

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**SILAS RAMOS FURQUIM**

**Preditores do remodelamento reverso mantido  
em pacientes com insuficiência cardíaca**

**São Paulo**

**2024**

**Silas Ramos Furquim**

**Preditores do remodelamento reverso mantido  
em pacientes com insuficiência cardíaca**

**Versão original**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientadora: Dra. Silvia Moreira Ayub Ferreira

**São Paulo**

**2024**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Furquim, Silas Ramos  
Preditores do remodelamento reverso mantido em  
pacientes com insuficiência cardíaca / Silas Ramos Furquim;  
Silvia Moreira Ayub Ferreira, orientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade  
de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1.Remodelamento reverso mantido 2.Insuficiência cardíaca  
com fração de ejeção reduzida 3.Remodelamento reverso  
I.Ferreira, Silvia Moreira Ayub, orient. II.Título

USP/FM/DBD-528/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

**Nome:** FURQUIM, Silas Ramos

**Título:** Preditores do remodelamento reverso mantido em pacientes com insuficiência cardíaca

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

**Aprovado em:**

**Banca Examinadora**

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Profa. Dra. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Profa. Dra. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pelo dom da vida e da curiosidade.

À minha família, Sandra, Sergio, Sarah, Saulo, Gabriela e Giovana, por todo o suporte e o exemplo que me trouxeram até aqui.

De forma especial, à minha esposa Marília, por seu amor, seu carinho, seu incentivo e sua companhia nessa longa jornada, que me dão forças para seguir em frente e a felicidade do meu dia a dia.

A minha grande amiga e orientadora, Dra. Silvia Ayub-Ferreira, pelo seu constante apoio e incentivo, nunca deixando de acreditar em mim.

A minha grande amiga, Maria Tereza Lira, por dividir as alegrias e angústias, pelo incentivo, orientação e pelo grande exemplo de profissional, pesquisadora, esposa e mãe.

Aos amigos de caminhada, Daniel Catto e Pamela Maciel, por dividirem os esforços do trabalho realizado.

Ao diretor do departamento de Insuficiência Cardíaca do InCor, Prof. Edimar Bocchi, por seu apoio, exemplo e ensinamentos.

Aos médicos assistentes do departamento de Insuficiência Cardíaca, Dr. Paulo Chizzola, Robinson Tadeu e Bruno Biselli, pela recepção e disponibilidade em me ajudar. Assim como a Fátima, Sarah, Adriana e Lourdes pela prontidão e simpatia quando precisei de seu auxílio.

Aos queridos pacientes do InCor, razão do nosso esforço diário, por compartilharem conosco suas histórias.

Ao Instituto do Coração, lugar pelo qual tenho profundo carinho, por me ensinar cardiologia e possibilitar meu crescimento pessoal e científico.

## RESUMO

Furquim SR. Preditores do remodelamento reverso mantido em pacientes com insuficiência cardíaca [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024

**Introdução:** Pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) que atingem o remodelamento reverso (RR) podem experimentar uma nova queda na fração de ejeção (FE), e os preditores do RR mantido não são completamente compreendidos. **Objetivos:** Identificar preditores de remodelamento reverso mantido (RRM) em pacientes com ICFEr e avaliar seu prognóstico. **Métodos:** Estudo retrospectivo e observacional de coorte da vida real que avaliou pacientes com ICFEr e, pelo menos, dois ecocardiogramas consecutivos, divididos de acordo com a trajetória da fração de ejeção (FE) como RR negativo (RRN - pacientes com as três FE <40%), RR não mantido (RRNM - 2ª FE ≥40% e 3ª FE <40%) e RRM (2ª e 3ª FEVE≥40%). **Resultados:** Entre 8.072 pacientes com ICFEr avaliados, 3.628 foram incluídos na análise. O tempo médio entre o 1º e o 2º eco foi de 2,5 ±0,03 anos, enquanto entre o 2º e o 3º eco foi de 2,6 ±0,03 anos. Dentre estes, 1.342 (37%) pacientes apresentaram melhora na FE. Entre aqueles que alcançaram o RR, 310 (23%) não mantiveram e 1.032 (77%) mantiveram o RR. A sobrevida média após o 2º eco foi de 10,6 (±0,2) anos. O grupo RRM teve maior sobrevida (12,2 ±0,3 anos), seguido pelo RRNM (10,6 ±0,5) e RRN (9,8 ±0,2 anos), p<0,001. O modelo de regressão logística multivariada identificou 2ª FE (OR: 1,06 IC: 1,03-1,90. P<0,001), 2ª DSVE (OR:0,93 IC:0,90-0,96 P<0,001), 2º septo (OR:1,12 IC:1,03-1,23 P=0,012), pressão arterial sistólica (OR: 1,01 IC:1,00-1,02 P=0,014), NYHA I-II (OR:1,86 IC:1,27-2,74 P=0,001) e não uso de furosemida (OR: 1,87 IC:1,27-2,74 P<0,001) como preditores independentes associados à RRM. **Conclusão:** Aqueles pacientes que apresentaram maior ganho da FE e maior redução da DSVE, assim como maior espessura do septo, níveis pressóricos mais elevados, menor necessidade de diuréticos e manutenção da NYHA I/II são aqueles que têm maiores chances de manter a recuperação da função ventricular, além de apresentarem melhor prognóstico.

**Palavras-chave:** Remodelamento reverso mantido, Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, remodelamento reverso

## ABSTRACT

Furquim SR. Predictors of sustained reverse remodeling in patients with heart failure [thesis]. São Paulo: School of Medicine, University of São Paulo; 2024

**Background:** Patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) who achieve reverse remodeling (RR) can experience a new drop on ejection fraction (EF), and predictors for sustained RR are not completely understood.

**Objectives:** This study aimed to identify predictors of sustained reverse remodeling (SRR) in patients with HFrEF, after an increase in EF, and to evaluate its prognosis.

**Methods:** Retrospective, observational study of real-life cohort which evaluated patients with HFrEF and, at least, two consecutive echocardiograms, divided according to left ventricle ejection fraction (LVEF) trajectory as negative RR (NRR - patients with all three LVEF <40%), non-sustained RR (NSRR - 2<sup>nd</sup> LVEF ≥40% and 3<sup>rd</sup> LVEF <40%), and SSR (2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> LVEF ≥40%). **Results:** Among 8072 HFrEF patients assessed, 3628 were included on the analysis. The average time between the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> echo was 2.5 ±0.03 years, while between the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> echo was 2.6 ±0.03 years. A total of 1342 (37%) patients had an improve in EF. Among those who achieved RR, 310 (23%) did not sustain and 1032 (77%) sustained the RR. The mean survival after 2<sup>nd</sup> echo was 10.6 (±0.2) years. The SRR group had the longer survival (12.2 ±0.3 years), followed by NSRR (10.6 ±0.5) and NRR (9.8 ±0.2 years), with p<0.001. The logistic multivariate regression model identified 2<sup>nd</sup> LVEF (OR: 1.06 IC: 1.03-1.90. P<0.001), 2<sup>nd</sup> LVESD (OR:0.93 IC:0.90-0.96 P<0.001), 2<sup>nd</sup> IV septum thickness (OR:1.12 IC:1.03-1.23 P=0.012), systolic blood pressure (OR: 1.01 IC:1.00-1.02 P=0.014), NYHA I-II (OR:1.86 IC:1.27-2.74 P=0.001) and non-use of furosemide (OR:1.87 IC:1.27-2.74 P<0.001) as independent predictors associated with SRR. **Conclusion:** Those patients who showed a greater gain in LVEF and greater reduction in LVESD, besides septum thickness, higher blood pressure levels, less need for diuretics and maintaining NYHA I/II are those who have a best chance of maintaining recovery of ventricular function, in addition to presenting a better prognosis.

