

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

Letícia Orlandin

**EPISÓDIOS DE DESCOMPENSAÇÃO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA  
CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA OU PRESERVADA:  
COMPARAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS E BIOMARCADORES**

Porto Alegre, fevereiro de 2014.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

EPISÓDIOS DE DESCOMPENSAÇÃO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA  
CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA OU PRESERVADA:  
COMPARAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS E BIOMARCADORES

Letícia Orlandin

*Dissertação apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde: Cardiologia e  
Ciências Cardiovasculares para  
obtenção do título de Mestre em  
Ciências Cardiovasculares.*

Orientadora:  
Profa. Dra. Andréia Biolo

Co-orientadora:  
Profa. Dra. Eneida Rejane Rabelo da Silva

Porto Alegre, fevereiro de 2014.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e \_\_\_\_\_ em 11 de fevereiro de 2014, pela Comissão Examinadora, constituída por:

- Dra. Graziella Badin Aliti
- Dr. Luis Eduardo Paim Rohde
- Dr. Tiago Luiz Luz Leiria

### CIP - Catalogação na Publicação

Orlandin, Letícia  
EPISÓDIOS DE DESCOMPENSAÇÃO EM PACIENTES COM  
INSUFICIÊNCIA CARDIÁCA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA  
OU PRESERVADA: COMPARAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS E  
BIOMARCADORES / Letícia Orlandin. -- 2014.

54 f.

Orientador: Andréia Biolo.

Coorientador: Eneida Rejane Rabelo da Silva.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e  
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. Metaloproteinase-9. 2. Insuficiência cardíaca.  
3. Exame físico. I. Biolo, Andréia, orient. II.  
Rabelo da Silva, Eneida Rejane, coorient. III. Título.

***DEDICATÓRIA***

À Rosalina Anna Cauduro Grespan (*in memorian*),  
minha querida avó.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cadiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela oportunidade de aprendizado.

Ao Serviço de Enfermagem em Terapia Intensiva, especialmente à professora Enaura Helena Brandão Chaves, e às enfermeiras Valéria Sá Sottomaior e Daniela Marona pelo carinho, respeito, por entenderem minhas escolhas e oportunizarem meu crescimento profissional desde minha chegada ao HCPA.

Ao Serviço de Enfermagem em Cardiologia, Nefrologia e Imagem, especialmente aos colegas da Unidade de Hemodinâmica e Unidade de Cuidados Coronarianos, que me acolheram magnificamente, pelo suporte e apoio prestados. À enfermeira Roselene Matte, minha chefia imediata, amiga, incansável apoiadora e incentivadora.

Ao Grupo de Insuficiência Cardíaca pelo aprendizado e pela convivência. À professora Nadine Clausell, exemplo de liderança. À professora Gabriela Souza, pelas sugestões e apoio nesses últimos meses.

Às enfermeiras, Fernanda Bandeira Domingues, Simoni Pokorski e Graziella Badin Aliti, hoje professora da Escola de Enfermagem/UFRGS, que realizaram as avaliações clínicas dos pacientes.

Aos colegas do laboratório de Pesquisa Cardiovascular, especialmente, Daiane Silvello, Amanda Paleante, Stéfanie Ingrid dos Reis Schneider e Graziela Hunning Pinto, por compartilharem os conhecimentos específicos da bancada do laboratório.

Aos bolsistas do GEPECADI que realizaram o *screenning* dos pacientes internados na Emergência.

Aos pacientes, que mesmo desconfortáveis com os sintomas da doença, se propuseram a contribuir para a construção do conhecimento.

À doutora Andréia Biolo, minha orientadora, por ter acreditado no meu potencial e pela paciência. Obrigada pelo exemplo de dedicação e ética.

À doutora Eneida Rejane Rabelo da Silva, minha co-orientadora. Difícil expressar minha gratidão. És um exemplo de profissionalismo e dedicação. Obrigada por acreditar no meu trabalho e pelas oportunidades oferecidas ao longo desses 5 anos de convivência. Teu incentivo e teu apoio foram essenciais nessa jornada.

À Deus, que está sempre presente, iluminando nossos caminhos.

Aos meus pais, Antonio Carlos e Inete, pelo amor e pelo exemplo. Por apoiarem minhas escolhas e sempre torcerem por mim.

Ao meu irmão, Leonardo, meu grande amigo. Pelo seu carinho, apoio e incentivo.

Ao meu namorado, Elson Espinoza. Pelo companheirismo, respeito e amor. Pela paciência e carinho. Por acreditar nos meus sonhos e fazê-los seus também.

Esta dissertação de mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, sendo apresentada na forma de revisão de literatura e manuscrito sobre o tema de dissertação:

1 – Contextualização do tema.

2 - Artigo original referente ao trabalho de pesquisa propriamente dito que será submetido para publicação em periódico científico, conforme normas do mesmo.

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

IC – Insuficiência Cardíaca

AHA - American Heart Association

EUA – Estados Unidos da América

SUS – Sistema Único de Saúde

IC-FEP – Insuficiência Cardíaca e Fração de Ejeção Preservada

IC-FER – Insuficiência Cardíaca e Fração de Ejeção Reduzida

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

ICAD – Insuficiência Cardíaca Agudamente Descompensada

ECC – Escore Clínico de Congestão

MMP – Metaloproteinase

TIMP – Inibidor tecidual da metaloproteinase

NT-proBNP - Peptídeo Natriurético Tipo B

## **LISTA DE FIGURAS**

### **Revisão da literatura:**

Figura 1 – Escore clínico de congestão .....	16
Figura 2 – Perfil hemodinâmico .....	17
Figura 3 – Patogênese da IC .....	18

### **Artigo original em Inglês:**

Figure 1- Flowchart of study .....	37
Figure 2 – Changes in Clinical Congestion Score in both groups during follow-up... <td>41</td>	41
Figure 3 – Changes metalloproteinase-9 in both groups during follow-up.....	42
Figure 4 – Troponin I Values in both groups.....	43

## **LISTA DE TABELAS**

### **Artigo original em Inglês:**

Table 1 - Baseline characteristics of the studied population.....	38
Table 2 - Echocardiographic and hemodynamic characteristics.....	39
Table 3 - Clinical characteristics during follow-up.....	40

## SUMÁRIO

<b>1. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	12
1.1 Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida .....	13
1.2 Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada .....	14
1.3 Insuficiência cardíaca agudamente descompensada .....	15
1.4 Remodelamento cardíaco e insuficiência cardíaca .....	17
1.4.1 Matriz extracelular .....	18
1.4.2 Cardiomiócitos e Troponina I .....	20
<b>2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	22
<b>3. JUSTIFICATIVA .....</b>	27
<b>4. OBJETIVOS .....</b>	28
<b>4.1 Objetivo principal .....</b>	28
<b>4.2 Objetivos específicos .....</b>	28
<b>5. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS.....</b>	29
<b>APÊNDICE 1- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....</b>	51
<b>APÊNDICE 2- Instrumento de Coleta de Dados .....</b>	53

## 1. REVISÃO DA LITERATURA

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica de origem multifatorial e caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender necessidades metabólicas tissulares, na presença de retorno venoso normal, ou fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento<sup>1</sup>. É considerada a via final comum de todas as doenças cardiovasculares sendo um problema de saúde pública com alta prevalência<sup>2</sup> e está associada a altos índices de morbidade em todo o mundo, implicando também em alto impacto econômico, devido ao custo das internações<sup>3-6</sup>. Cerca de 1-2% da população adulta é afetada por essa síndrome nos países desenvolvidos<sup>6</sup>. No ano de 2010, segundo dados da *American Heart Association* (AHA), a IC foi a principal causa de hospitalização e morte nos Estados Unidos da América (EUA) e na Europa. Além disso, os custos diretos e indiretos com a IC nos EUA, neste mesmo ano, foram de 39 bilhões de dólares<sup>7</sup>. Estima-se que cerca de 6,4 milhões de brasileiros sofram de IC, sendo que sua incidência aumenta com a idade<sup>8</sup>. No Brasil, as doenças cardiovasculares representaram a terceira maior causa de internações em 2010. A IC é responsável por 2,3% das hospitalizações e por 5,8% dos óbitos registrados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), contribuindo com 3% do consumo total de recursos desse sistema<sup>9</sup>.

O entendimento da IC progrediu de uma síndrome de desordens hemodinâmicas resultantes de alterações na estrutura do coração para aquele que envolve vias moleculares entrelaçadas<sup>5</sup>. Deste modo, a avaliação e tratamento de pacientes com IC passou de um foco sobre a hemodinâmica para a modificação de processos moleculares adaptativos<sup>10</sup>. A IC pode ser classificada como sistólica, ou com fração de ejeção reduzida, e diastólica, ou com fração de ejeção preservada<sup>2</sup>. Embora esta divisão venha sendo questionada por diversos autores, que argumentam que se trata de uma mesma doença com diferentes fenótipos de apresentação<sup>10</sup>, fatores epidemiológicos, fisiopatológicos e biomoleculares baseados no tipo de resposta terapêutica corroboram a hipótese de que são duas entidades distintas<sup>11</sup>. Biomarcadores moleculares podem fornecer informações sobre a fisiopatologia da doença, o que pode resultar em mudanças no tratamento e um melhor prognóstico desses pacientes<sup>13</sup>. Os primeiros trabalhos sobre biomarcadores foram realizados em

pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (IC-FER), clinicamente estáveis. Como a importância da IC com fração de ejeção preservada (IC-FEP) tornou-se aparente, novos estudos prospectivos têm avaliado pacientes com função sistólica normal<sup>14</sup>.

### **1.1 Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (IC-FER)**

A IC, tradicionalmente, é vista como a incapacidade do coração bombear quantidades suficientes de sangue para a circulação durante a sístole, o que caracteriza a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo<sup>6</sup>. A disfunção sistólica ocorre por um dano na função ventrículo esquerdo caracterizando-se por esvaziamento prejudicado dessa câmara, com aparente diminuição (<50%) fração de ejeção efetiva<sup>14</sup>. Esse dano na função ventricular desencadeia inúmeros fatores compensatórios a fim de preservar o débito cardíaco, que em curto prazo, são capazes de manter a função ventrículo esquerdo dentro do estado fisiológico, de tal forma que a capacidade funcional do paciente é preservada ou levemente reduzida. Entretanto, a ativação desses sistemas provoca danos ao ventrículo, contribuindo no processo de remodelamento do ventrículo esquerdo<sup>15</sup>.

Pacientes com IC-FER têm alterações importantes na pré e pós-carga, diminuição da contratilidade do miocárdio e aumento da pressão de enchimento diastólica. Essas alterações têm caracterizado o remodelamento do ventrículo esquerdo, com o aumento do tamanho dessa cavidade e mudança em sua geometria. Nesses pacientes, o remodelamento e a expansão da matriz extracelular podem influenciar no desempenho diastólico e também contribuir para a presença de um ambiente pró-arritmogênico<sup>16</sup>.

