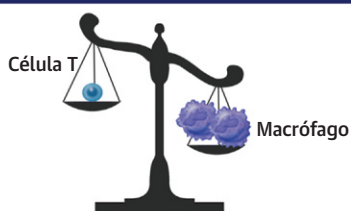
Avaliação histológica na literatura para miocardite em casos COVID-19



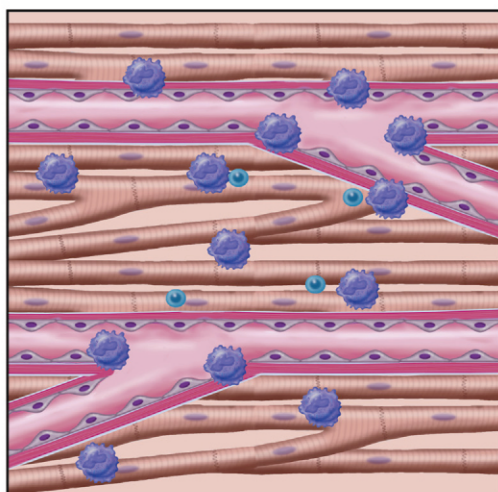
Avaliação histológica de miocardite em vítimas de COVID-19, experiência do CVPPath



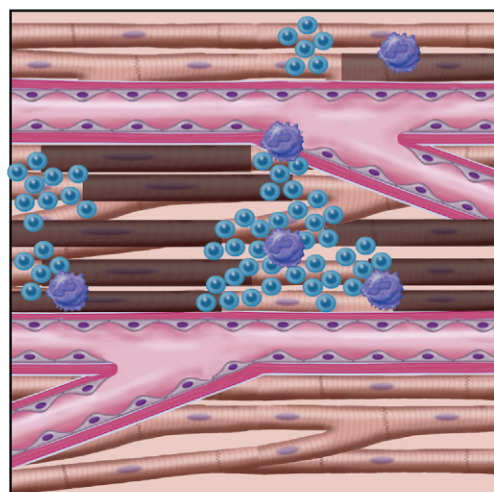
Padrão de infiltração celular inflamatória



Corações de pacientes com COVID-19 sem miocardite



Miocardite (não relacionada à COVID-19)



Macrófago



Célula T



Célula endotelial



Miócito



Miócito necrótico

Kawakami, R. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(3):314-25.

De acordo com dados publicados sobre evidências patológicas de miocardite em indivíduos com doença do coronavírus 2019 (COVID-19), a taxa de miocardite é de 4,5%. Em nossa experiência com 16 casos de autópsia em pacientes com COVID-19, nenhum caso preencheu os critérios diagnósticos para miocardite. Em uma comparação de células inflamatórias no miocárdio de indivíduos que tiveram mortes traumáticas em comparação com mortes por COVID-19 (mas sem um diagnóstico de miocardite), houve menos células CD3+ do grupo de diferenciação em casos de COVID-19 e mais células CD68+.

plicações terapêuticas são ainda menos claras, uma vez que não há dados que apoiem a eficácia de tratamentos específicos para miocardite no contexto da COVID-19. Assim, no momento, os autores acreditam que a BEM não deva ser realizada rotineiramente nesses casos, talvez devendo ser reservada para os piores cenários, como pacientes com insuficiência cardíaca fulminante de início recente com comprometimento hemodinâmico no contexto de infecção por COVID-19 documentada e ausência de doença arterial coronariana.