**Key-words:** sustained reverse remodeling, heart failure with reduced ejection fraction, reverse remodeling

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Fluxograma da classificação dos grupos	22
<b>Figura 2</b>	Fluxograma da seleção de pacientes	23
<b>Figura 3</b>	Fluxograma da seleção de pacientes	27
<b>Figura 4</b>	Evolução da Fração de Ejeção	37
<b>Figura 5</b>	Curva ROC do modelo multivariado RRNM e RRM	42
<b>Figura 6</b>	Curva de sobrevida a partir do 1º Eco	43
<b>Figura 7</b>	Curva de sobrevida a partir do 2ºEco	44
<b>Figura 8</b>	Curva de sobrevida a partir do 3ºEco	45
<b>Figura 9</b>	Curva ROC ganho FE e mortalidade	46
<b>Figura 10</b>	Curva ROC 2ªFE e manutenção do RR	47
<b>Figura 11</b>	Curva ROC da definição de RR	48
<b>Figura 12</b>	Curva de sobrevida entre RR e RRN	54
<b>Figura 13</b>	Curva de sobrevida a partir do 2ºEco entre RR e RRN	55

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Classificação da IC conforme a FE	15
<b>Tabela 2</b>	Definição de IC melhorada ou recuperada	16
<b>Tabela 3</b>	Características dos pacientes RRN, RRNM e RRM	28
<b>Tabela 4</b>	Exames laboratoriais antes do 1º Eco	30
<b>Tabela 5</b>	Exames laboratoriais antes do 2º Eco	31
<b>Tabela 6</b>	Exames laboratoriais antes do 3º Eco	32
<b>Tabela 7</b>	Características do 1ºEco	33
<b>Tabela 8</b>	Características do 2ºEco	34
<b>Tabela 9</b>	Características do 3ºEco	35
<b>Tabela 10</b>	Diferenças ecocardiográficas entre RRN, RRNM e RRM	36
<b>Tabela 11</b>	Regressão logística univariada entre RRNM e RRM	38
<b>Tabela 12</b>	Regressão logística multivariada entre RRNM e RRM	42
<b>Tabela 13</b>	Características basais RRN e RR	49
<b>Tabela 14</b>	Regressão logística univariada entre RR e RRN	51
<b>Tabela 15</b>	Regressão logística multivariada entre RR e RRN	53
<b>Tabela 16</b>	Comparação em 2 x 3 Eco	63
<b>Tabela 17</b>	Comparação entre Eras	64

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC/AHA	<i>American College of Cardiology/ American Heart Association</i>
AU	Ácido úrico
ATC	Angioplastia
AE	Átrio esquerdo
BB	Betabloqueadores
BT	Bilirrubinas totais
BRA	Bloqueadores de receptor de angiotensina
BNP	<i>Brain Natriuretic Peptide</i>
CF	Classe funcional
Cr	Creatinina
DP	Desvio padrão
DM	Diabetes mellitus
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
Eco	Ecocardiograma
ECG	Eletrcardiograma
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EEVV	Extrassístoles ventriculares
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FA	Fibrilação atrial
FA	Fosfatase Alcalina
FE	Fração de Ejeção
FC	Frequência cardíaca
GGT	Gama Glutamil Transferase
2Eco	Grupo com 2 ecocardiogramas
3Eco	Grupo com 3 ecocardiogramas
Ht	Hematócrito
Hb	Hemoglobina
HDL	<i>High Density Lipoprotein Cholesterol</i>
HAS	Hipertensão arterial
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
InCor	Instituto do Coração
IC	Insuficiência cardíaca
ICFEP	Insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada
ICFER	Insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida
IM	Insuficiência mitral
IT	Insuficiência tricúspide
JACC	<i>Journal of American College of Cardiology</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
Mg	Magnésio
MEC	Matriz extracelular
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PP	Parede posterior
K	Potássio
PA	Pressão arterial

PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RR	Remodelamento reverso
RRM	Remodelamento reverso mantido
RRNM	Remodelamento reverso não mantido
RRN	Remodelamento reverso negativo
RVM	Revascularização miocárdica cirúrgica
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
Na	Sódio
TA	Taquicardia atrial
TRC	Terapia de ressincronização cardíaca
TGO	Transaminase Glutâmica Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmica Pirúvica
Ur	Ureia
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo

## Sumário

ABSTRACT .....	7
1. INTRODUÇÃO .....	14
1.1. Classificação .....	15
1.2. Definição de remodelamento reverso através da FE .....	15
1.3. Epidemiologia .....	17
1.4. Mecanismos .....	17
1.5. Recuperação ou Remissão .....	18
1.6. Elasticidade e plasticidade miocárdica .....	19
1.7. Abordagem terapêutica .....	19
1.8. Abordagem terapêutica baseada em doses ou em biomarcadores .....	20
2. OBJETIVOS .....	21
2.1. Objetivo primário .....	21
2.2. Objetivo secundário .....	21
3. METODOLOGIA .....	21
3.1. Desenho do estudo .....	21
3.2. Seleção dos participantes .....	23
3.3. Critérios de inclusão .....	23
3.4. Critérios de exclusão .....	23
3.5. Exames e parâmetros analisados .....	24
3.6. Análise de Dados .....	26
4. RESULTADOS .....	26
4.1. Características clínicas dos grupos RRM, RRN e RRNM .....	28
4.2. Características ecocardiográficas dos grupos RRM, RRN e RRNM .....	32
4.3. Regressão logística univariada .....	37
4.4. Equação de predição do Remodelamento Reverso Mantido .....	43
4.5. Sobrevida dos grupos RRM, RRNM e RRN .....	43
4.6. Sobrevida conforme etiologia .....	44

4.7	Ganho de FE e sobrevida .....	46
4.8	Segunda FE e manutenção do RR.....	47
4.9	Definição atual de RR e RRM .....	48
4.10	Análise do Remodelamento Reverso .....	49
4.10.1	Características basais .....	49
4.10.2	Sobrevida.....	54
5.	DISCUSSÃO .....	55
6.	LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....	58
7.	CONCLUSÃO .....	58
8.	TRABALHOS E PRÊMIOS RELACIONADOS À TESE .....	59
	APRESENTAÇÕES EM CONGRESSO.....	59
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
10.	Apêndice .....	63
10.1	Comparação entre 2 x 3 Ecocardiogramas .....	63
10.2	Comparação entre Eras .....	64

## 1. INTRODUÇÃO

Insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica, gerada pela redução do volume sanguíneo ejetado ou realizado às custas de elevadas pressões de enchimento, causada por anormalidades cardíacas funcionais ou estruturais (1).

As Sociedades Americana, Europeia e Japonesa de IC, com apoio de sociedades de cardiologia de outros países, propuseram uma definição universal para a patologia: “uma síndrome clínica com sinais e sintomas causados por alterações cardíacas estruturais e/ou funcionais e corroborada por níveis elevados de peptídeos natriuréticos e/ou evidência objetiva de congestão sistêmica ou pulmonar”. (2)

Com mais de 30 anos de evolução no tratamento da IC com novas drogas e terapias sendo recentemente incorporadas, os pacientes podem experimentar, além da melhora dos sintomas e sobrevida, uma recuperação estrutural parcial ou total, representada pelo aumento da fração de ejeção (FE), denominada remodelamento reverso (RR) (3). A melhora da FE está consistentemente associada a melhores desfechos clínicos, com menores morbidade e mortalidade (3, 4). Diversas coortes mostram uma sobrevida em 5 anos entre 80 a 90%, comparada com 65 a 75% em pacientes que permanecem com a FE reduzida (9-11). O RR está independentemente associado a menores taxas de mortalidade, internações e transplante cardíaco, mesmo após levadas em consideração as diferenças na FE basal, duração da IC, classe funcional e tratamento com  $\beta$ -bloqueadores (12, 13).

No entanto, a melhora da FE pode não significar necessariamente uma cura, com a possibilidade de nova piora, principalmente se retiradas as medicações preconizadas para IC (14). Por isso, alguns autores se referem à melhora da FE como uma “remissão miocárdica” (15-17).