Estudos ecocardiográficos de base populacional revelam que mais de 50% dos pacientes que apresentam disfunção sistólica, geralmente definida como fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 35-40%<sup>17,18</sup> não têm sinais ou sintomas de IC. A disfunção sistólica assintomática é importante precursora de IC e tem maior prevalência em pacientes com alterações eletrocardiográficas, doença arterial coronariana e hipertensão arterial<sup>6</sup>.

## **1.2 Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (IC-FEP)**

A IC-FEP é uma síndrome clínica em que a função sistólica é preservada e há evidência de disfunção diastólica revelada por cateterismo cardíaco, ecocardiograma ou alterações nos biomarcadores cardíacos<sup>19</sup>. Os pacientes que apresentam IC-FEP demonstram remodelamento concêntrico do ventrículo esquerdo, anormalidades de relaxamento ativo, e aumento da rigidez passiva ventricular<sup>20</sup>.

Epidemiologicamente, estudos demonstram pacientes com IC-FEP representam 40% a 71% da população com IC<sup>21</sup>. Mulheres e idosos que apresentam comorbidades como hipertensão, diabetes, obesidade e doença arterial coronariana são mais freqüentemente afetados<sup>22</sup>. A prevalência da IC-FEP é crescente e justificada pelo envelhecimento da população, dessa forma, também está associada à significativa morbidade e mortalidade<sup>23</sup>. Estudos têm demonstrado que, uma vez hospitalizados por descompensação, os pacientes com IC-FEP têm taxas de readmissão entre 30% a 35%<sup>24</sup> e apresentam taxas de mortalidade entre 22% a 30% no prazo de um ano<sup>25</sup>.

As anormalidades da disfunção diastólica presentes na IC-FEP consistem em alterações do relaxamento do ventrículo esquerdo e/ou aumento de sua rigidez, que resultam em alterações no enchimento do ventrículo e aumento da pressão de enchimento<sup>23</sup>. O aumento da rigidez vascular, a disfunção atrial, a ativação neurohumoral e perda de reserva cronotrópica durante o exercício também podem contribuir para o desenvolvimento de IC-FEP<sup>26</sup>. Como na IC-FER, evidências mostram que a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona tem papel importante no seu desenvolvimento, principalmente através dos efeitos tróficos da angiotensina II nos vasos e no miocárdio, levando a hipertrofia e fibrose, o que piora o relaxamento e resulta em aumento da pressão diastólica do ventrículo esquerdo<sup>26</sup>.

A Sociedade Européia de Cardiologia apresenta um modelo algoritmo de como fazer o diagnóstico e também de como excluir a IC-FEP a partir de novos conceitos sobre a função cardíaca e de medidas do ecocardiograma. A Diretriz estabelece três etapas obrigatórias para o diagnóstico da IC-FEP, que são: presença de sinais ou sintomas para diagnóstico de IC, presença de FEVE maior que 50% e evidências de disfunção diastólica (relaxamento, enchimento e rigidez)<sup>19</sup>.

### **1.3 Insuficiência cardíaca agudamente descompensada**

A insuficiência cardíaca agudamente descompensada (ICAD) é caracterizada pelo rápido desenvolvimento de sinais e sintomas de IC, resultando na necessidade urgente de terapia<sup>5,27</sup> e ocorre quando há rápida diminuição do débito cardíaco com resposta compensatória para manter o fluxo sanguíneo adequado para os tecidos<sup>28</sup>. Os episódios ICAD estão associados com significativo aumento da morbidade e mortalidade a longo prazo, também têm alto custo e afetam negativamente o estado de saúde geral e qualidade da vida dos pacientes<sup>5</sup>. Dados demonstram que os pacientes hospitalizados por IC têm três vezes mais risco de mortalidade e a mortalidade intra-hospitalar tem taxas entre 4 e 12%<sup>29</sup>. Nos EUA, em um período de 10 anos, houve 10,5 milhões de internações em emergências por ICAD, representando um total de 2,9% de todas as visitas às emergências nesse período<sup>30</sup>. No Brasil, 25,8% dos pacientes que internaram por ICAD evoluíram a óbito após 1 ano de seguimento e que 51% dos pacientes procurou por novos atendimentos em serviços de emergência nesse período<sup>31</sup>. Os episódios de descompensação são comuns aos dois fenótipos de IC. Segundo dados de um estudo, que analisou internações por diagnóstico de IC, 41,2% das internações ocorreram por ICAD. Desses pacientes, 53% apresentavam IC-FER e 47% IC-FEP<sup>32</sup>.

A ICAD é uma síndrome multifatorial desencadeada por mecanismos fisiopatológicos ainda não totalmente compreendidos<sup>33</sup>. Na maioria das formas de ICAD, a inapropriada perfusão tecidual é consequente à redução do débito cardíaco<sup>27</sup> e a partir da sua diminuição ocorre uma intensa ativação neuro-humoral, com a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema simpático, arginina-vasopressina e peptídeos natriuréticos. Esses neuro-hormônios possuem efeitos hemodinâmicos que resultam na progressão da disfunção do ventrículo esquerdo. Os episódios de descompensação da IC também estão relacionados com o aumento de inflamação sistêmica e estresse oxidativo, aumento dos marcadores de injúria e de remodelamento cardíaco<sup>34</sup>.

O diagnóstico da ICAD é baseado principalmente em sinais e sintomas característicos detectados na avaliação clínica. Os estudos OPTIMIZE-HF<sup>35</sup> e ADHERE<sup>36</sup> relataram que 90% dos pacientes com ICAD apresentam dispneia. Existem poucos dados comparando pacientes com ICAD e fração de ejeção reduzida

ou preservada com relação à avaliação de congestão, mas em recente subestudo de um ensaio clínico, o grau de congestão visto nesses pacientes parece ser similar<sup>37</sup>.

A acurácia do diagnóstico clínico da ICAD pode ser melhorada através da organização dos sinais e sintomas de forma integrada e hierarquizada<sup>38</sup>. Algumas dessas formas combinam baixo custo, têm alta viabilidade e são capazes de separar os pacientes com prognósticos diferentes, tornando a avaliação clínica mais consistente<sup>39</sup>. Uma dessas ferramentas é o escore clínico de congestão (ECC) que é um sistema de pontuação que avalia a presença ou ausência de sinais e sintomas congestivos<sup>39</sup> (Figura 1). Um estudo demonstrou que o grau de congestão, pontuado através desse escore, se correlacionou com níveis de peptídeo natriurético tipo B (NTpro BNP), conhecido marcador de congestão neste contexto<sup>39</sup>.

ESCORE CLÍNICO DE CONGESTÃO	
<b>Estertores ou abolição de murmurios:</b>	
<input type="checkbox"/>	0= Não está presente
<input type="checkbox"/>	1= < ¼ dos campos do pulmonares (bases)
<input type="checkbox"/>	2= ¼ a ½ dos campos do pulmonares
<input type="checkbox"/>	3= ?½ dos campos do pulmonares
<input type="checkbox"/>	4= Todos os campos pulmonares
<b>Terceira bulha cardíaca (B3), som de galope.</b> Identificar o ictus em decúbito lateral esquerdo e auscultar.	
<input type="checkbox"/>	0= Ausente
<input type="checkbox"/>	1= Presente
<b>Distensão jugular.</b> Considerar quantos centímetros a partir do ângulo retroesternal.	
<input type="checkbox"/>	0= Sem distensão jugular acima das clavículas
<input type="checkbox"/>	1= ¼ ou 25% da altura da jugular
<input type="checkbox"/>	2= ½ ou 50% da altura da jugular
<input type="checkbox"/>	3= ¾ ou 75% da altura da jugular
<input type="checkbox"/>	4= Distensão jugular próxima do lóbulo da orelha
<b>Edema periférico:</b>	
<input type="checkbox"/>	0= Sem edema
<input type="checkbox"/>	1= Edema apenas em tornozelo
<input type="checkbox"/>	2= Edema nas pernas
<input type="checkbox"/>	3= Edema que alcança os joelhos
<input type="checkbox"/>	4= Edema que alcança as coxas
<b>História de ortopneia na última semana:</b>	
<input type="checkbox"/>	0= Dorme com um travesseiro com cabeceira plana.
<input type="checkbox"/>	1= É necessário mais de um travesseiro para dormir.
<input type="checkbox"/>	2= Pelo menos um episódio de dispneia paroxística noturna (DPN).
<input type="checkbox"/>	3= Múltiplos episódios de DPN.
<input type="checkbox"/>	4= Dormiu pelo menos uma noite sentado, com respiração curta.
<b>Refluxo hepatojugular.</b> Comprimir o fígado por um minuto continuamente enquanto se observa a veia jugular.	
<input type="checkbox"/>	0= Ausente
<input type="checkbox"/>	1= Presente
<b>Classe Funcional</b> , de acordo com New York Heart Association (NYHA).	
<input type="checkbox"/>	1= Classe I
<input type="checkbox"/>	2= Classe II
<input type="checkbox"/>	3= Classe III
<input type="checkbox"/>	4= Classe IV

**Figura 1 – Escore Clínico de Congestão**

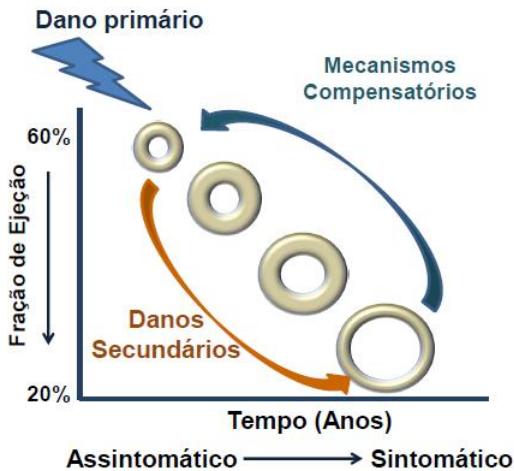
Por meio da avaliação clínica, também é possível diferenciar pacientes congestos de hipovolêmicos, bem como, pacientes com baixo débito cardíaco ou aqueles com débito cardíaco normal, com confiabilidade razoável<sup>40</sup>. Dessa forma, as alterações hemodinâmicas apresentadas pelos pacientes com IC compõem a classificação hemodinâmica de Stevenson (Figura 2)<sup>41</sup>. Nessa classificação, que combina sinais de congestão e de baixa perfusão, os pacientes são categorizados em quadrantes e os perfis hemodinâmicos são marcadores de prognóstico na IC<sup>40</sup>.

		Congestão?	
		NÃO	SIM
Baixa perfusão?	NÃO	Quente e seco A	Quente e úmido B
	SIM	Frio e seco L	Frio e úmido C

**Figura 2 – Perfil hemodinâmico** (Adaptado de Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical Management of Advanced Heart Failure. JAMA 2002; 287 (5): 628-40). Evidência de congestão: ortopnéia, B3, ascite, refluxo hepatojugular, turgência venosa jugular, edema. Evidência de baixa perfusão: pressão de pulso fraca, extremidades frias, confusão mental, hipotensão, redução de sódio sérico, piora da função renal.