CONCLUSÕES

A infecção por SARS-CoV-2 carrega morbimortalidade significativa, especialmente no cenário de injúria cardíaca concomitante. No entanto, o mecanismo pelo qual o vírus causa dano cardíaco permanece incerto. Por causa da relação conhecida entre infecção viral e miocardite, sugeriu-se que a miocardite induzida por COVID-19 seja o principal mecanismo. Uma revisão completa da literatura que descreve a análise de BEM e de amostra de autópsia sugere que a miocardite é um diagnóstico incomum que ocorre em 4,5% dos casos altamente selecionados submetidos à autópsia ou BEM (*Ilustração Central*). Dado o viés de encaminhamento dos estudos de autópsia, é provável que o número de casos de COVID-19 complicados por miocardite seja ainda menor, porque a maioria dos casos não tem evidências de injúria miocárdica e não resulta em morte. No entanto, deve-se considerar que a inflamação miocárdica que envolve infiltração por macrófagos e células T também pode ser observada em mortes não infecciosas (controle) e casos de COVID-19, mas a extensão de cada inflamação é diferente, e, em nenhum dos casos, esses achados representam miocardite clinicamente relevante. Na verdade, nos corações de indivíduos infectados com SARS-CoV-2, o infiltrado inflamatório inespecífico caracterizado por macrófagos era mais abundante, enquanto as células T eram mais baixas em comparação com corações de casos de mortes controle (*Ilustração Central*). Esse achado pode ser consistente com os efeitos linfopênicos conhecidos do vírus, mas merece uma investigação mais aprofundada. No entanto, nossos dados sugerem evidências de que a miocardite induzida por COVID-19 é um fenômeno incomum. Devido a esse fato e às implicações terapêuticas pouco claras da identificação de miocardite viral em indivíduos com COVID-19, os autores acreditam que a BEM não deve ser usada rotineiramente, talvez devendo

ser reservada para os piores cenários, como pacientes com insuficiência cardíaca fulminante de início recente com comprometimento hemodinâmico no contexto de infecção documentada por COVID-19.

DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Este estudo foi apoiado pelo CVPPath Institute, uma fundação 501(c)(3). O CVPPath Institute recebeu apoio de pesquisa institucional da R01 HL141425 Leducq Foundation Grant, 480 Biomedical, 4C Medical, 4Tech, Abbott, Accumedical, Amgen, Biosensors, Boston Scientific, Cardiac Implants, Celonova, Claret Medical, Concept Medical, Cook, CSI, DuNing, Inc, Edwards LifeSciences, Emboline, Endotronix, Envision Scientific, Lutonix/Bard, Gateway, Lifetech, Limflo, MedAlliance, Medtronic, Mercator, Merill, Microport Medical, Microvention, Mitralign, MitrAssist, NAMSA, Nanova, Neovasc, NIPRO, Novogate, Occulotech, OrbusNeich Medical, Phenox, Profusa, Protombis, Qool, Recor, Senseonics, Shockwave, Sinomed, Spectranetics, Surmodics, Symic, Vesper, W. L. Gore e Xeltis. O Dr. Cornelissen recebeu bolsas de pesquisa do University Hospital RWTH Aachen. O Dr. Guagliumi recebeu bolsas de pesquisa institucionais da Abbott Vascular, Boston Scientific e Infraredx; e atuou como consultor para Abbott Vascular e Boston Scientific. O Dr. Virmani recebeu honorários da Abbott Vascular, Biosensors, Boston Scientific, Celonova, Cook Medical, Cordis, CSI, Lutonix Bard, Medtronic, OrbusNeich Medical, CeloNova, SINO Medical Technology, Recor Medical, Terumo Corporation, W. L. Gore e Spectranetics; e atuou como consultor para Abbott Vascular, Boston Scientific, Celonova, Cook Medical, Cordis, CSI, Edwards Lifesciences, Lutonix Bard, Medtronic, OrbusNeich Medical, ReCore, Sinomedical Technology, Spectranetics, Surmodics, Terumo Corporation, W. L. Gore e Xeltis. O Dr. Finn recebeu honorários da Abbott Vascular, Biosensors, Boston Scientific, Celonova, Cook Medical, CSI, Lutonix Bard, Sinomed e Terumo Corporation; e atuou como consultor da Amgen, Abbott Vascular, Boston Scientific, Celonova, Cook Medical, Lutonix Bard e Sinomed. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr. Alope V. Finn, CVPPath Institute Inc., 19 Firstfield Road, Gaithersburg, Maryland 20878, EUA. E-mail: afinn@cvpath.org. Twitter: [@alokefinn](https://twitter.com/alokefinn), [@CVPPath_MD](https://twitter.com/CVPPath_MD).