Hoje, portanto, a IC é vista como uma doença dinâmica, sendo frequente a variação da FE ao longo do tempo (18) e o manejo do paciente que atinge o RR ainda é incerto. Apesar da existência de escores prognósticos clínicos na IC, existem poucos dados sobre preditores da manutenção a longo prazo do RR que possam auxiliar nas decisões terapêuticas deste grupo e no entendimento deste processo dinâmico (19).

## 1.1. Classificação

Existem diversas formas de classificar a IC, levando em conta características como etiologia, classe funcional, estágio de progressão da doença, FE, entre outras. Porém, a indicação dos tratamentos que mostraram benefícios nos estudos clássicos são baseados em valores de corte da FE. A classificação baseada na FE variava nos documentos das diferentes sociedades, com termos como *borderline*, intermediária ou *mid-range* (1, 20, 21), porém as diretrizes mais recentes entraram em concordância; os *guidelines* do ACC/AHA em 2022, ESC em 2021 e a atualização de tópicos emergentes da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca de 2021 coincidiram em classificar como IC com FE Reduzida (ICFER) aqueles com FE  $\leq 40\%$  e IC com FE Preservada (ICFEp) aqueles com FE  $\geq 50\%$ ; já aqueles com FE entre 41% e 49% foram classificados como IC com FE levemente reduzida (22-24) (Tabela 1).

**TABELA 1: Classificação da Insuficiência Cardíaca de acordo com a Fração de Ejeção**

Sociedade	Definição de IC	FE
ACC/AHA (2022)	IC com FE Reduzida	$\leq 40\%$
	IC com FE Levemente reduzida	41% - 49%
	IC com FE Preservada	$\geq 50\%$
ESC (2021)	IC com FE Reduzida	$< 40\%$
	IC com FE Levemente reduzida	40% - 49%
	IC com FE Preservada	$\geq 50\%$
SBC (2021)	IC com FE Reduzida	$< 40\%$
	IC com FE Levemente reduzida	40-49%
	IC com FE Preservada	$\geq 50\%$

ACC/AHA: American College of Cardiology/ American Heart Association; ESC: European Society of Cardiology; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; IC: Insuficiência Cardíaca; FE: Fração de Ejeção.

## 1.2. Definição de remodelamento reverso através da FE

O RR descreve o processo pelo qual o VE dilatado pode apresentar normalização da geometria e função ventricular, espontaneamente ou em resposta às intervenções terapêuticas, com melhora dos sintomas de IC (4). Atualmente não há consenso sobre a definição do RR, sendo usados termos como IC com FE

Recuperada ou Melhorada, e nem do grau de melhora mínima necessária da FE para definir o que seria considerado RR (2, 15).

O documento elaborado pelas Sociedades Americana, Europeia e Japonesa de IC em 2021 propõe a classificação de IC com FE melhorada para pacientes com FE basal  $\leq 40\%$  que atingiram aumento da FE em 10 pontos percentuais e têm uma medida subsequente da FE  $>40\%$  (2). O painel de especialistas do JACC sugeriu em 2020 uma definição semelhante: FE basal  $<40\%$ , aumento da FE em 10 pontos percentuais ou mais e uma segunda medida da FE  $>40\%$ . O documento também propõe uma diferenciação entre normalização completa da FE, para aqueles que atingiram FE acima de 50% e normalização parcial da FE quando entre 40% - 50% (15). Já a diretriz da ACC/AHA de 2022 não adotou as definições anteriores, restringindo-se em definir a ICFE melhorada como FE inicial  $\leq 40\%$  e final  $>40\%$  e a diretriz europeia como FE final  $\geq 50\%$ ; tampouco há definição do tempo mínimo entre as avaliações ecocardiográficas (22, 23) (Tabela 2).

**TABELA 2: Definição de Insuficiência Cardíaca Melhorada ou Recuperada.**

Documento	FE basal	Ganho absoluto FE	2ª FE
ACC/AHA (2022)	$\leq 40\%$	-	$>40\%$
ESC (2021)	$\leq 40\%$	-	$\geq 50\%$
<i>Universal Definition and Classification of Heart Failure (2021)</i>	$\leq 40\%$	$\geq 10\%$	$>40\%$
<i>JACC Scientific Expert Panel (2020)</i>	$<40\%$	$\geq 10\%$	$>40\%$

ACC/AHA: American College of Cardiology/ American Heart Association; JACC: Journal of the American College of Cardiology; FE: Fração de Ejeção.

### **1.3. Epidemiologia**

A prevalência do RR está intimamente ligada com a cardiomiopatia de base e com a definição adotada (25). Em estudos de ICFeR, em geral, a incidência estimada varia de 26-46% (17). As principais etiologias relacionadas com recuperação espontânea da função do VE são insultos metabólicos, tóxicos e inflamatórios (15). Em situações como taquicardiomiopatia, Takotsubo ou tireotoxicose de início recente pode haver melhora completa da FE em 60% a 100% dos casos (26). Em segundo lugar, estão as cardiomiopatias dilatadas associadas com respostas imunes como cardiomiopatia periparto e miocardite aguda linfocítica. O RR também está relacionado com a suspensão de agentes cardiotóxicos como álcool e quimioterápicos (antracíclicos, inibidores da tirosina-quinase e anticorpos monoclonais) (25).

Existem também diferenças no RR entre sexos e raças branca e preta, com maiores taxas de recuperação da função do VE e sobrevida livre de eventos em mulheres e brancas (27).

Apesar das diferenças de definição de RR nos estudos, alguns fatores estão repetidamente associados à maior probabilidade de melhora da FE como etiologia não isquêmica, menor duração da IC, ausência de realce tardio na ressonância magnética cardíaca, remodelamento menos severo inicialmente e redução de BNP com tratamento farmacológico (17, 19).

De maneira geral, observa-se que pacientes com RR apresentam resultados mais favoráveis quando contrastados com indivíduos com ICFeR e ICFeP, especialmente no que diz respeito à taxa de mortalidade. Contudo, é pertinente ressaltar que eventos associados à IC ainda estão presentes, e sintomas podem persistir (11). Porém aqueles pacientes com RR que atingem uma FE >50% têm o menor risco de mortalidade por IC, mortalidade por todas as causas e hospitalização por IC (13).

### **1.4. Mecanismos**

Diversos mecanismos estão relacionados com o RR, dentre eles, mudanças celulares e moleculares, como diminuição do tamanho do cardiomiócito, redução do conteúdo total de colágeno, aumento da densidade microvascular e restauração dos

níveis de expressão de genes relacionadas a contração e excitação do cardiomiócito (3).

A maior fonte energética de um cardiomiócito adulto saudável é a  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos na mitocôndria. Na IC, o cardiomiócito apresenta uma capacidade diminuída de realizar essa oxidação, com um aumento da glicólise (3, 28). Estudos recentes mostram que o tecido cardíaco pode oxidar outras substâncias como lactato, corpos cetônicos e aminoácidos. Há um aumento da expressão de enzimas que regulam o metabolismo da cetona em detrimento das que regulam o metabolismo dos ácidos graxos e glicose na IC. No cenário do RR, o bloqueio  $\beta$  pode desviar o metabolismo cardíaco em direção ao metabolismo da glicose, porém faltam dados mais detalhados. (3, 28-30).

A matriz extracelular (MEC) possui funções como suporte estrutural, armazenamento de citocinas e fatores de crescimento, transporte e comunicação intracelular (3, 31, 32). As mudanças na MEC causadas pelas alterações hemodinâmicas e neuro-hormonais e seu comportamento ao tratamento empregado na IC ainda é pouco estudado (3, 33).