#### 1.4 Remodelamento cardíaco e IC

O conceito de IC evoluiu para uma definição que reúne os mecanismos envolvidos em seu desenvolvimento e progressão. Dessa maneira, o remodelamento cardíaco está intimamente associado à progressão dessa síndrome. A IC é considerada uma doença progressiva que inicia após uma injúria cardíaca com consequente redução da função miocárdica e ativação de mecanismos compensatórios que inicialmente podem manter o desempenho cardíaco próximo de níveis normais<sup>42</sup>. Com isso, acontecem modificações no tamanho e na estrutura do miocárdio levando-o ao remodelamento cardíaco que faz com que a IC se desenvolva e progrida, conforme demonstrado na figura abaixo<sup>43</sup>.



**Figura 3:** Patogênese da IC (adaptado de: Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. Circulation. 1999;100:99).

O remodelamento é um processo multicausal, que pode ser revertido, pelo menos parcialmente, se a causa for suprimida ou atenuada. É caracterizado pelo conjunto de alterações genéticas, moleculares, neurohumorais, celulares e intersticiais cardíacas manifestadas clinicamente por modificações no tamanho, massa, geometria e função do coração, em resposta a injúria cardíaca<sup>44</sup>. Em decorrência disso, ocorrem modificações moleculares e celulares, como a hipertrofia do miócito, necrose e apoptose, proliferação e fibrose intersticial, degradação de colágeno e deslizamento das fibras de colágeno entre si<sup>44</sup>. Inicialmente, a hipertrofia do miócito e o aumento da massa ventricular reduzem o estresse parietal e compensam a demanda aumentada, garantindo a estabilização inicial. Entretanto, quando a hipertrofia passa a ser insuficiente para manter o estresse parietal, cria-se um processo contínuo que leva à dilatação do coração, alterações da geometria, contratilidade e relaxamento e aumento do volume sistólico e diastólico final<sup>43</sup>. Essas alterações são progressivas, deletérias e associadas a mau prognóstico<sup>45</sup>.

#### 1.4.1 Matriz extracelular:

A matriz extracelular cardíaca é uma rede de tecido conjuntivo que dá sustentação aos cardiomiócitos, sendo composta por proteínas, como o colágeno I e III, que são responsáveis pela integridade dos cardiomiócitos. A matriz extracelular é primordial na manutenção da integridade estrutural do coração uma vez que tem a

função de manter o alinhamento dos cardiomiócitos do endocárdio até o epicárdio<sup>46</sup>. Sua integridade é preservada pela igualdade entre expressão e atividade entre as metaloproteinases (MMPs) e os inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs)<sup>44</sup>. As MMPs são uma complexa família de enzimas proteolíticas, responsáveis pela síntese e degradação de colágeno da matriz extracelular. A modulação de sua atividade é realizada pelos TIMPs<sup>44</sup>. Quando ocorrem alterações no equilíbrio entre MMPs e TIMPs resultam em remodelamento e disfunção ventricular<sup>47</sup> e as mudanças na expressão das MMPs contribuem para a progressão da IC<sup>46</sup>.

O processo de síntese e degradação da matriz extracelular cardíaca é regulado pelas alterações neuro-humorais, as citocinas inflamatórias, o estresse oxidativo e a sobrecarga mecânica envolvidas na IC<sup>42</sup>. Modelos experimentais e estudos clínicos têm demonstrado que as alterações na dinâmica da matriz extracelular levam ao remodelamento cardíaco. Modelos experimentais indicam que as diferenças na ativação de componentes enzimáticos da matriz extracelular, tais como as MMPs ou TIMPs, podem contribuir para as diferenças fenotípicas entre IC-FER e IC-FEP<sup>16</sup>.

Dados indicam que os pacientes com IC-FER apresentam aumento das concentrações de MMP-2 e MMP-9<sup>46,49</sup> e que o remodelamento progressivo do ventrículo relaciona-se com a deterioração de sua performance<sup>3</sup>. Sabe-se que essas alterações na expressão das MMPs encontram-se presentes em diversas etiologias da IC e que seu aumento resulta em dilatação e disfunção ventricular<sup>46</sup>. Níveis elevados de MMP-2 e MMP-9 têm sido demonstrados em pacientes com doença arterial hipertensiva<sup>51</sup>, infarto agudo do miocárdio<sup>52,53</sup> e cardiomiopatia dilatada<sup>54</sup>, corroborando com o conceito de que alterações na matriz extracelular são parte fundamental no remodelamento cardíaco<sup>55</sup>.

A relação entre MMPs e IC crônica já foi minuciosamente estudada e estabelecida, entretanto pouco se sabe sobre as relativas mudanças dos níveis de MMP na ICAD. Recentemente um estudo avaliou as alterações nos níveis do MMP-2 em pacientes internados por ICAD e sua relação com melhora clínica, readmissões e óbito. Os dados revelaram que houve decréscimo significativo nos níveis das

MMPs, durante o seguimento, e que isso se relacionou com melhora clínica, menor taxa de readmissão e menor incidência de óbito intra-hospitalar<sup>56</sup>. Outro estudo comparou o comportamento da MMP-2 e MMP-9 em pacientes com IC-FER estáveis e durante episódios de ICAD. Os níveis de MMP-2 se mostraram elevados no grupo de pacientes com ICAD no momento da admissão e sofreram decréscimo quando avaliados em outros dois momentos distintos, alta hospitalar e período de recompensação. Neste estudo, a MMP-9 não apresentou diferença entre os grupos avaliados, permanecendo inalterada da admissão até terceira avaliação que ocorreu entre 5-11 meses após a alta<sup>42</sup>.

As alterações em biomarcadores que refletem atividade da matriz extracelular em pacientes com IC-FEP parecem contribuir para o desenvolvimento de fibrose miocárdica e de disfunção diastólica<sup>57</sup>. Um estudo conduzido 275 pacientes com diagnóstico de IC-FEP demonstrou que expressões elevadas de MMP-2 e MMP-9 foram consideradas como indicadores significativos de um maior grau de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo<sup>58</sup>. Embora a apresentação fenotípica seja de padrões de remodelamento cardíaco bastante diferente entre pacientes com IC-FER e IC-FEP, os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de uma ou outra destas condições não são entendidos. As comparações diretas entre pacientes com IC-FER e IC-FEP são escassas. Recentemente, um estudo avaliou as diferenças entre os biomarcadores em pacientes com IC-FER e IC-FEP estáveis e concluiu que as diferenças nos biomarcadores entre essas duas populações sugerem alguma heterogeneidade e diferenças nos mecanismos relacionados com a liberação de biomarcadores. Nesse estudo, as concentrações de MMPs foram semelhantes em ambos os grupos<sup>16</sup>.

#### *1.4.2 Cardiomiócitos e Troponina I:*

Sabe-se que remodelamento engloba alterações celulares, incluindo a hipertrofia dos miócitos, necrose, apoptose, fibrose e maior proliferação de fibroblastos circulantes. Os cardiomiócitos estão fundamentalmente envolvidos no processo de remodelamento e têm recebido especial atenção em virtude da sua atividade contrátil e contribuição numérica para a massa do coração<sup>59</sup>. As troponinas, que são enzimas que regulam interações entre miosina e actina durante a contração do miocárdio, utilizadas na avaliação de lesão e morte de

cardiomiócitos são os marcadores de excelência para a detecção de necrose do miocárdio<sup>42</sup> e seu aumento tem sido demonstrado em pacientes com IC grave e parecem estar associadas ao avanço da doença e pior prognóstico<sup>60</sup>.

Um estudo avaliou os níveis de troponina encontrados em pacientes com ICAD e IC estável. Comparando com um grupo controle, os níveis de troponina I estavam mais elevados em ambos os grupos com IC ( $>0,006\text{ng/mL}$ ): 91% no grupo com IC estável e 98% no grupo com ICAD versus 53% nos pacientes do grupo controle<sup>42</sup>. La Vecchia e colaboradores detectaram troponina I circulante em 6 de 26 pacientes que apresentavam ICAD e demonstraram que durante o seguimento desses pacientes essa medida esteve associada com deterioração do status clínico, incluindo morte<sup>61</sup>.

O papel prognóstico da troponina também foi descrito no estudo ADHERE<sup>36</sup>. Os níveis de troponina foram mensurados em até 24 de admissão em pacientes com ICAD. Desses pacientes, 6,2% apresentavam níveis troponina iguais ou maiores 0,1 mg/dL. Os pacientes com elevação desse marcador na admissão tinham menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo e menor pressão sistólica arterial e apresentaram maiores taxas de óbito intra-hospitalar (8%) quando comparados com aqueles que não apresentaram alterações nesse marcador (2,7%)<sup>36</sup>. Assim, a elevação dos níveis de troponina em episódios de descompensação da IC associa-se com maior mortalidade e piores desfechos.

A utilização de biomarcadores como a troponina para a detecção de lesão dos cardiomiócitos na IC pode desempenhar um importante papel no desenvolvimento de novas terapias, identificando sinais de dano ainda no início do seu processo de desenvolvimento, prevenindo, assim, a injúria miocárdica<sup>62</sup> e remodelamento cardíaco. Novamente, a diferenciação de processos envolvidos na progressão da IC-FER e IC-FEP através da avaliação de lesão de cardiomiócitos pode auxiliar na elucidação de diferenças fisiopatológicas associadas ao fenótipo destas síndromes.

## **2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1 Fonarow G. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. *Am Heart J.* 2008; 155(2):200-7.
- 2 Bochi EA, Marcondes-Braga Fg, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93:1-71.
- 3 Brown JR, Gottlieb SS. Acute decompensated heart failure. *Cardiol Clin.* 2012; 30(4):665-71.
- 4 Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, Diez M, Gómez E, Castro P; Interamerican Society of Cardiology. The reality of heart failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(11):949-58.
- 5 Givertz MM, Teerlink JR, Albert NM, Westlake Canary CA, Collins SP, Colvin-Adams M et al. Acute decompensated heart failure: update on new and emerging evidence and directions for future research. *J Card Fail.* 2013;19(6):371-89.
- 6 Mosterd A, Hoes AW. Clinical Epidemiology of Heart Failure. *Heart* 2007; 93 (9):1137-46.
- 7 Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Masoudi FA, Butler J, McBride PE, et al. ACCF/AHA Task Force Members. 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(16):e147-239.
- 8 Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simoni G, et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the Heart Association. *Circulation.* 2010; 121(7): e46-e215.
- 9 Brasil DATASUS – informações de saúde. Epidemiológicos e morbidade [homepage na Internet] 2010. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/nirs.def>.
- 10 Ahmad T, Fiuzat M, Felker GM, O'Connor C. Novel biomarkers in chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2012; 9(6):347-59
- 11 De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation.* 2011; 123(18):1996-2004.
- 12 Little WC, Applegate RJ. Congestive heart failure: systolic and diastolic function. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1993;7(4 Suppl 2):2-5.
- 13 Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Butler J. Clinical adoption of prognostic biomarkers: the case for heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2012; 55(1):3-13.
- 14 Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation.* 2011; 123(18):2006-13.