REFERÊNCIAS

1. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802-10.
2. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:533-46.
3. Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol Img* 2020;13:2330-9.
4. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1265-73.
5. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA Cardiol* 2020 Sep 11 [E-pub ahead of print].
6. Lindner D, Fitzek A, Brauninger H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol* 2020;5:1281-5.
7. Fox SE, Li G, Akmatbekov A, et al. Unexpected features of cardiac pathology in COVID-19 infection. *Circulation* 2020;142:1123-5.
8. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417-8.
9. Goldsmith CS, Miller SE, Martinez RB, Bullock HA, Zaki SR. Electron microscopy of SARS-CoV-2: a challenging task. *Lancet* 2020;395:e99.
10. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine storm in COVID-19: the current evidence and treatment strategies. *Front Immunol* 2020;11:1708.
11. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-73.
12. Guagliumi G, Sonzogni A, Pescetelli I, Pellegrini D, Finn AV. Microthrombi and ST-segment-elevation myocardial infarction in COVID-19. *Circulation* 2020;142:804-9.
13. Choudry FA, Hamshere SM, Rathod KS, et al. High thrombus burden in patients With COVID-19 presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1168-76.
14. Bangalore S, Sharma A, Slotwimer A, et al. ST-segment elevation in patients with Covid-19 - a case series. *N Engl J Med* 2020;382:2478-80.
15. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-2.
16. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1914-31.
17. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol* 1987;18:619-24.
18. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J* 2008;29:2073-82.
19. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636-48. 2648a-d.
20. Anderson DW, Virmani R, Reilly JM, et al. Prevalent myocarditis at necropsy in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:792-9.
21. Zhang M, Tavora F, Zhang Y, et al. The role of focal myocardial inflammation in sudden unexpected cardiac and noncardiac deaths—a clinicopathological study. *Int J Legal Med* 2013;127:131-8.
22. Zhu Z, Lian X, Su X, Wu W, Marraro GA, Zeng Y. From SARS and MERS to COVID-19: a brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. *Respir Res* 2020;21:224.
23. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* 2009;39:618-25.
24. Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J* 2020;41:1861-2.
25. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2020;22:911-5.
26. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail* 2020;7:2440-7.
27. Wenzel P, Kopp S, Gobel S, et al. Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab. *Cardiovasc Res* 2020;116:1661-3.
28. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv* 2020 May 22 [E-pub ahead of print].
29. Basso C, Leone O, Rizzo S, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J* 2020;41:3827-35.
30. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol* 2020;50:107300.
31. Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False negative tests for SARS-CoV-2 infection - challenges and implications. *N Engl J Med* 2020;383:e38.
32. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 2020;116:1097-100.
33. Ramlall V, Thangaraj PM, Meydan C, et al. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2020;26:1609-15.
34. Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5:33.
35. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020;8:420-2.
36. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol* 2020;153:725-33.
37. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *The Lancet* 2020;396:320-32.
38. Buja LM, Wolf DA, Zhao B, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol* 2020;48:107233.
39. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2020;173:268-77.
40. Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med* 2020;173:350-61.
41. Tian S, Xiong Y, Liu H, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol* 2020;33:1007-14.
42. Beigmohammadi MT, Jahanbin B, Safaei M, et al. Pathological findings of postmortem biopsies from lung, heart, and liver of 7 deceased COVID-19 patients. *International Journal of Surgical Pathology* 0:1066896920935195.
43. Rapkiewicz AV, Mai X, Carsons SE, et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EclinicalMedicine* 2020;24:100434.
44. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med* 2020;8:681-6.

PALAVRAS-CHAVE doença cardiovascular, COVID-19, coração, SARS-CoV-2

COMENTÁRIO EDITORIAL



Miocardite por COVID-19 é uma nova ameaça no mundo real?

Marcelo W. Montera, MD, PhD*

A presença de injúria miocárdica associada a infecção pelo coronavírus 2019 (COVID-19) foi identificada em cerca de 7% a 36% dos pacientes, e demonstrou estar relacionada com maior gravidade de injúria pulmonar, uma maior taxa de intubação, disfunção orgânica e maior mortalidade. 1-4

O diagnóstico de injúria miocárdica nos estudos epidemiológicos, foi baseado na presença de níveis elevados de biomarcadores como troponina I podendo ou não estar associado a alterações no eletrocardiograma ou métodos de imagem. 5,6

Dentre as hipóteses diagnósticas inicialmente formuladas sobre os fatores causais envolvidos na injúria miocárdica na ausência de doença coronariana, a miocardite aguda se estabeleceu como principal possibilidade. Os mecanismos etiopatogênicos envolvidos no desenvolvimento da miocardite no contexto da infecção pelo COVID-19 ainda não estão bem definidos, em decorrência de que os estudos epidemiológicos da COVID-19 não comprovaram de forma consistente a presença de miocardite através de avaliação histológica ou pesquisa viral miocárdica, por não terem realizado biópsia endomiocárdica ou necropsia, pela dificuldade logística e pelos riscos de contaminação no contexto de uma pandemia.