### **1.5 Recuperação ou Remissão**

Pacientes que atingem o RR, mesmo com a normalização de diâmetros cardíacos, biomarcadores e resolução de sintomas, estão sob o risco de uma nova piora da FE e novo quadro de IC (14), o que faz alguns autores a considerarem, principalmente em situações em que o mecanismo de injúria é crônico, como nas cardiomiopatias genéticas e isquêmicas, uma *REMISSÃO MIOCÁRDICA* (34, 35). Isso tem implicações importantes no tratamento e acompanhamento desse grupo de pacientes. Já o termo *RECUPERAÇÃO MIOCÁRDICA*, ficaria restrito aos casos em que, ao se retirar o fator estressante (inflamação, tireotoxicose ou injúrias tóxicas, por exemplo), o coração teria uma recuperação com baixa probabilidade de recorrência de IC (36).

Os determinantes da duração da remissão e risco de nova IC ainda não estão esclarecidos, porém fatores como idade avançada, menor FE e maior tempo de doença estão associados com maior risco de recorrência de IC (35). Parece que apenas a FE e sintomatologia não são capazes de avaliar o quadro por completo,

reforçando a existência de outros fatores e marcadores. No estudo TREAD, por exemplo, os pacientes que suspenderam o tratamento tiveram um aumento da PA e da FC, apontando para uma maior ativação do sistema neuro-humoral, e naqueles onde houve a recorrência de IC, a queda da FE precedeu a alteração do NT-próBNP, inferindo que este último não seja um marcador precoce de recorrência (14).

### **1.6 Elasticidade e plasticidade miocárdica**

A engenharia mecânica empresta conceitos para enriquecer a discussão sobre as diferenças entre *remissão e recuperação miocárdica*, através do paralelo com os termos *plasticidade e elasticidade* (36). A deformação de um material se refere à mudança no tamanho ou forma em consequência da aplicação de uma força sobre o mesmo. Com o aumento do estresse, há um estiramento gradual do material até o ponto onde não é possível mais estiramento sem rompimento do material. Se o material retorna ao seu tamanho original após a cessação da força aplicada, este fenômeno é definido como deformidade elástica; já se o material perde a sua capacidade de retornar ao seu tamanho original, é denominado como deformidade plástica. Através desse paralelo, é proposto na literatura como a capacidade de um retorno parcial do VE, com risco de nova piora, a *plasticidade miocárdica* e como recuperação total do tamanho e das funções biológicas do VE a *elasticidade miocárdica*. Mesmo que especulativo, esse conceito traz *insights* de mecanismos e processos fisiopatológicos a serem explorados no RR (36, 37).

### **1.7 Abordagem terapêutica**

Ainda não se sabe qual a melhor estratégia terapêutica para os pacientes com RR. O estudo piloto randomizado, *TRED*, avaliou a estratégia de suspensão de medicamentos em pacientes com RR e mostrou piora da FE e sinais de recorrência de IC (14). Outros estudos apontam que os pacientes com RR mantêm um certo grau de ativação neuro-humoral, sugerindo que a manutenção do bloqueio neuro-humoral seja benéfica (11, 12, 38).

Apesar de alguns fatores terem sido identificados como associados a maior probabilidade de perda do RR, ainda é difícil prever com acurácia quais pacientes estão sob este risco (19). Por isso, no momento, as principais diretrizes de IC sugerem a manutenção da terapêutica medicamentosa nesses pacientes (22-24).

## 1.8 Abordagem terapêutica baseada em doses ou em biomarcadores

A terapêutica atual da IC é baseada na otimização dos medicamentos até as doses máximas preconizadas ou toleradas. Porém, ao se aplicar o tratamento para a realidade do indivíduo não há garantia do sucesso no bloqueio neuro-humoral e impedimento da progressão de doença com essa estratégia; em contrapartida, há evidência da manutenção de alterações causadas pelo remodelamento cardíaco mesmo após o RR, sugerindo uma melhora incompleta (3). Nesse contexto, guiar o tratamento por biomarcadores tem um racional para buscar a efetividade do bloqueio neuro-humoral, trazendo a individualização e otimização do tratamento para a IC.

Dentre os biomarcadores circulantes, o NT-próBNP, com importante papel no diagnóstico e prognóstico, já foi testado como guia para otimização da terapia para IC no estudo GUIDE-IT, não mostrando diferença com o manejo habitual nos desfechos analisados (39), porém correlacionou-se com maior probabilidade de RR (40, 41).

Técnicas de imagem também podem ser empregadas na predição de RR e prognóstico. A FE tem sido associada a prognóstico e desfechos, não sendo atribuída à ela um valor de meta terapêutica (17). Pacientes que obtiveram o RR apresentam características basais como menores diâmetro diastólico do VE (DDVE) e diâmetro sistólico do VE (DSVE), maior FE inicial e parede posterior (PP) em relação àqueles que não obtiveram o RR (18), com potencial para serem biomarcadores na prática, porém estudos avaliando o valor do uso de medidas ecocardiográficas seriadas são limitados (42). Já na ressonância magnética cardíaca, a ausência de realce tardio é um forte preditor de RR e melhores desfechos clínicos (43-47).

Há de se considerar também a relação entre as bases genéticas da cardiomiopatia dilatada e o RR, onde se observa que pacientes com genótipo positivo apresentam taxas de RR inferiores, especialmente aqueles portadores de variantes em genes desmossomais (*PKP2*, *DSG2*, *DSC2*, *JUP*, *DSP*), variantes relacionadas ao envelope nuclear (*LMNA*) e variantes em genes sarcoméricos (*MYH7*, *MYBPC3*) (48, 49).

Investigar como se comportam biomarcadores pode trazer *insights* importantes sobre a diferenciação entre a *remissão* e *recuperação miocárdica* e sobre a possibilidade de serem empregados como guias para otimização terapêutica

medicamentosa, individualizando o tratamento e buscando maior efetividade a longo prazo, além da redução de desfechos clínicos.

Talvez a resposta não esteja em um biomarcador isolado, mas em uma avaliação que incorpore diferentes biomarcadores e suas trajetórias ao longo do seguimento (18). Nesse contexto, análises de variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas em grandes coortes podem identificar preditores da manutenção do RR, ajudando no melhor entendimento deste complexo processo, auxiliando na tomada de decisão do dia a dia e na identificação da recuperação miocárdica (50, 51).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo primário**

Identificar os fatores preditores da manutenção do RR na população de pacientes com diagnóstico de ICfEr atendidos no Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

### **2.2 Objetivo secundário**

Avaliar a sobrevida dos pacientes de acordo com a trajetória da FE, divididos em 3 grupos: Remodelamento Reverso Negativo (RRN), Remodelamento Reverso Não Mantido (RRNM) e Remodelamento Reverso Mantido (RRM).

Identificar o ganho percentual da FE que está relacionado com melhor prognóstico.

Propor um escore preditor de manutenção ou perda do RR.

## **3. METODOLOGIA**

### **3.1 Desenho do estudo**

Estudo observacional, retrospectivo, que avaliou o prontuário eletrônico de pacientes com ICfEr (FE <40%).

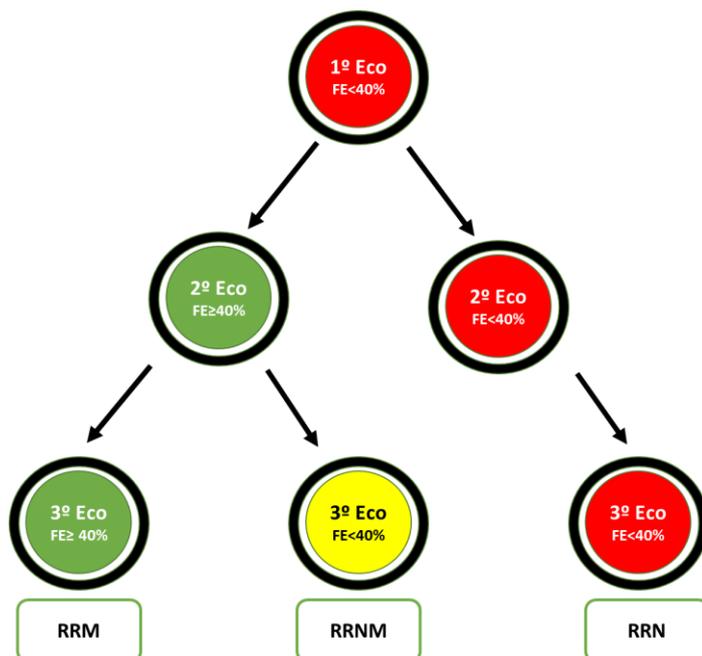
Avaliada a trajetória da FE dos pacientes em 2 fases:

1ª fase: selecionados pacientes que apresentaram RR, ou seja, que tiveram um segundo Ecocardiograma (Eco) com FE maior ou igual a 40% e aqueles que não tiveram o RR, evidenciado através de um segundo Eco que manteve a FE <40%.