- 15 Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and Models in Heart Failure: The Biomechanical Model and Beyond. *Circulation*. 2005; 111: 2837-49.
- 16 de Denus S, Lavoie J, Ducharme A, O'Meara E, Racine N, Sirois MG. Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced vs a preserved left ventricular ejection fraction. *Can J Cardiol*. 2012; 28(1):62-8.
- 17 McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350 (9081):829–33.
- 18 Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289 (2):194–202.
- 19 Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE et al. How to diagnose diastolic heart failure? A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction (HFNEF) by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28(20):2539-50.
- 20 Brucks S, Little WC, Chao T, Kitzman DW, Wesley-Farrington D, Gandhi S et al. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2005; 95(5):603–6.
- 21 Hogg K, Swedberg K, McMurray J: Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:317–27.
- 22 Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS , Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol*. 2001; 87(4):413–9.
- 23 Mesquita ET, Jorge AJL. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal - novos critérios diagnósticos e avanços fisiopatológicos. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93 (2):180-7
- 24 Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM..Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006; 355(3):251–9.
- 25 Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006; 355(3):260–9.
- 26 Das A, Abraham S, Deswal A. Advances in the treatment of heart failure with a preserved ejection fraction. *Curr Opin Cardiol*. 2008; 23(3): 233-40.
- 27 Teerlink JR. Diagnosis and management of acute heart failure in Libby. In: Braunwald E, Libby P, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 8th ed. p. 583.

- 28 Summers RL, Amsterdam E. Pathophysiology of Acute Decompensated heart failure. *Heart Fail Clin.* 2009; 5(1):9-17.
- 29 Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2007;116(13):1482-87.
- 30 Hugli O, Braun JE, Kim S, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. United States emergency department visits for acute decompensated heart failure, 1992 to 2001. *Am J Cardiol.* 2005;96(11):1537-42.
- 31 Barreto ACP, Del Carlo CH, Cardos JN, Morgado PC, Munhoz RT, Eid MO et al. *Hospitals* readmissions and death from Heart Failure: rates still alarming. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(5):335-41.
- 32 Chang PP, Chambless LL, Shahar E, Bertoni AG, Russell SD, Ni H, et al. Incidence and Survival of Hospitalized Acute Decompensated Heart Failure in Four US Communities (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol.* 2014;113(3):504-10.
- 33 Cotter G, Felker GM, Adams KF, Milo-Cotter O, O'Connor CM. The pathophysiology of acute heart failure – Is it all about fluid accumulation? *Am Heart J.* 2008; 155:9-18.
- 34 I Diretriz Latino-Americana para Avaliação e Conduta na Insuficiência Cardíaca Descompensada. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85(Supl III):1-48.
- 35 Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Gattis WA, Gheorghiade M, Greenberg B et al. Factors Identified as Precipitating Hospital Admissions for Heart Failure and Clinical OutcomesFindings From OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med.* 2008;168(8):847-854.
- 36 Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC et al. ADHERE Investigators. Cardiac troponin and outcomes in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2117-26.
- 37 Bishu K, Deswal A, Chen HH, LeWinter MM, Lewis GD, Semigran MJ et al. Biomarkers in acutely decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Am Heart J.* 2012;164(5):763-770.
- 38 Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 347(3):161-7.
- 39 Sauer J, Rabelo ER, Castro RA, Goldraich L, Rohde LE, Clausell N, et al. Nurses' performance in classifying heart failure patients based on physical exam: comparison with cardiologist's physical exam and levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *J Clin Nurs.* 2010;19(23-24):3381-9.
- 40 Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(10):1797-804.

- 41 Stevenson LW. Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. Eur J Heart Fail 1999; 1(3):251-57.
- 42 Biolo A, Fisch M, Balog J, Chao T, Schulze PC, Ooi H et al. Episodes of Acute Heart Failure are Associated with Increased Levels Troponin and Extracellular Matrix Markers. Circ Heart Fail. 2010;3(1):44-50.
- 43 Brower GL, Gardner JD, Forman MF, Murray DB, Voloshenyuk T, Levick SP et al. The relationship between myocardial extracellular matrix remodeling and ventricular function. Eur J Cardiothorac Surg. 2006;30(4):604-10.
- 44 Pontes MRN, Leães PE. Remodelamento ventricular: dos mecanismos moleculares e celulares ao tratamento. Rev Soc Cardiol Rio Grande do Sul. 2004;13(3):1-7.
- 45 Gaudron P, Ellies C, Krugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Circulation. 1993, 87(3):755-63.
- 46 Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. Physiol Rev. 2007; 87(4):1285-342. Review.
- 47 Braunwald E. Biomarkers in heart failure. N Engl J Med, 2008; 358(20):2148-59.
- 48 Essa ME, Zile MR, Stroud RE, Rice A, Gumina RJ, Leier CV et al. Changes in plasma profiles of Matrix Metalloproteinases (MMPs) and Tissue Inhibitors of MMPs in Stress-Induced Cardiomyopathy. J Card Fail. 2012;18(6):487-92.
- 49 Nishikawa N, Yamamoto K, Sakata Y, et al. Differential activation of matrix metalloproteinases in heart failure with and without ventricular dilatation. Cardiovasc Res. 2003;57(3):766-74.
- 50 Carabello B. Evolution of the study of left ventricular function: Everything old is new again. Circulation. 2002; 105(23): 2701-03.
- 51 Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, Webb CS, Bonnema DD, Leonardi AH et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. Circulation. 2006;113(17):2089-96.
- 52 Inokubo Y, Hanada H, Ishizaka H, Fukushi T, Kamada T, Okumura K. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. Am Heart J 2001; 141(2): 211-7.
- 53 Fukuda D, Shimada K, Tanaka A, et al. Comparison of levels of serum matrix metalloproteinase-9 in patients with acute myocardial infarction versus unstable angina pectoris versus stable angina pectoris. Am J Cardiol 2006; 97(2): 175-80.
- 54 Thomas CV, Coker ML, Zellner JL, Handy JR, Crumbley AJ 3rd, Spinale FG. Increased matrix metalloproteinase activity and selective upregulation in LV

myocardium from patients with end-stage dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97(17): 1708-15.

55 Stewart JA Jr, Lucchesi PA. Extracellular matrix remodeling during the progression of volume overload-induced heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2010; 48(3):564.

56 Shirakabe A, Asai K, Hata N, Yokoyama S, Shinada T, Kobayashi N, Mizuno K. Clinical significance of matrix metalloproteinase (MMP)-2 in patients with acute heart failure. *Int Heart J*. 2010;51(6):404-10.

57 Spinale FG, Zile MR. Interating the myocardial matrix into heart failure recognition and management. *Circ Res*. 2013;113(6):725-38.

58 Collier P, Watson CJ, Voon V, Phelan D, Jan A, Mak G, Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2011 Oct;13(10):1087-95.

59 Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35 (3): 569-82.

60 Horwich TB, Patel J, Robb W, Fonarow GC. Cardiac Troponin I Is Associated With Impaired Hemodynamics, Progressiv Left Ventricular Dysfunction, and Increased Mortality Rates in Advanced Heart Failure. *Circulation* 2003; 108(7): 833-38.

61 La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R ET AL. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 1997; 80(1):88-90.

62 Del Carlo CH, Pereira- Barreto AC, Cassaro- Strunz C, Lattore RM, Ramires JA. Serial measure of cardiac troponin T levels for prediction of clinical events in decompensated heart failure. *J Card fail* 2004; 10(1):43-48.

### **3. JUSTIFICATIVA**

A IC é uma síndrome complexa de origem multifatorial com alta incidência e prevalência. A ICAD é comum em pacientes com IC-FER e IC-FEP e é marcada por um momento de intenso metabolismo celular, com incremento de marcadores de lesão celular e de acentuada atividade da matriz extracelular, fatores esses associados à progressão do remodelamento ventricular. Sabe-se que existem diferenças estruturais entre IC-FER e IC-FEP, entretanto, pouco se conhece sobre as diferenças ou semelhanças no comportamento clínico da congestão e dos biomarcadores, e sua resposta ao tratamento efetivo, nesses dois grupos durante os episódios de descompensação da IC.

Entendemos que o melhor conhecimento da fisiopatologia da IC-FER e da IC-FEP, suas semelhanças e diferenças, pode contribuir para o avanço no entendimento e no tratamento de ambas as condições e desenvolvemos o presente estudo que investigou o comportamento do ECC, da MMP-9 e da troponina I em pacientes admitidos por ICAD, com fração de ejeção reduzida ou preservada.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

Verificar o comportamento da MMP-9 e da troponina I e sua relação com a avaliação da congestão, em pacientes com IC-FER e IC-FEP admitidos por episódios de ICAD.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Verificar os valores do ECC obtidos através da avaliação clínica dos pacientes com ICAD na admissão e alta hospitalar, e comparar seus valores e sua evolução em pacientes com IC-FER e IC-FEP.

Verificar os valores da MMP-9 em pacientes com ICAD na admissão e alta hospitalar, e comparar seus valores e sua evolução em pacientes com IC-FER e IC-FEP.

Comparar os valores de troponina I na admissão por ICAD entre pacientes com IC-FER e IC-FEP.

Avaliar a correlação entre ECC, MMP-9 e troponina I nesses pacientes.

**ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS**

**DECOMPENSATION EPISODES IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH  
REDUCED OR PRESERVED EJECTION FRACTION: COMPARISON OF  
CLINICAL PARAMETERS AND BIOMARKERS  
REDUCED VS PRESERVED EJECTION FRACTION**

Letícia Orlandin, MSc<sup>a</sup>; Eneida R Silva-Rabelo, ScD<sup>a,b,c</sup>; Andréia Biolo, MD, ScD<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>Heart Failure and Transplant Group, Cardiovascular Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

<sup>b</sup>School of Nursing, Graduate Program Federal University of Rio Grande do Sul, São Manoel, 963 - Rio Branco, Porto Alegre, RS, 90620-110, Brazil

<sup>c</sup>Graduate Program in Health Sciences: Cardiology and Cardiovascular Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

**Corresponding author:**

Andréia Biolo, MD, ScD

Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Rua Ramiro Barcelos 2350, Santa Cecília, Porto Alegre - RS, Brazil.

Phone/FAX: +55 51 3359.8344

Email: [biolo.andreia@gmail.com](mailto:biolo.andreia@gmail.com)

## **ABSTRACT**

**Background:** Little is known about the pathophysiology of acute decompensated heart failure episodes (ADHF) in patients with reduced (HF-REF) or preserved (HF-PEF) ejection fraction. This study compared the clinical assessment of congestion, and the biomarkers levels in both of these patients.