Os mecanismos etiopatogênicos comumente aventados como possíveis determinantes da injúria miocárdica seriam por: 1) injúria miocárdica direta pelo vírus COVID-19; 2) inflamação e trombose relacionadas a atuação das citocinas secundárias a hiperatividade do sistema imune, que ocasionam disfunção endotelial e hipercoagulabilidade da macro e microcirculação, favorecendo a instabilidade da placa aterosclerótica coronariana e a trombose macro e microvascular, subsequentemente induzindo a síndrome coronariana aguda ou a injúria miocárdica difusa; 3) hipoxemia em decorrência da injúria pulmonar pela agressão viral,

que pode estar associada a trombose intravascular pulmonar; 4) redução da ECA2 pela atuação direta do COVID-19, favorecendo vasoconstrição e perda dos efeitos cardioprotetores por redução de expressão da Angiotensina 1-7; 4) síndrome de Takotsubo pela associação do estresse emocional com hiperatividade simpática e das citocinas.

A análise retrospectiva de estudos clínicos e série de casos, onde foram realizadas análise histológica com imuno-histoquímica e pesquisa viral de amostras obtidas por biópsia endomiocárdica ou em estudos de necropsia, estabeleceram uma melhor compreensão quanto aos mecanismos etiopatogênicos envolvidos no desenvolvimento da injúria miocárdica nos pacientes com COVID-19.

A agressão miocárdica mediada pelas citocinas tem se constituído como principal mecanismo etiopatogênico da miocardite na Infecção por COVID-19. 7 A hiperativação do sistema imunológico, descrito como tempestade citocínica, ocorre principalmente nas formas mais graves de injúria pulmonar e resposta inflamatória sistêmica da COVID-19. 8,9 As citocinas ocasionam alterações na hemostasia promovendo uma condição de hipercoagulabilidade que favorece a trombose micro e macrovascular com consequente isquemia e injúria miocárdica. 10 Isto tem sido demonstrado em relatos de casos de pacientes com quadro clínico de infarto agudo do miocárdio com supra do segmento ST com COVID-19, com ausência de obstrução coronariana e com trombose microvascular 11 ou em situações de trombose de stent coronariano. 12 Bois et al. 13 demonstraram através de estudo de necropsia, a presença de micro trombose vascular coronariana associada a uma redução da expressão endotelial arteriolar da ECA2 com ausência de detecção viral miocárdica na maioria dos pacientes com COVID-19. Outros mecanismos fisiopatológicos ocasionados pela hiperatividade citocínica principalmente

* FACC, FESC, FHFA-ESC. Doutor em cardiologia pela USP. Coordenador do centro de insuficiência cardíaca do Hospital Pró-Cardíaco.

mediada por IL-6, IL-1 β e TNF- α também relacionados a dilatação e disfunção ventricular, seriam a indução de agressão inflamatória miocárdica principalmente por macrófagos, monócitos e linfócitos T 14-18, alteração da homeostase do cálcio com aumento do cálcio intracelular no cardiomiócito e redução da expressão da ECA2/Ang 1-7 associado ao aumento da Angiotensina II induzindo a proliferação de fibroblastos com consequente fibrose miocárdica. 19-26

A detecção de miocardite em pacientes com injúria miocárdica com infecção por COVID-19, foi demonstrado por Halushka em 7% dos pacientes em estudos de necropsia, e de 4,5% em séries de casos de pacientes submetidos a BEM. 27 Estes resultados demonstraram uma reduzida prevalência de miocardite por COVID-19 e que possivelmente os estudos epidemiológicos iniciais superestimaram o diagnóstico por terem baseado o diagnóstico de injúria miocárdica por critérios clínicos laboratoriais, sem comprovação histológica. Outros fatores como alteração da permeabilidade da membrana celular do cardiomiócito permitindo o extravasamento de proteínas intracelulares, insuficiência renal, hipóxia, aumento do consumo de oxigênio miocárdico, sepse e Takotsubo, podem estar presentes nos pacientes com COVID-19, ocasionando aumento dos níveis séricos de Tpl sem decorrer de injúria miocárdica.