2ª fase: selecionamos os pacientes que tiveram um terceiro Eco durante o seguimento. Estes foram divididos em 3 grupos:

- Remodelamento Reverso Negativo (RRN): pacientes que têm todos os Eco com FE <40% ao longo do seu acompanhamento;
- Remodelamento Reverso Não Mantido (RRNM): pacientes que têm 1º Eco com FE <40%, um 2º Eco com FE ≥40% e, posteriormente, um 3º Eco com FE <40%, respeitando um período mínimo de 6 meses entre os exames;
- Remodelamento Reverso Mantido (RRM): pacientes que têm 1º Eco com FE menor que 40%, um 2º Eco com FE ≥40% e, posteriormente, um 3º Eco mantendo FE ≥40%, respeitando um período mínimo de 6 meses entre os exames (Figura 1).

**FIGURA 1:** Fluxograma da trajetória da Fração de Ejeção e classificação dos grupos.



Eco: ecocardiograma; FE: fração de ejeção; RRM: remodelamento reverso mantido; RRNM: remodelamento reverso não mantido; RRN: remodelamento reverso negativo.

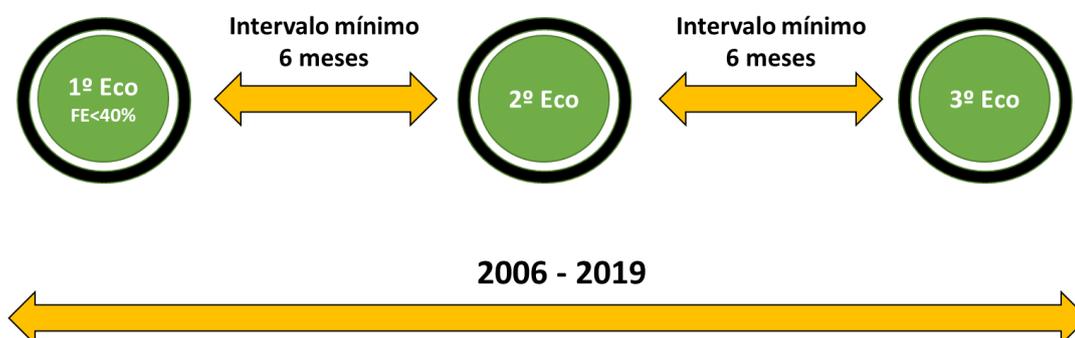
### 3.2 Seleção dos participantes

Os pacientes, seus dados clínicos, laboratoriais e exames complementares foram pesquisados e coletados através do prontuário eletrônico presente na instituição (Si3). A unidade de informações médicas e hospitalares (UIMH) auxiliou na aquisição de dados sistematizados; para coleta dos dados clínicos não sistematizados e confirmação dos critérios de inclusão, os prontuários foram individualmente avaliados por 4 médicos cardiologistas com especialização em IC (Silas Ramos Furquim, Maria Tereza Sampaio de Souza Lira, Pamela Camara Maciel e Daniel Catto de Marchi). A mortalidade foi verificada através de dados fornecidos pela Secretaria de Saúde de São Paulo e também do prontuário eletrônico do paciente.

### 3.3 Critérios de inclusão

Pacientes que realizaram Eco no InCor, inicialmente com FE reduzida (FE <40%) e realizaram, pelo menos, dois outros Eco no InCor entre os anos de 2006 e 2019, respeitando um diferença de, pelo menos, 6 meses entre eles (Figura 2).

**FIGURA 2:** Fluxograma da seleção de pacientes



Eco: ecocardiograma. FE: fração de ejeção.

### 3.4 Critérios de exclusão

- Diferença menor que 6 meses entre Ecos;

- Pacientes com registros incompletos, que consistem naqueles pacientes com prontuários com registros clínicos onde não é possível identificar a etiologia da IC, comorbidades e terapêutica utilizada em nenhum dos atendimentos registrados;
- Cardiopatias congênitas;
- Moradores de outros estados sem óbito registrado no Estado de São Paulo.

### **3.5 Exames e parâmetros analisados**

As variáveis analisadas serão:

- Idade
- Sexo
- Óbito
- Etiologia da IC
- Comorbidades: tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), fibrilação atrial (FA) ou Flutter atrial, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), infarto agudo do miocárdio (IAM), angioplastia (ATC), revascularização miocárdica cirúrgica (RVM)
- Parâmetros dos Eco:
  - FE: o método de aferição da FE usado na análise será o que se encontra no laudo do exame. O departamento de ecocardiografia do InCor segue a seguinte ordem de priorização de métodos: Simpson, Estimado e Teicholz.
  - Função do Ventrículo Direito: hipocinesia ausente, leve, moderada ou importante.
  - Função Diastólica: Será quantificada conforme a seguir:
    - Grau 1: alteração do relaxamento do VE
    - Grau 2: padrão pseudonormal
    - Grau 3: padrão restritivo com ou sem reversão à manobra de Valsalva

- Diâmetro diastólico do VE (DDVE), diâmetro sistólico do VE (DSVE), átrio esquerdo (AE), septo, parede posterior (PP) e pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP).
- Insuficiência Mitral: a insuficiência será referida como “leve”, “moderada” ou “importante”.
- Insuficiência Tricúspide: a insuficiência será referida como “leve”, “moderada” ou “importante”.

- Holter: Porcentagem de Extrassístoles Ventriculares (EEVV): Número de EEVV total dividido pelo número total de batimentos cardíacos em 24 horas, multiplicado por 100 e expressos em porcentagem.

- Parâmetros clínicos das consultas prévias ao 3º Eco analisado: classe funcional segundo a *New York Heart Association* (NYHA), frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA).

- Exames laboratoriais: Ureia (Ur), Creatinina (Cr), Sódio (Na), Potássio (K), *High Density Lipoprotein* Colesterol (HDL), *Low Density Lipoprotein* Colesterol (LDL), Brain Natriuretic Peptide (BNP), Transaminase Glutâmica Oxalacética (TGO), Transaminase Glutâmica Pirúvica (TGP), Magnésio (Mg), Bilirrubinas totais (BT), Ácido Úrico (AU), Gama Glutamil Transferase (GGT), Fosfatase Alcalina (FA), Sorologia para Chagas, Hemoglobina (Hb) e Hematócrito (Ht). Os exames coletados previamente a data de cada Eco realizado.

- Terapêutica utilizada: tipo e dose de diuréticos (tiazídicos e furosemida), betabloqueadores (BB), inibidores de angiotensina (IECA), bloqueadores de receptor de angiotensina (BRA), espirolactona, digoxina, hidralazina, nitrato, sacubitril/valsartana, ivabradina, amiodarona, cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) e terapia de ressincronização cardíaca (TRC).

Quanto aos IECA/BRA, colocaremos a porcentagem da medicação alvo, conforme a diretriz brasileira de Insuficiência Cardíaca de 2018 (21); em relação aos BB,

consideraremos o uso de bisoprolol, carvedilol e succinato de metoprolol e utilizaremos porcentagem da dose alvo seguindo a mesma diretriz.