**Methods and Results:** Sixty-two patients with ADHF (45 with HF-REF; 17 with HF-PEF) were included. Clinical congestion score (CCS), hemodynamic profile and values of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and troponin I were evaluated at admission and discharge hospital. During hospitalization, CCS showed a significant reduction ( $p < 0.001$ ), similar in both groups ( $p = 0.423$ ). The levels of MMP-9 suffered decline ( $p = 0.008$ ), also similar in both groups ( $p = 0.313$ ). About troponin levels, 41.2% of the HF-REF patients and 45.2% of the HF-PEF patients had indicative values of myocardial injury ( $> 0.04 \text{ ng / mL}$ ),  $p = 0.769$ . There was no correlation between CCS, MMP-9 and troponin I on admission, as well as between ECC and MMP-9 in the discharge.

**Conclusion:** Episodes of ADHF were similar in patients with HF-REF and HF-PEF, according to clinical presentation, congestion, MMP-9 and troponin I levels. Despite the structural differences, our data suggest similar pathophysiological mechanisms in these two conditions during decompensation episodes.

**Key words:** heart failure, matrix metalloproteinase-9, troponin, ventricular ejection fraction.

## INTRODUCTION

Heart failure (HF) is considered a public health problem and a leading cause of hospitalization for cardiovascular diseases<sup>1,2</sup>. This syndrome has a high mortality rate and a high economic impact due to the cost of hospital admissions<sup>2,3</sup>. Records and data from epidemiological studies show that HF prevalence with reduced ejection fraction (HF-REF) and preserved ejection fraction (HF-PEF) are similar<sup>4,5</sup>. Likewise, decompensation episodes are common to both types of HF<sup>6</sup>. Although quite different patterns of remodeling, Patients with HF-REF and HF-PEF have similar prognosis<sup>7</sup>. It is believed that hospitalizations for acute decompensated heart failure (ADHF) resulting in the progression of the disease. ADHF Hospitalization is a period of high risk to patients, giving significantly higher chances of death and re-hospitalization when compared to the stable period of the disease<sup>8</sup>. Results of a study conducted in patients with ADHF confirm these findings indicating that 25,8% who were hospitalized for ADHF the death occurred after 1 year of follow up and 51% of patients searched for new attendances at emergency departments in this period<sup>9</sup>.

Several factors are associated with progression of HF. In particular, injury to cardiomyocytes and extracellular matrix activity appear to be critical on cardiac remodeling, and this in turn, is a *sine qua non* in the disease progression. Troponin is a marker of cardiomyocytes damage and has been used in patients with HF<sup>10</sup>. About half of the patients admitted with ADHF have elevated troponin levels and this elevation is associated with worse prognosis, especially in patients with HF-REF<sup>11-14</sup>.

Elevated serum levels of matrix metalloproteinases (MMPs), reflecting the myocardial extracellular matrix activity, have been associated with increased left ventricular dilation, and correlate with echocardiographic markers of cardiac remodeling and worse prognosis disease<sup>15</sup>. Although most studies is with HF-REF

patients, high levels of MMPs have been associated with diastolic dysfunction leading to an increased risk of HF-PEF<sup>16-17</sup>. In patients with HF-REF, studies show that high levels of MMPs correlates with impaired left ventricular function<sup>15</sup>. Despite the importance of HF and structural differences recognition between HF-REF and HF-PEF, we do not know whether the processes described above have similar or different behavior in patients under these conditions. Both troponin activity as markers of myocardial extracellular matrix appear to be exacerbated during episodes of decompensation in patients with HF-REF<sup>12</sup>. However, there are no studies comparing the behavior of these markers in episodes of decompensation among patients with HF-REF and HF-PEF. Better understanding of the pathophysiology of these syndromes, their similarities and differences, can contribute to the advancement in the treatment of both conditions. Therefore, the present study investigated the behavior of MMP-9 and troponin I and its relation to congestion evaluation in patients with HF-REF and HF-PEF admitted for episodes of decompensation.

## **PATIENTS AND METHODS**

### **Study design**

Cohort study conducted in a Public University Hospital in southern Brazil from February 2012 to July 2013.

### **Sample**

We included adult patients diagnosed with ADHF according Boston criteria. Based on left ventricle ejection fraction (LVEF), patients were classified into two groups, with HF preserved ejection fraction (LVEF  $\geq 45\%$ ) and HF with reduced ejection fraction (LVEF  $<45\%$ ). Those with acute coronary syndrome in the same time or three months ago, primary inflammatory or infectious processes, severe

hemodynamic instability - requiring, significant renal disease (creatinine > 3 mg / dL) or liver (cirrhosis or active hepatitis) and rheumatic diseases were excluded.

### **Clinical Protocol:**

#### *Clinical parameters:*

After the patient sign the informed consent, they were clinically evaluated at two different times: first, until 24 hours of emergency admission; second, in the discharged hospital for specialist nurses. Clinical Congestion Score (CCS)<sup>18</sup> was applied and the patients were classified by hemodynamic profile<sup>19</sup>. CCS is an instrument consisting of seven questions that assess signs and symptoms of congestion, including crepitant rales, third heart sound, jugular venous distention, peripheral edema, hepatojugular reflux, orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea and functional class according to the *New York Heart Association* (NYHA). This score ranges from 1 to 22 points, and higher scores indicate greater degree of congestion directly<sup>20</sup>. Hemodynamic profile considers the presence or absence of elevated filling pressures (congestive signs and symptoms), clinical evidence of impaired peripheral perfusion (signs and symptoms of low cardiac output) to classify the patient into one of four quadrants. The A profile is characterized by adequate peripheral perfusion and normal filling pressures. The profile B, called hot and humid, characterized by adequate peripheral perfusion and elevated filling pressures. The C profile, called cold and wet, characterized by inadequate peripheral perfusion and elevated filling pressures. The profile L, cold and dry, is characterized by inadequate peripheral perfusion and normal filling pressures<sup>21</sup>. Clinical data such as weight, blood pressure, heart rate, central venous pressure and heart rate were also checked by nurses at the time of the evaluations. Echocardiographic data and laboratory tests (creatinine, sodium, potassium and hematocrit) were collected from the patient's chart.

### *Cardiomyocytes lesion and extracellular matrix markers:*

After clinical evaluation, blood samples were collected for troponin I (at baseline) and MMP-9 (the basal and high moments). The blood samples were centrifuged, and plasma and serum frozen at -80°C. The concentrations of troponin I were analyzed in plasma samples using automated methodology by electrochemiluminescence immunoassay (ADVIA Centaur CP, UltraTroponin I <sup>TM</sup>, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY, USA). MMP-9 plasma levels were determined by enzyme immunoassay (ELISA) commercially available (Invitrogen Corporarion, Camarillo, CA, USA) according to the manufacturer's instructions.

### **Sample calculation**

To detect a minimum difference of 20% in troponin I or MMP-9 between patients in different hemodynamic profiles (with 80% power and a significance level of 5%), or between patients with HF-REF and HF-PEF, it was calculated sample size of 62 patients, considering the mean and variability according to ADHF patients data<sup>12</sup>.

### **Ethical considerations**

The study was submitted to the Ethics Committee acceptance under number 11-0416 and all patients signed an informed consent before participating in the study.

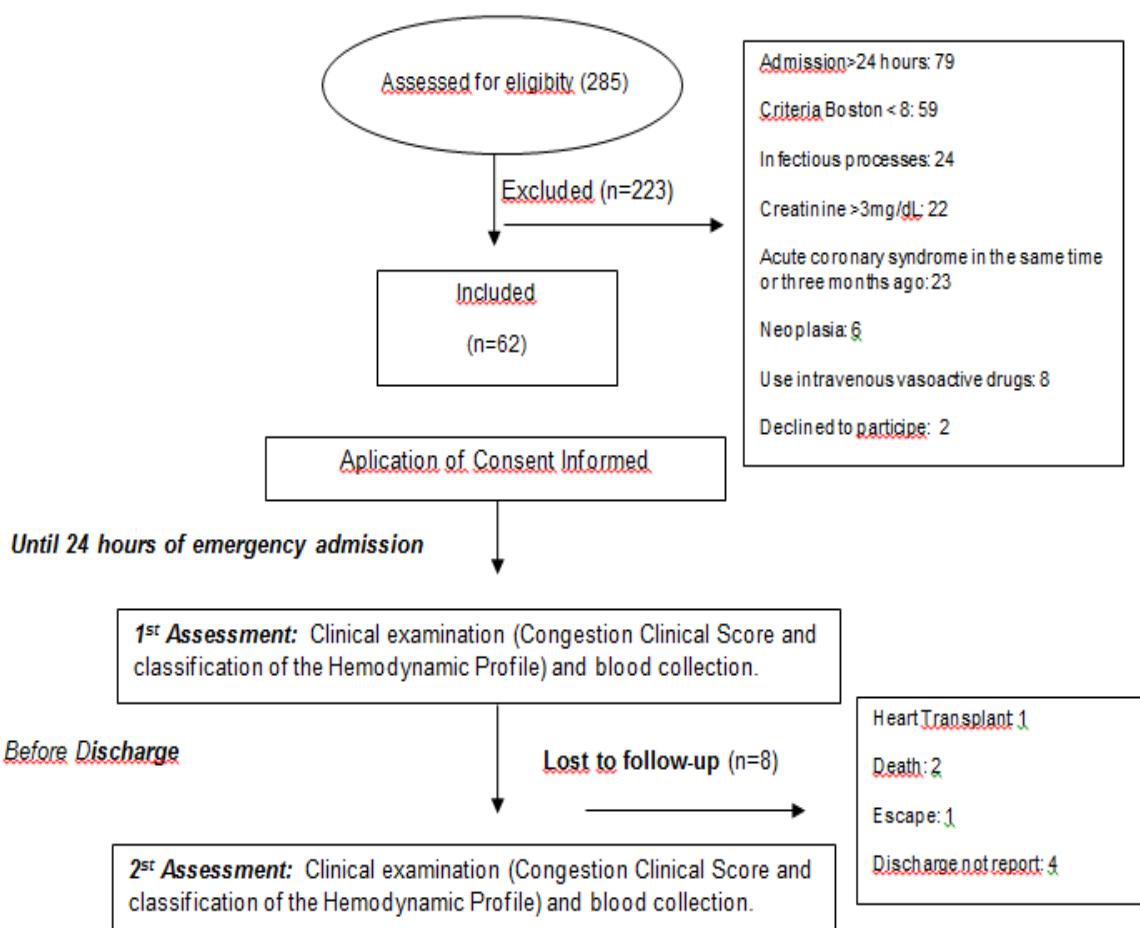
### **Statistical Analysis**

The data were inserted into an Excel table for Windows. The analysis were performed in Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 21.0. Categorical variables are expressed in percentage or absolute value and continuous variables as average  $\pm$  standard deviation or median and interquartile range. The quantitative variables analysis with symmetrical distribution was carried out with the t tests and that variables with an asymmetrical distribution were analyzed using the Mann-Whitney test. The chi-square Person test and Fisher exact test were used for categorical

variables. Comparisons between admission and discharge were performed by paired t test. The Pearson and Spearman correlations were performed according to the distribution of the variables (CCS, MMP-9 and troponin I). The interactions between groups, metalloproteinase and CCS were calculated using Generalized Estimating Equation (GEE). A two-tailed P value <0.05 was considered significant.