A hipótese da miocardite induzida por agressão direta pelo vírus COVID-19, não foi demonstrado nos estudos em que foram realizadas pesquisa viral no miocárdio através de estudos de necropsia, onde não se evidenciou a invasão do cardiomiócito pelo vírus, sendo somente detectado no interstício, em com baixa concentração viral, e sem relação com a presença de infiltrado inflamatório. Poucos estudos pesquisaram a presença viral no miocárdio de pacientes com COVID-19, sendo a maioria destes relatos de caso. Linder 28 ao avaliar em tecidos obtidos por necropsia a presença de COVID-19 através de PCR quantitativo e hibridização in situ, nos pacientes onde foram detectados a presença viral se observou alta carga viral miocárdica localizada no interstício, não sendo identificado invasão viral do cardiomiócito. Achados semelhantes foram relatados por Tavazzi 29 através de biópsia endomiocárdica

de paciente com miocardite fulminante, através de análise por microscopia eletrônica, como também não foi identificada a invasão viral nas células endoteliais do miocárdio como demonstrado por Kawakami. 30 Várias séries de casos em que foram realizadas BEM demonstraram resultados semelhantes, confirmando a ausência de agressão pelo COVID-19 como fator causal da injúria miocárdica. 31-35

A Takotsubo é um outro possível fator etiopatogênico envolvido na injúria miocárdica nos pacientes com COVID-19. 36

Estudo observacional realizado pela Cleveland Clinic demonstrou a incidência de Takotsubo na população geral de 1,5% pré-pandemia e de 7,7% durante a pandemia, sugerindo uma forte associação de Takotsubo com COVID-19. 37

Em estudo da associação europeia de imagem cardiovascular, observou-se em 2% dos pacientes com COVID-19, alterações no ecocardiograma compatíveis com Takotsubo. Achados semelhantes foram descritos em estudo observacional do Mount Sinai Hospital, com 4,2% de Takotsubo em 118 pacientes com COVID-19. 38,39

Os possíveis fatores etiopatogênicos envolvidos no desenvolvimento da Takotsubo na COVID-19 seriam o intenso estresse emocional e econômico com consequente ansiedade, pânico e depressão que estes pacientes são frequentemente acometidos, 40 hiperatividade imunológica com tempestade citocínica, 41 hiperatividade simpática e disfunção microvascular 42,43.

Estes fatores de forma isolada ou quando associados promovem a injúria miocárdica com disfunção cardíaca, ocasionando a síndrome de Takotsubo.

O entendimento que a miocardite associada a infecção por COVID-19 tem como principal mecanismo etiopatogênico a agressão miocárdica mediada por citocinas em decorrência a hiperativação imunológica pela agressão pulmonar e atividade inflamatória sistêmica, deverão estimular estudos delineados para avaliação das principais citocinas envolvidas na disfunção miocárdica, que poderão resultar no desenvolvimento de tratamentos específicos que possam impactar na melhora clínica e do prognóstico dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* Mar 28 2020;395(10229):1054-62.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* Feb 7 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> [Epub ahead of print]
- Shi S, QinM, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* doi:<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol* Mar 18 2020 [pii: S0735-1097(20)34637-4, in press].
- Shi S, QinM, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China.

JAMA Cardiol. doi:<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.

7. Peng X, Wang Y, Xi X, Jia Y, Tian J, Yu B, Tian J. Cardiovascular Drugs and Therapy 2021. 35:231-247.

8. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest. (2020) 130:2620-9.

9. Tan M, Liu Y, Zhou R, Deng X, Li F, Liang K, et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. Immunology. (2020).

10. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2020;75:2950-73.

11. Guagliumi G, Sonzogno A, Pescetelli I, Pellegrini D, Finn AV. Microthrombi and ST-segment-elevation myocardial infarction in COVID-19. Circulation 2020;142:804-9.

12. Choudry FA, Hamshire SM, Rathod KS, et al. High thrombus burden in patients with COVID-19 presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2020;76:1168-76.