### **3.6 Análise de Dados**

Na análise descritiva, as variáveis contínuas foram expressas em termos de medidas de resumo (média, mediana, desvio padrão e quartis), enquanto as variáveis categóricas foram expressas em termos de porcentagens. Para a comparação de vários grupos nas variáveis contínuas foi utilizado a ANOVA (análise de variância) para variáveis que seguem a distribuição normal e para as demais foram utilizados os testes não-paramétricos de Kruskal-Wallis e Levene, respectivamente, para as variáveis homogêneas e heterogêneas (teste de Bartlett). Para as comparações múltiplas (2 a 2), foi realizado o teste de Tukey paramétrico e não-paramétrico, respectivamente, para variáveis que seguem distribuição normal e que não seguem. Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste Exato de Fisher ou o teste Qui-Quadrado.

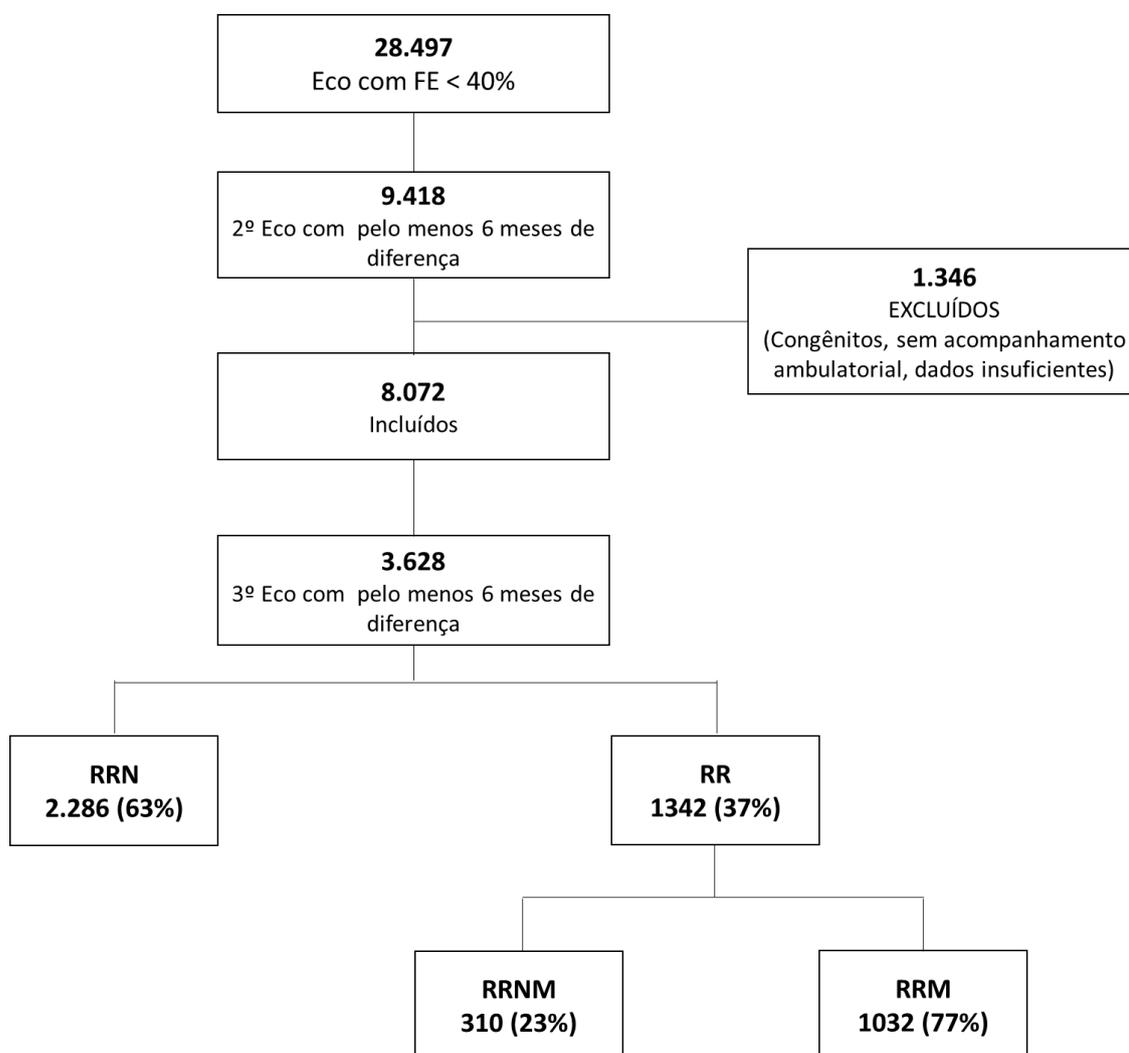
Realizada uma análise de regressão logística univariada. Utilizando os parâmetros com significância estatística na análise univariada, o modelo multivariável foi construído usando a seleção de variáveis através de “*stepwise*” com critério de permanência de  $P < 0,05$ , procurando o modelo com melhor área sob a curva (AUC). Variáveis com mais de 20% de dados faltantes foram excluídas da análise multivariada. O estudo de sobrevivência foi realizado através da curva de Kaplan-Meier e Log-Rank. Uma avaliação de sensibilidade foi realizada através da comparação dos pacientes com 2 e 3 Eco, afim de identificar vieses de seleção. Avaliação do ponto com melhor acurácia entre ganho de FE e mortalidade e FE e manutenção do RR foi realizado através da curva ROC. Todas as análises foram realizadas com os softwares Stata e SPSS.

## **4. RESULTADOS**

A análise inicial da UIMH do InCor identificou 28.497 pacientes com FE <40% no período de 2006 à 2019; destes 9.418 tiveram um 2º Eco realizado com, pelo menos, 6 meses de diferença entre eles.

Os 9.418 prontuários foram analisados, sendo 1.346 excluídos da análise por se tratarem de cardiopatias congênicas, pacientes sem acompanhamento ambulatorial (apenas passagens por serviço de exames diagnósticos, pronto socorro ou internações) e prontuários com dados insuficientes para análise, resultando em 8.072 pacientes. Após essa etapa, foram selecionados pacientes com, pelo menos, 3 Ecos, também com diferença mínima de 6 meses entre os exames, resultando num total de 3.628 pacientes. Destes pacientes, 1.342 (37%) apresentaram o RR nos critérios adotados. Dentre os pacientes com RR, 310 (23%) não mantiveram o RR e 1032 (77%) o mantiveram (Figura 3).

**FIGURA 3:** Fluxograma da inclusão de pacientes.



Eco: ecocardiograma. FE: fração de ejeção. RR: remodelamento reverso. RRN: remodelamento reverso negativo. RRNM: remodelamento reverso não mantido. RRM: remodelamento reverso mantido.

#### 4.1 Características clínicas dos grupos RRM, RRN e RRNM

O grupo RRM teve associação com maior idade ao 1º Eco em relação ao grupo RRN e menor prevalência do sexo masculino em relação aos demais grupos. O RRM apresentou menor associação com etiologia isquêmica e chagásica, maior associação com etiologia valvar e taquicardiomiopatia em relação ao RRN e maior associação com etiologia hipertensiva em relação aos outros grupos. Quanto a comorbidades, o grupo RRM apresenta maior associação com HAS, menor com hipotireoidismo e IAM em relação ao grupo RRN e menor com alcoolismo, tabagismo e revascularização miocárdica em relação ao RRN e RRNM. O grupo RRM apresentou maior associação de CF I-II em relação ao RRN e maiores níveis de pressão arterial em relação aos demais grupos. Quanto ao tratamento, o grupo RRM foi associado com menor porcentagem de uso de furosemida em relação ao RRN, além de menores doses diárias em relação aos outros grupos, assim como menor porcentagem de uso e de dose alvo de BB em relação ao grupo RRN. No grupo RRM também houve menor porcentagem de uso de espironolactona, hidralazina, nitrato, digoxina e amiodarona, além de menor porcentagem de implante de CDI e TRC (Tabela 3).