## RESULTS

A total of 285 eligible patients, 62 were included in the study according to flowchart (figure 1): 45 (72%) HF-REF individuals and 17 (28%) HF-PEF individuals.



**Figure 1:** Flowchart of study.

## Demographic and clinical data

Table 1 shows the patients characteristics with HF- REF and HF-PEF. There was no difference in the mean age between the groups. Hypertensive etiology was the most prevalent in both groups. The most prevalent comorbidities in both groups were hypertension, diabetes mellitus and ischemic heart disease. The score on the Boston criteria was similar in both groups. The most prevalent functional classes according to NYHA were III and IV in both groups.

**Table 1:** Baseline characteristics of the studied population:

Variables	Reduced Fraction Ejection (n=45)	Preserved Fraction Ejection (n=17)	p
Age*	62.2±13	67.2±10	0.166
Male†	32 (71.1)	10 (58.8)	0.536
Heart failure etiology			0.115
Ischemic†	16 (35.6)	2 (11.8)	
Hypertensive†	21 (46.7)	7 (41.2)	
Boston*	11.4±1.3	10.8±1.6	0.134
NYHA functional class†			0.366
III	28 (62.2)	10 (58.8)	
IV	17 (37.8)	7 (41.2)	
Use of ACE Inhibitors†	29 (64.4)	11 (64.7)	1.000
Use of B- blockers†	21 (46.7)	9 (52.9)	0.876
Use of ARBs †	4 (8.9)	0 (0.0)	0.568
Use of Spironolactone†	19 (42.2)	6 (35.3)	0.837

\* Continuous variables are mean ± SD and categorical variables are N (%).

† Categorical variables expressed in absolute numbers and percentages (%).

NYHA: New York Heart Association.

## Hemodynamic and echocardiographic characteristics

The most prevalent hemodynamic profile in the two groups was the profile B (Table 2). Systolic blood pressure and partial pressure pulse were lower in patients with HF-REF. Regarding the echocardiographic data, as expected, the group with HF-REF showed lower LVEF and higher systolic and diastolic diameters of the left ventricle. Despite these structural differences, the CCS was similar between groups.

**Table 2:** Echocardiographic and hemodynamic characteristics

Variables	Reduced Fraction Ejection (n=45)	Preserved Fraction Ejection (n=17)	p
Hemodynamic Profile†			0.662
B	41 (91.1)	15 (88.2)	
C	4 (8.9)	2 (11.8)	
Congestion Clinical Score*	12.27±3.08	12.18±2.51	0.915
Systolic Blood Pressure (mmHg) *	118.4 ± 22.6	129.4 ± 16.5	0.043
Diastolic Blood Pressure( mmHg) *	73.7 ± 15.3	69.7 ± 15.1	0.355
Heart rate (bpm) *	83 ± 12	78 ± 20	0.218
Pulse pressure (mmHg) *	0.37 ± 0.08	0.45 ± 0.1	0.003
Echocardiographic characteristics†			
LV end- diastolic diameter (mm)	6.6 ± 1.1	5.4 ± 0.8	<0.001
LV end- systolic diameter (mm)	5.7 ± 1.1	3.5 ± 0.7	<0.001
LV ejection fraction (%)	27 ± 7	62 ± 6	<0.001

† Categorical variables expressed in absolute numbers and percentages (%).

\* Continuous variables are mean ± SD and categorical variables are N (%).

LV: Left ventricle

### Clinical characteristics during follow-up

As shown in Table 3, between admission and discharge, there was a significant improvement in functional class, hemodynamic profile, central venous pressure and weight for both groups ( $p \leq 0.05$ ), showing significant and appropriate treatment of decompensation. The heart rate decreased only in patients with HF-REF ( $p = 0.018$ ).

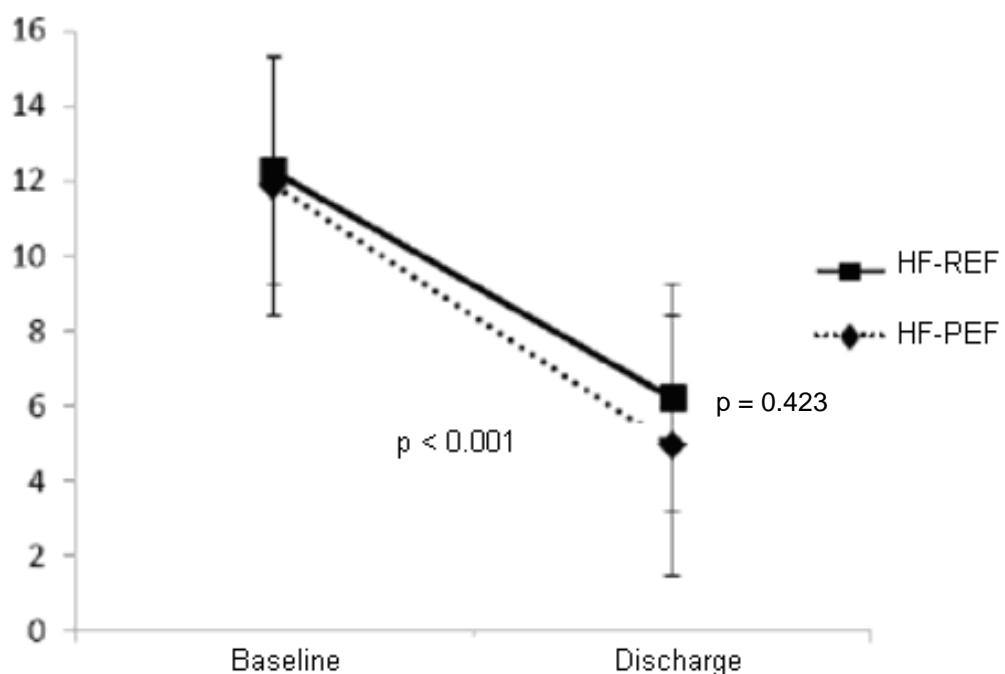
**Table 3:** Clinical characteristics during follow-up:

Variables*	Reduced Fraction Ejection (n=38)			Preserved Fraction Ejection (n=16)		
	Baseline	Discharge	p	Baseline	Discharge	p
<i>NYHA functional class*</i>				< 0.001		
I	0 (0)	1 (2.6)		0 (0.0)	2 (12.5)	
II	5 (13.2)	28 (73.7)		4 (25)	13 (81.3)	
III	20 (52.6)	9 (23.7)		6 (37.5)	1 (6.3)	
IV	13 (34.2)	0 (0.0)		6 (37.5)	0 (0.0)	
<i>Hemodynamic Profile*</i>				< 0.001		
A	0 (0.0)	20 (52..)		0 (0.0)	9 (56.3)	
B	36 (94.7)	18(47.4)		14 (87.5)	7 (43.8)	
C	2 (5.3)	0 (0.0)		2 (12.5)	0 (0.0)	
<i>Systolic Blood Pressure (mmHg) *</i>	120±22.8	114.7 ± 17.5	0.155	128.4 ± 16.6	122.9 ± 15.4	0.225
<i>Diastolic Blood Pressure( mmHg) *</i>	74.0±15.3	71.5 ± 12.1	0.329	69.5 ± 15.6	73.0 ± 11.3	0.286
<i>Heart rate (bpm) *</i>	83.0 ±12.2	77.4 ± 12.1	0.018	76.8 ± 20.1	78.1 ± 14.4	0.763
<i>Pulse pressure*</i>	0.38 ±009	0.37 ± 0.06	0.771	0.45 ± 0.12	0.40 ± 0.08	0.061
<i>Central venous pressure (cm H<sub>2</sub>O)</i>	10(8 – 11.5)	<5(<5 – 8.3)	<0.001	10 (7.5 – 12.5)	<5 (<5 – 5)	0.005
<i>Weight (Kg) †</i>	77.8 ± 18.4	73.7 ± 18.4	<0.001	96.9 ± 31.9	93.1 ± 31.8	<0.001

\* Continuous variables are mean ± SD or † median (percentiles 25-75) and categorical variables are N (%).

## Clinical Congestion Score

Figure 2 shows the score of the two CCS evaluation periods in both groups. From baseline to peak, there is a reduction in the CCS in both groups ( $p < 0.001$ ). The decrease was similar in both groups, with no interaction between the group and the change in CCS ( $p = 0.423$ ). The mean CCS, the HF-REF group was  $12 \pm 2.9$ , measured at baseline versus  $6.2 \pm 3.1$  points at discharge. In the group of patients with HF-PEF, the mean baseline CCS was  $12 \pm 2.5$  versus  $5.3 \pm 2.7$  points at discharge.



**Figure 2:** Changes in Clinical Congestion Score in both groups during follow-up.

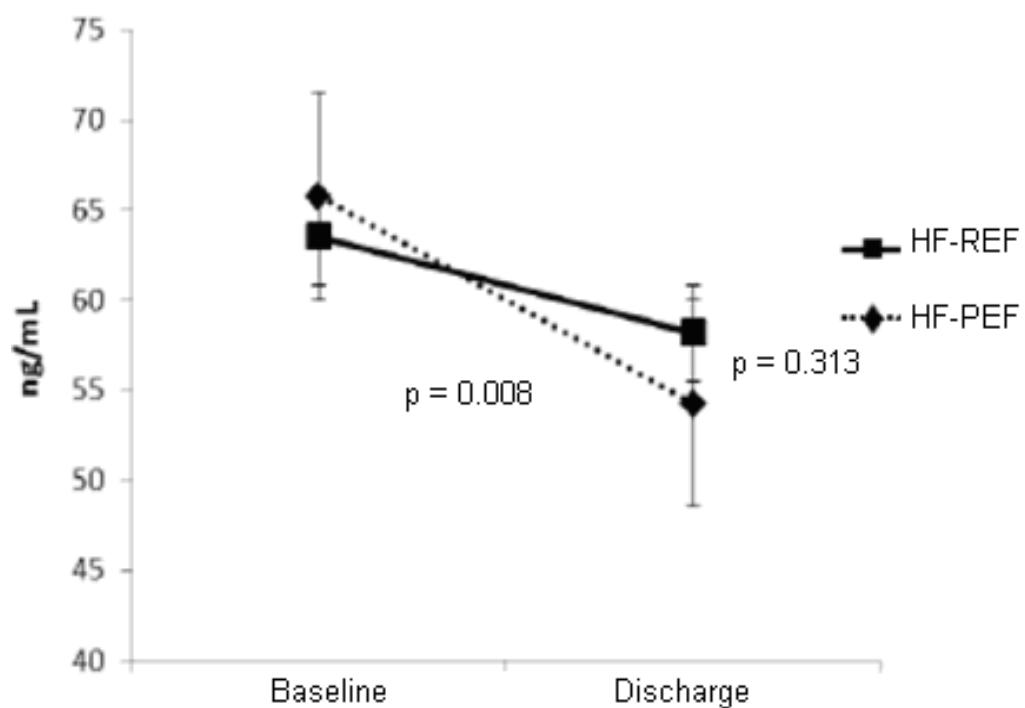
HF-REF: Heart failure with reduced ejection fraction.