13. Bois MC, Boire NA, Layman AJ, Aubry MC, Alexander MP, Roden AC, et al. Circulation. 2021;143:230-243

14. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. J Inf Secur. 2020;80(6):607-13.

15. Thaik CM, Calderone A, Takahashi N, Colucci WS. Interleukin-1 beta modulates the growth and phenotype of neonatal rat cardiac myocytes. J Clin Invest. 1995;96(2):1093-9.

16. Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart. J Clin Invest. 1993;92(5):2303-12.

17. Takahashi M. NLRP3 inflammasome as a novel player in myocardial infarction. Int Heart J. 2014;55(2):101-5.

18. Condorelli G, Morisco C, Latronico MV, Claudio PP, Dent P, Tsichlis P, et al. TNF-alpha signal transduction in rat neonatal cardiac myocytes: definition of pathways generating from the TNF-alpha receptor. FASEB J. 2002;16(13):1732-7.

19. Peng J, Gurantz D, Tran V, Cowling RT, Greenberg BH. Tumor necrosis factor-alpha-induced AT1 receptor upregulation enhances angiotensin II-

mediated cardiac fibroblast responses that favor fibrosis. Circ Res. 2002;91(12):1119-26.

20. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, Inciardi RM, Lombardi CM, Solomon SD et al. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. Eur J Heart Fail. 2020.

21. Xu D, Ma M, Xu Y, Su Y, Ong SB, Hu X et al. Single-cell transcriptome analysis indicates new potential regulation mechanism of ACE2 and NPs signaling among heart failure patients infected with SARS-CoV-2. medRxiv. 2020.

22. Gurantz D, Cowling RT, Varki N, Frikovsky E, Moore CD, Greenberg BH. IL-1beta and TNF-alpha upregulate angiotensin II type 1 (AT1) receptors on cardiac fibroblasts and are associated with increased AT1 density in the post-MI heart. J Mol Cell Cardiol. 2005;38(3):505-15.

23. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. J Inf Secur. 2020;80(6):607-13

24. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Bies RD, Lebovitz R, Mann DL. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. Circulation. 1995;92(6):1487-93.

25. Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, Slawson SE, Lemster BH, Koretsky AP, et al. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha. Circ Res. 1997;81(4):627-35.

26. Frantz S, Nahrendorf M. Cardiac macrophages and their role in ischaemic heart disease. Cardiovasc Res. 2014;102(2):240-8.

27. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. Cardiovasc Pathol 2020;50:107300.

28. Lindner D, Fitzek A, Brauner H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. JAMA Cardiol 2020;5:1281-5.

29. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Scutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. Eur J Heart Fail. 2020. PMID: 32275347

30. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, Pellegrini D, Nasr A, Kutys B. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol 2021. Jan 26;77(3):314-325.

31. Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory

infection. Eur Heart J 2020;41:1861-2.

32. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. ESC Heart Fail 2020;7:2440-7.

33. Wenzel P, Kopp S, Gobel S, et al. Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab. Cardiovasc Res 2020;116:1661-3.

34. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. medRxiv 2020 May 22 [E-pub ahead of print].

35. Basso C, Leone O, Rizzo S, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. Eur Heart J 2020;41:3827-35.

36. Shah RM, Shah M, Shah S, Li A, Jauhar. Takotsubo Syndrome and COVID-19: Associations and Implications. Curr Probl Cardiol. 2021 Mar;46(3):100763.

37. Jabri A, Kalra A, Kumar A, et al. Incidence of stress cardiomyopathy during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. JAMA network open 2020;3(7):e2014780.

38. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020;21(9):949-58

39. Giustino G, Croft LB, Oates CP, et al. Takotsubo Cardiomyopathy in COVID-19. J Am Coll Cardiol 2020;76:628-9.

40. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. Brain Behav Immun 2020;53:542.

41. Taza F, Zulty M, Kanwal A, Grove D. Takotsubo cardiomyopathy triggered by SARS-CoV-2 infection in a critically ill patient. BMJ case reports 2020. e236561,

42. Vitale C, Kaski JC, Rosano GMC. Role of coronary microvascular dysfunction in Takotsubo Cardiomyopathy. Circ J. 2016 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26763468/>.

43. Montone RA, Iannaccone G, Meucci MC, et al. Myocardial and microvascular injury due to Coronavirus Disease 2019. European cardiology 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7325215/>.