**TABELA 3: CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM REMODELAMENTO REVERSO MANTIDO (RRM), NÃO MANTIDO (RRNM) E NEGATIVO (RRN)**

	RRM (1032)	RRNM (310)	RRN (2286)	P VALOR	FALTANTES (%)
<b>SEXO</b>					
<i>Masculino</i>	623 (60,4)	199 (64,2)	1516 (66,3)	<b>0,004</b>	0
<i>Feminino</i>	409 (35,6)	111 (35,8)	770 (33,7)		
<b>IDADE ao 1ºECO</b>	58 (48-67)	58 (49-68)	56 (48-64)	<b>&lt;0,001</b>	0
<b>ETIOLOGIA</b>					
<i>Isquêmica</i>	274 (26,6)	110 (35,5)	822 (36,0)	<b>&lt;0,001</b>	0
<i>Hipertensiva</i>	167 (16,2)	42 (13,5)	283 (12,4)	<b>0,012</b>	0
<i>Idiopática</i>	185 (17,9)	60 (19,4)	442 (19,3)	0,622	0
<i>Chagásica</i>	72 (7,0)	39 (12,6)	397 (17,4)	<b>&lt;0,001</b>	0
<i>Valvar</i>	191 (18,5)	43 (13,9)	184 (8,0)	<b>&lt;0,001</b>	0
<i>Taquicardiomiopatia</i>	40 (3,9)	4 (1,3)	9 (0,4)	<b>&lt;0,001</b>	0
<i>Alcoólica</i>	33 (3,2)	9 (2,9)	93 (4,1)	0,341	0
<i>Outras</i>	65 (6,3)	12 (3,9)	110 (4,8)	0,112	0

CONTINUAÇÃO TABELA 3

	RRM (1032)	RRNM (310)	RRN (2286)	P VALOR	FALTANTES (%)
<b>COMORBIDADES</b>					
HAS	655 (63,5)	204 (65,8)	1297 (56,8)	<b>&lt;0,001</b>	0
DM	314 (30,5)	108 (34,8)	716 (31,4)	0,345	0
DLP	390 (37,8)	116 (37,4)	850 (37,2)	0,947	0
FA/FLUTTER	311 (30,2)	102 (32,9)	607 (26,6)	<b>0,016</b>	0
Alcoolismo	81 (7,9)	32 (10,3)	260 (11,4)	<b>0,007</b>	0
Tabagismo	284 (27,5)	101 (32,6)	770 (33,7)	<b>0,002</b>	0
DPOC/asma	73 (7,1)	31 (10,0)	149 (6,5)	0,076	0
Hipotireoidismo	133 (12,9)	46 (14,8)	401 (17,6)	<b>0,003</b>	0
IAM	166 (16,1)	66 (21,3)	582 (25,5)	<b>&lt;0,001</b>	0
ATC	128 (12,4)	48 (15,5)	317 (13,9)	0,318	0
Revascularização	105 (10,2)	44 (14,2)	306 (13,4)	<b>0,023</b>	0
Sem comorbidades	78 (7,6)	12 (3,9)	163 (7,1)	0,072	0
<b>NYHA</b>					
I-II	872 (88,9)	227 (77,2)	1607 (72,8)	<b>&lt;0,001</b>	0
III-IV	109 (11,1)	67 (22,8)	601 (27,2)		
<b>SINAIS VITAIS</b>					
PAS	120 (110-136)	120 (100-130)	110 (110-120)	<b>&lt;0,001</b>	0
PAD	78 (70-80)	70 (60-80)	70 (60-80)	<b>0,044</b>	0
FC	70 (62-78)	70 (63-78)	68 (60-76)	0,212	0
<b>TRATAMENTO</b>					1
Tiazídicos	231 (22,6)	71 (23,2)	453 (19,9)	0,136	
Dose diária (mg/dia)	25 (25-25)	25 (25-25)	25 (25-25)	0,191	
Furosemida	449 (43,8)	194 (63,9)	1589 (69,8)	<b>&lt;0,001</b>	
Dose diária (mg/dia)	40 (40-40)	40 (40-80)	40 (40-80)	<b>&lt;0,001</b>	
IECA/BRA	832 (81,3)	250 (81,2)	1896 (83,3)	0,296	
Porcentagem dose alvo	1,0 (0,5-1,0)	0,5 (0,5-1,0)	0,5 (0,3-1,0)	0,072	
Betabloqueador	872 (84,5)	274 (88,4)	2129 (93,2)	<b>&lt;0,001</b>	
Porcentagem dose alvo	0,5 (0,3-0,5)	0,5 (0,3-0,5)	0,5 (0,3-0,5)	<b>0,022</b>	

Valores são n (%), média (ic) ou mediana (intervalo q1-q3). HAS: hipertensão arterial sistêmica. DM: diabetes *mellitus*. DLP: dislipidemia. FA: fibrilação atrial. TA: taquicardia atrial/ DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. IAM: infarto agudo do miocárdio. ATC: angioplastia. NYHA: New York Heart Association. PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. FC: frequência cardíaca. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina. BRA: bloqueador do receptor de angiotensina

CONTINUAÇÃO TABELA 3

	RRM (1032)	RRNM (310)	RRN (2286)	P VALOR	FALTANTES (%)
<b>TRATAMENTO</b>					1
Espironolactona	403 (39,4)	159 (51,6)	1493 (65,7)	<b>&lt;0,001</b>	
<i>Dose diária (mg/dia)</i>	25 (25-25)	25 (25-25)	25 (25-25)	0,058	
Hidralazina	124 (12,1)	52 (16,9)	572 (25,2)	<b>&lt;0,001</b>	
<i>Dose diária (mg/dia)</i>	100 (75-150)	75 (69-150)	75 (75-150)	0,507	
Nitrato	94 (9,2)	44 (14,3)	515 (22,6)	<b>&lt;0,001</b>	
<i>Dose diária (mg/dia)</i>	80 (40-120)	60 (40-120)	60 (40-120)	0,274	
Digoxina	141 (13,8)	68 (22,1)	612 (26,9)	<b>&lt;0,001</b>	
<i>Dose diária (mg/dia)</i>	0,12 (0,12-0,25)	0,12 (0,12-0,25)	0,12 (0,12-0,25)	0,514	
Amiodarona	113 (11,1)	48 (15,6)	464 (20,4)	<b>&lt;0,001</b>	
<i>Dose diária (mg/dia)</i>	200 (200-200)	200 (200-200)	200 (200-200)	0,092	
Ivabradina	21 (2,1)	3 (1,0)	44 (1,9)	<b>0,501</b>	
<i>Dose diária (mg/dia)</i>	10 (10-15)	5 (3,8-10)	10 (5-15)	0,33	
CDI	30 (2,91)	21 (6,77)	311 (13,6)	<b>&lt;0,001</b>	
TRC	42 (4,07)	19 (6,13)	425 (18,59)	<b>&lt;0,001</b>	

CDI: cardioversor-desfibrilador implantável. TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

### Exames laboratoriais:

As tabelas 4, 5 e 6 mostram os exames anteriores ao 1º, 2º e 3º Eco. O grupo RRM teve relação com um menor nível de ácido úrico, bilirrubina total, BNP, Creatinina e Gama GT, nas análises post hoc (tabelas 4, 5 e 6).