HF-PEF: Heart failure with preserved ejection fraction.

## Metalloproteinase -9

MMP-9 was reduced from the baseline values for the high ( $p = 0.008$ ). However, despite this decline appear larger in the group of patients with HF-PEF, there was no

interaction between the group and the fall of this marker ( $p = 0.313$ ). At baseline measured, the mean MMP-9 in patients with HF-REF was  $63 \pm 26$  ng / mL versus  $57 \pm 19$  ng / mL at discharge. The baseline values in the group with HF-PEF was  $65 \pm 29$  ng / mL versus  $54 \pm 22$  ng / mL at discharge. There was no correlation between levels of MMP-9 and CCE at baseline ( $p = 0.679$ ) and at discharge ( $p = 0.198$ ).



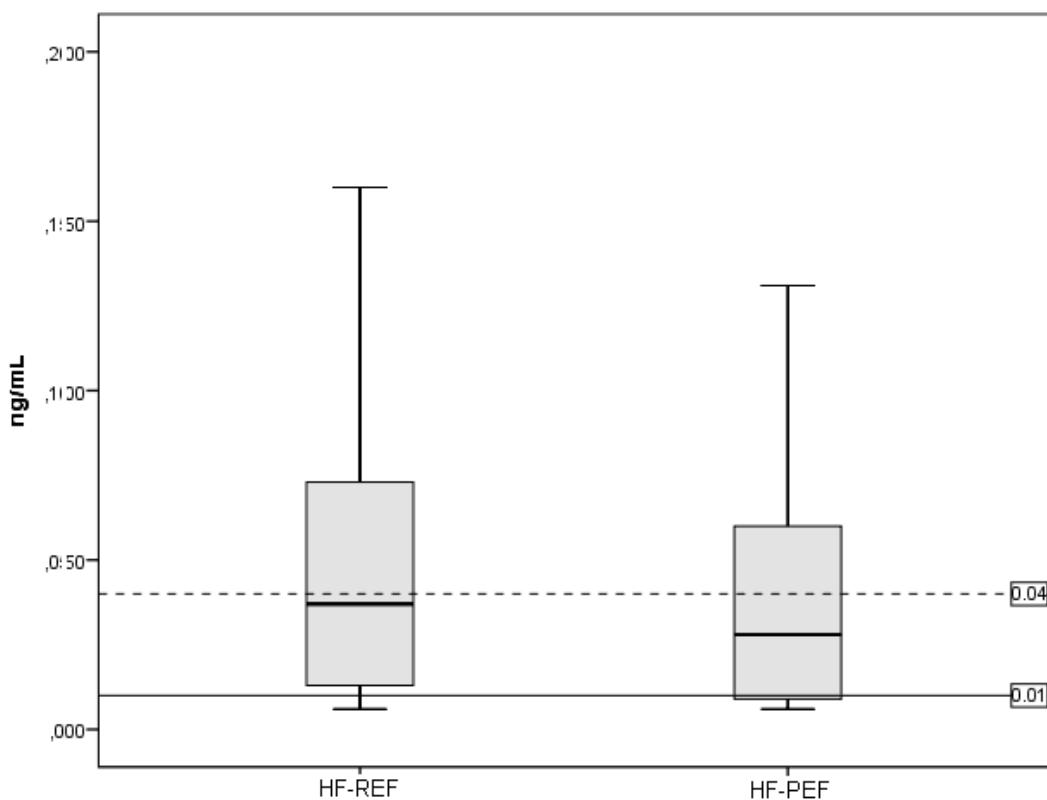
**Figure 3:** Changes metalloproteinase-9 in both groups during follow-up.

HF-REF: Heart failure with reduced ejection fraction.

HF-PEF: Heart failure with preserved ejection fraction.

### Troponin I

The troponin I values at admission were elevated in both groups, with no significant difference between patients with HF-REF or HF-PEF ( $p=0.769$ ). Comparing the groups, 41.2 % of patients in the HF-REF group and 45.2 % in the HF-PEF group had values indicative of myocardial injury ( $> 0.04$  ng / mL). There was no correlation between troponin and MMP-9 ( $p = 0.665$ ) and CCE baseline ( $p = 0.201$ ).



**Figure 4:** Troponin I Values in both groups.

Cutoffs: Up to 0,01ng/mL – normal values. Above 0,04ng/mL – indicative of injury of cardiomyocytes.  
 HF-REF: Heart failure with reduced ejection fraction.  
 HF-PEF: Heart failure with preserved ejection fraction.

## DISCUSSION

This study monitored and compared patients with HF-REF and HF-PEF during episodes of decompensation. With effective therapy, there was significant reduction in CCS on HF-REF and HF-PEF groups, showing improved of congestion. The levels of MMP-9 decreased in parallel with clinical improvement in both groups. Similarly, troponin I, a marker of cardiac injury, showed indicative values of myocardial injury in half of patients, again with no difference between patients with HF-REF and HF-PEF. There was no significant correlation between CCS, MMP-9 and troponin I.

The CCS is a clinical tool used to quantify, noninvasively, the degree of congestion of patients<sup>20</sup>. Meanwhile, the hemodynamic profile classifies patients with

perfusion and congestion and is useful for the definition of therapy and prognosis. Patients with ADHF have numerous associated comorbidities and mostly have evidence of congestion or volume overload<sup>21-22</sup>. In this study, B hemodynamic profile (hot and dry) was the most prevalent in both groups. During the follow-up, there was an improvement in functional class and hemodynamic profile in both groups. Similar findings were described in a study of 486 patients admitted with ADHF in which is observed the following profiles in these patients: 67 % in B profile, 28 % in C profile and 5% in L profile<sup>23</sup>. We know that the characterization of hemodynamic profile is important for the definition of therapy and featuring the best prognosis of patients. This study also demonstrated that patients with C profile have a worse prognosis compared to B profile<sup>23</sup>. In the present study the percentage of patients in the C profile was small and limited to explore the specifically features related to this profile. The CCS was similar in patients with HF-REF and HF-PEF, indicating that the groups have similar signs and symptoms of clinical decompensation. We also observed a significant CCS improvement in both groups when comparing the two time points of evaluation. These data demonstrate an improvement in individuals congestive process also evidenced by decreased in weight and estimated central venous pressure. Data from a study comparing the clinical assessment of congestion versus B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) demonstrate that patients with scores ≥ 3 points in the CCS had higher levels of NT- proBNP<sup>20</sup>. In a substudy of *the Diuretic Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure* (DOSE), the comparison of patients admitted for ADHF in reduced or preserved ejection fraction showed, in a very similar way to our study, that the presence of congestion was similar between groups, whereas higher levels of systolic blood pressure were observed in patients with HF-PEF<sup>24</sup>.

Many studies have evaluated the association between elevated troponin I levels and adverse clinical outcomes in patients with HF, chronic and during decompensation episodes<sup>25-27</sup>. At ADHF, despite variations between studies, there is a consistent association between the elevation of this marker and the worsening of outcomes and mortality. In a similar way to literature, in our study the levels of troponin I showed up above 0.04 ng / mL in 40 % of subjects in both groups. The median of this marker in HF-REF group was 0.04 ng / mL (0.01-0.07), the HF-PEF group was 0.03 ng / mL (0.01 to 0.07). This difference between groups was not significant and there was no correlation between troponin levels and CCS. Likewise, a study that assessed levels of troponin I in patients with HF- REF in episodes of decompensation and stable HF found that 98% of patients with ADHF and 91 % of patients with stable HF had higher levels than 0.006 ng / mL. When comparing both groups, troponin I levels were higher in the group with ADHF, which 49 % of patients had greater than 0.05 ng / mL levels<sup>12</sup>. Data from another study conducted in patients with ADHF showed that 88 % of patients had values above 0.01 ng/mL and that patients with HF-REF showed median of 0.03 versus 0.02 in HF-PEF. These data are similar to ours, and before that, the elevation of troponin I levels release reflects this marker release by the myocardium and thus the injury or cardiomyocytes death during decompensation episodes. Still, this process appears to occur similarly in patients with HF-REF and those with HF-PEF.

MMPs play an important role in the balance of myocardial extracellular matrix. In ADHF episodes, the difference of these markers between patients with HF-REF and HF-PEF has not yet been defined. In our study, the MMP-9 behavior was similar in both groups. There was significant loss of this marker from baseline to peak, and there was no correlation between MMP-9 and CCS or troponin I. Data from a study that assessed levels of several markers of extracellular matrix in patients with HF-REF in

decompensation episodes, and compared stable HF, did not detect this difference in MMP -9 but in other markers<sup>6</sup>. Data from a study that assessed levels of several markers of extracellular matrix in patients with HF-REF in decompensation episodes, and compared with stable HF, did not detect this difference in MMP-9 but in other markers<sup>6</sup>. Our study, with higher total number of patients with ADHF, may have had a greater power to detect changes in MMP-9 with compensation. Another study that evaluated 29 patients with stable HF-PEF and 29 with HF-REF found similar levels of matrix markers, including MMP-2 in both groups<sup>28</sup>. A recent study evaluating biomarkers in the context of decompensation, comparing patients with HF-REF and HF-PEF, found similar levels of biomarkers, despite lower levels of NT-proBNP in patients with HF-PEF<sup>24</sup>. Our findings are consistent with these studies, showing that, in the context of decompensation episodes, the activation of the extracellular matrix exists and remains similar between patients with HF-REF and HF-PEF, and has similar behavior in response to effective treatment of congestion.

Some limitations of this study should be reported. The first one refers to the sample size. The small number of patients, especially those with HF-PEF, may have contributed to not find significant differences between groups in the assays. However, the similar behavior of MMP-9, troponin I and CCS in both groups , makes us suppose that these differences, if they existed, would be very subtle and with debatable relevance, and even increasing the sample size may not point the differences between groups. Another limitation refers to the low variability of hemodynamic profiles. The hemodynamic profile B was the most prevalent in our patient's sample, and the number of patients in profile C was very small. Considering clinical variability among patients of different hemodynamic profiles, we could believe that these patients could present different characteristics from those found in patients with B profile, but the small

number of patients in groups C and the absence of patients with profile L in our study, did not allow this comparison. Furthermore, we tested only one extracellular matrix marker activity in our analysis, and the inclusion of other markers could reveal specific profiles of activation, which was not assessed in this study.

In conclusion, comparing patients with HF-REF and HF-PEF during decompensation episodes, we observed that despite the structural differences inherent in these two groups, episodes of ADHF look quite similar with respect to clinical presentation and degree of congestion, levels of MMP-9 and troponin I. With effective therapy, the improvement in congestion and reduced levels of MMP-9 were also similar. Still, we not found correlation between CCS, MMP-9 and troponin I. The consolidation of these findings using more patients and evaluating the prognostic implications of these markers both in patients with HF-REF as those with HF-PEF can assist in understanding and in study of therapeutic strategies that can be applied to both situations.

### **Acknowledgments**

The authors thank the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Fund (FIPÉ).

### **Disclosure statement**

The authors have indicated no financial conflicts of interest.

## REFERENCES

1. Givertz MM, Teerlink JR, Albert NM, Canary CA, Collins SP, Colvins- Adams M et al. Acute Decompensated Heart failure: Update on New and Emerging Evidence and Directions for Future Research. *J Card Fail* 2013;19:371-89.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Masoudi FA, Butler J, McBride PE, et al. ACCF/AHA Task Force Members. 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;62:147-239.
3. Bochi EA, Marcondes-Braga Fg, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009;93:1-71.
4. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K et al. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.
5. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1948-55.
6. Chang PP, Chambless LL, Shahar E, Bertoni AG, Russell SD, Ni H et al. Incidence and Survival of Hospitalized Acute Decompensated Heart Failure in Four US Communities (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol* 2014;113:504-10.

7. Bathia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A et al. Outcome of heart failure with ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260-69.
8. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. *Heart* 2003; 89:615-20.
9. Barreto ACP, Del Carlo CH, Cardos JN, Morgado PC, Munhoz RT, Eid MO et al. *Hospitals* readmissions and death from Heart Failure: rates still alarming. *Arq Bras Cardiol* 2008; 91:335-41.
10. Brauwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2148-59.
11. Felker GM, Hasselblad V, Tang WH, Hernandez AF, Armstrong PW, Fonarow GC et al. Troponin I in acute decompensated heart failure: insights from the ASCEND - HFstudy. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1257-64.
12. Biolo A, Fisch M, Balog J, Chao T, Schulze PC, Ooi H et al. Episodes of Acute Heart Failure are Associated with Increased Levels Troponin and Extracellular Matrix Markers. *Circ Heart Fail* 2010;3:44-50.
13. Parenti N, Bartolacci S, Carle F, Angelo F. Cardiac troponin I as prognostic marker in heart failure patients discharged from emergency department. *Intern Emerg Med* 2008;3:43-7.
14. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiade M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1071-8.
15. Sundström J, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Sawyer DB, et al. Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors

and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study. The Framingham Heart Study. Circulation 2004; 109:2850-6.

16. Yan AT, Yan RT, Spinale FG, Afzal R, Gunasinghe HR, Arnold M et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 level is correlated with left ventricular volumes and ejection fraction in patients with heart failure. J Card Fail 2006;12:514-9.
17. Collier P, Watson CJ, Voon V, Phelan D, Jan A, Mak G et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? Eur J Heart Fail 2011;13:1087-95.
18. Beck da Silva L, Mielniczuk L, Laberge M, Anselm A, Fraser M, Williams K et al. Persistent orthopnea and the prognosis of patients in the heart failure clinic. Congest Heart Fail 2004;10:177-80.
19. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. JAMA 1989; 261:884-8.
20. Sauer J, Rabelo ER, Castro RA, Goldraich L, Rohde LE, Clausell N et al. Nurses' performance in classifying heart failure patients based on physical exam: comparison with cardiologist's physical exam and levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. J Clin Nurs 2010;19:3381-9.
21. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical Management of Advanced Heart Failure. JAMA 2002;287:628-40.
22. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Gheorghiade M, Greenberg BH et al. Influence of a performance improvement initiative on quality of care for patients hospitalized with heart failure: results of the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF). Arch Intern Med 2007;167:1493-502.

23. Nohria A; Tsang S; Dries DL, Fang JC. Bedside assessment of hemodynamic profiles identifies prognostic groups in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1797-804.
24. Bishu K, Deswal A, Chen HH, LeWinter MM, Lewis GD, Semigran MJ et al. Biomarkers in acutely decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Am Heart J* 2012;164:763-770.
25. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Specchia C, Brentana L, Rocca P et al. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail* 2007;9:776-86.
26. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC et al. ADHERE Investigators. Cardiac troponin and outcomes in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2117-26.
27. Del Carlo CH, Pereira- Barreto AC, Cassaro- Strunz C, Lattore RM, Ramires JA. Serial measure of cardiac troponin T levels for prediction of clinical events in decompensated heart failure. *J Card Fail* 2004;10:43-8.
28. Denus S, Lavoie J, Ducharme A, O'Meara E, Racine N, Sirois MG et al. Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced vs a preserved left ventricular ejection fraction. *Can J Cardiol* 2012;28:62-8.

## **APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Projeto de pesquisa: EPISÓDIOS DE DESCOMPENSAÇÃO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA OU PRESERVADA: COMPARAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS E BIOMARCADORES**

O (A) senhor (a) está internado por um quadro de descompensação da Insuficiência cardíaca. Sabemos que quando isso ocorre o coração libera algumas substâncias específicas na corrente sanguínea que retratam o sofrimento do músculo cardíaco. Convidamos o (a) senhor (a) a participar de uma pesquisa que tem por objetivo verificar a relação dessas substâncias (marcadores de lesão dos cardiomiócitos e de atividade da matriz extracelular) e os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca descompensada. No nosso meio ainda não está estabelecida essa relação e por isso estamos realizando este estudo para verificar quais são essas alterações e relações encontradas.

Esta pesquisa tem um caráter científico. Trata-se de um estudo de coorte, ou seja, os pacientes serão acompanhado pelos pesquisadores por um período de 3 meses e serão avaliados em 3 momentos distintos. Na primeira avaliação será realizado um exame clínico com vistas a identificar sinais e sintomas de congestão. Após será realizada coleta de sangue com objetivo de dosar os níveis dos marcadores de lesão das células coração. A segunda avaliação será realizada um dia antes da alta hospitalar e será realizada da mesma forma que a primeira. A terceira e última avaliação será realizada em uma consulta de retorno ao ambulatório de insuficiência cardíaca, 3 meses após sua alta hospitalar.

Todas as informações serão sigilosas e codificadas com um número, os quais só os pesquisadores terão acesso. Em nenhum momento seu nome ou qualquer informação sobre a sua saúde será fornecida para qualquer outra pessoa que não seja um dos pesquisadores. As informações serão utilizadas somente para fins de pesquisa.

O (A) Senhor (a) tem direito de recusar-se a participar deste estudo e sua decisão não influenciará em nada no seu atendimento no Hospital de Clínicas.

Pelo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo minha participação neste projeto de pesquisa, respondendo questões relativas a minha internação neste hospital. Fui informado, de forma clara e detalhado, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, sobre os objetivos desse estudo. Fui igualmente informado:

- da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a cerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a presente pesquisa;

- da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu cuidado e tratamento;

- da garantia de que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa;

- do compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade em continuar participando;

O pesquisador responsável por este projeto de pesquisa é Letícia Orlandin e este documento foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa desta instituição.

Telefone do pesquisador: (51) 33598843/ 91682083.

---

Assinatura do paciente

---

Assinatura da pesquisadora

## **APÊNDICE 2 – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**

## **ESCORE CLÍNICO DE CONGESTÃO**

<b>Ausculta pulmonar: estertores ou abolição dos murmurários:</b>			
( ) Não estão presentes = 0			
( ) < ¼ do pulmão (base) = 1			
( ) ¼ a ½ dos campos pulmonares = 2			
( ) = > ½ dos campos pulmonares = 3			
( ) todo campo pulmonar = 4			
<b>Terceira Bulha – B3</b>			
( ) Ausente = 0	( ) Presente = 1		
<b>Distensão Jugular.</b> Considerar quantos centímetros a partir do ângulo retroesternal.			
( ) sem distensão jugular acima das clavículas ( jugular interna ou externa)= 0			
( ) ¼ ou 25% da altura da jugular (pescoço) = 1			
( ) ½ ou 50% da altura da jugular (pescoço) = 2			
( ) ¾ ou 75% da altura da jugular (pescoço) = 3			
( ) distensão jugular próximo ao lobo da orelha = 4			
<b>Edema Periférico</b>			
( ) sem edema =0			
( ) edema apenas nos tornozelos = 1			
( ) edema nas pernas = 2			
( ) edema que alcança os joelhos = 3			
( ) edema que alcança as coxas = 4			
<b>História de ortopnéia – no momento do exame</b>			
( )1 travesseiro em cama plana = 0			
( ) É necessário mais de um travesseiro para dormir = 1			
( ) pelo menos um episódio de dispnéia paroxística noturna (DPN) = 2			
( ) múltiplos episódios de DPN = 3			
( ) pelo menos uma noite dormiu sentado com a respiração curta = 4			
<b>Refluxo hepatojugular</b>			
( ) Ausente = 1	( ) Presente = 1		
<b>Classe Funcional - De acordo com NYHA</b>			
( ) classe I – 1	( ) classe II – 2	( ) classe III = 3	( ) classe IV = 4
<b>ESCORE FINAL =</b>			

PA = \_\_\_\_\_ FC= \_\_\_\_\_ PPP= \_\_\_\_\_ Peso= \_\_\_\_\_  
 PVC = \_\_\_\_\_ Ritmo Cardíaco = \_\_\_\_\_

**Evidências de má perfusão:**  
 Pressão de pulso estreita  
 Alterações em pulso  
 Extremidades frias  
 Sonolência, obnubilação  
 Hipotensão  
 Hiponatremia  
 Perda da função renal

Má perfusão está presente?

### PERFIL HEMODINÂMICO

Congestão está presente?

	NÃO	SIM
NÃO	quente e seco	quente e úmido
	A	B
SIM	frio e seco	frio e úmido

D C

**Evidências de congestão:**  
 Ortopneia  
 Turgência jugular  
 Terceira bulha  
 Edema  
 Ascite  
 Estertores  
 Refluxo hepatojugular

### EXAMES LABORATORIAIS

Hb: \_\_\_\_\_ Creat: \_\_\_\_\_ Na: \_\_\_\_\_ K: \_\_\_\_\_

Troponina: \_\_\_\_\_ BNP: \_\_\_\_\_ MMP9: \_\_\_\_\_

### DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS

AE: \_\_\_\_\_

VEDD: \_\_\_\_\_

VEDS: \_\_\_\_\_

FE: \_\_\_\_\_

Septo: \_\_\_\_\_

PP: \_\_\_\_\_

Massa VE: \_\_\_\_\_

DVD: \_\_\_\_\_

PSAP: \_\_\_\_\_

E/E': \_\_\_\_\_ ]

**Disfunção diastólica:** 1. Não está presente ( )  
 3. Moderada (pseudonormal) ( )

2. Leve coeficiente de relaxamento ( )  
 4. Grave (restritivo) ( )

**Insuficiência mitral:** 1. Não/mínima ( )  
 3. Moderada ( )

2. Leve ( )  
 4. Grave ( )

**Veia Cava:** 1. Normal ( )  
 3. Dilatação sem colaboração ( )

2. Dilatação com colaboração  $\geq 80\%$  ( )