TABELA 4: EXAMES LABORATORIAIS COLETADOS ANTES DO 1º ECOCARDIOGRAMA

	RRM (1032)	RRNM (310)	RRN (2286)	P VALOR	FALTANTES (%)
Hemoglobina (g/dL)	13,9 (12,6-15,1)	14,2 (12,8-15,3)	14,1 (12,9-15,1)	<b>&lt;0,001</b>	14
Hematócrito (%)	42 (39-45)	42 (39-46)	42 (39-45)	<b>&lt;0,001</b>	14
Ureia (mg/dL)	41 (32-53)	41 (32-55)	42 (33-53)	<b>0.018</b>	29
Creatinina (mg/dL)	1,07 (0,9-1,3)	1,07 (0,9-1,3)	1,10 (0,9-1,3)	<b>0,001</b>	15
Sódio (mg/dL)	140 (138-141)	140 (138-141)	140 (138-141)	0.926	18
Potássio (mg/dL)	4,4 (4,1-4,7)	4,4 (4,0-4,8)	4,4 (4,1-4,8)	<b>0.035</b>	17

BNP (pg/mL)	333 (125-825)	264 (75-629)	327 (122-706)	0,429	81
HDL (mg/dL)	41 (33-49)	40 (35-52)	40 (33-49)	0,307	56
LDL (mg/dL)	104 (83-130)	113 (83-133)	103 (80-127)	0,155	57
Magnésio (mg/dL)	1,7 (1,6-1,9)	1,8 (1,6-1,9)	1,7 (1,6-1,9)	0,425	74
TGO (U/L)	24 (20-33)	24 (19-36)	25 (20-33)	0,834	57
TGP (U/L)	40 (33-50)	39 (33-48)	40 (34-51)	0,27	64
Fosfatase Alcalina (U/L)	86 (71-120)	92 (80-115)	88 (73-126)	0,707	89
Gama GT (U/L)	66 (36-135)	80 (43-127)	73 (44-165)	0,261	87
Bilirrubina Total (mg/dL)	0,68 (0,46-1,09)	0,67 (0,5-0,9)	0,71 (0,48-1,1)	0,612	86
Ácido úrico (mg/dL)	5,7 (4,7-7,0)	6,1 (5,1-7,2)	6,0 (5,1-7,3)	<b>0,006</b>	76
Ferritina (ng/mL)	147 (61-342)	167 (62-417)	152 (69-313)	0,787	67
PCR (mg/dL)	12,3 (3,8-43,9)	8,6 (3,8-25,2)	8,6 (2,9-23,5)	0,189	41

BNP: B-type natriuretic peptide; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase pirúvica. PCR: proteína C reativa.

**TABELA 5: EXAMES LABORATORIAIS COLETADOS ANTES DO 2º ECOCARDIOGRAMA**

	RRM (1032)	RRNM (310)	RRN (2286)	P Valor	Faltantes (%)
Hemoglobina (g/dL)	13,7 (12,3-14,9)	13,8 (12,4-14,9)	13,9 (12,6-14,9)	0,084	3
Hematócrito (%)	42 (38-45)	41 (38-45)	42 (39-45)	<b>0,001</b>	3
Ureia (mg/dL)	41 (33-55)	43 (34-58)	44 (35-57)	<b>&lt;0,001</b>	4
Creatinina (mg/dL)	1,10 (0,9-1,3)	1,12 (0,9-1,4)	1,15 (0,9-1,4)	<b>0,018</b>	3
Sódio (mg/dL)	140 (138-141)	140 (138-141)	140 (138-141)	0,073	3
Potássio (mg/dL)	4,4 (4,1-4,7)	4,5 (4,2-4,8)	4,5 (4,2-4,8)	0,16	3
BNP (pg/mL)	113 (39-314)	106 (39-292)	275 (110-621)	<b>&lt;0,001</b>	48
HDL (mg/dL)	41 (34-50)	43 (35-51)	41 (34-50)	0,261	16
LDL (mg/dL)	97 (75-124)	95 (75-119)	97 (76-121)	<b>0,01</b>	17
Magnésio (mg/dL)	1,7 (1,6-1,9)	1,7 (1,6-1,9)	1,7 (1,6-1,9)	0,455	46
TGO (U/L)	23 (18-30)	24 (19-32)	24 (20-31)	<b>0,001</b>	19
TGP (U/L)	38 (32-48)	39 (34-49)	40 (34-49)	<b>0,009</b>	33
Fosfatase Alcalina (U/L)	87 (70-115)	88 (77-117)	92 (72-123)	0,347	72
Gama GT (U/L)	64 (38-128)	68 (44-115)	77 (44-161)	<b>0,016</b>	71
Bilirrubina Total (mg/dL)	0,64 (0,5-0,9)	0,64 (0,5-0,9)	0,68 (0,5-1,0)	<b>&lt;0,001</b>	69
Ácido úrico (mg/dL)	5,8 (4,7-7,0)	5,9 (4,8-7,3)	6,1 (5,1-7,4)	<b>&lt;0,001</b>	44
Ferritina (ng/mL)	147(61-289)	162 (62-352)	155 (69-317)	0,748	67
PCR (mg/dL)	12,4 (3,2-44,2)	10,0 (2,8-23,6)	9,6 (2,9-25,3)	0,471	41

BNP: B-type natriuretic peptide; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase pirúvica. PCR: proteína C reativa.

**TABELA 6: EXAMES LABORATORIAIS COLETADOS ANTES DO 3º ECOCARDIOGRAMA**

	<b>RRM (1032)</b>	<b>RRNM (310)</b>	<b>RRN (2286)</b>	<b>P Valor</b>	<b>Faltantes (%)</b>
Hemoglobina (g/dL)	13,7 (12,2-14,9)	13,6 (12,3-14,8)	13,6 (12,3-14,8)	<b>0,023</b>	2
Hematócrito (%)	41 (37-45)	41 (38-45)	41 (38-45)	<b>0,031</b>	2
Ureia (mg/dL)	42 (33-56)	46 (34-61)	46 (36-64)	<b>0,002</b>	2
Creatinina (mg/dL)	1,11 (0,9-1,4)	1,14 (0,9-1,5)	1,21 (1,0-1,5)	<b>&lt;0,001</b>	2
Sódio (mg/dL)	140 (138-142)	140 (138-142)	139 (137-141)	<b>0,014</b>	2
Potássio (mg/dL)	4,4 (4,1-4,7)	4,4 (4,1-4,8)	4,5 (4,1-4,8)	<b>0,04</b>	2
BNP (pg/mL)	95 (33-254)	185 (61-543)	294 (115-751)	<b>&lt;0,001</b>	32
HDL (mg/dL)	43 (36-52)	44 (36-53)	41 (34-50)	<b>0,001</b>	7
LDL (mg/dL)	92 (70-120)	91 (72-115)	91 (72-117)	<b>0,019</b>	8
Magnésio (mg/dL)	1,7 (1,6-1,9)	1,7 (1,6-1,9)	1,8 (1,6-2,0)	<b>0,02</b>	31
TGO (U/L)	23 (19-29)	24 (20-31)	24 (20-32)	<b>&lt;0,001</b>	9
TGP (U/L)	39 (33-48)	40 (34-52)	40 (34-49)	<b>0,041</b>	26
Fosfatase Alcalina (U/L)	90 (72-118)	88 (76-117)	95 (74-128)	0,104	61
Gama GT (U/L)	59 (38-115)	71 (44-132)	87 (47-190)	<b>&lt;0,001</b>	59
Bilirrubina Total (mg/dL)	0,61 (0,5-0,9)	0,65 (0,5-1,0)	0,70 (0,5-1,1)	<b>&lt;0,001</b>	56
Ácido úrico (mg/dL)	5,8 (4,7-7,0)	5,9 (4,9-7,2)	6,3 (5,1-7,7)	<b>&lt;0,001</b>	23
Ferritina (ng/mL)	147 (61-289)	163 (63-378)	156 (69-320)	0,616	67
PCR (mg/dL)	312,3 (3,2-43,8)	10,3 (3,9-27,8)	9,4 (3,0-24,1)	0,742	41

BNP: *B-type natriuretic peptide*; HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase pirúvica. PCR: proteína C reativa.

## 4.2 Características ecocardiográficas dos grupos RRM, RRN e RRNM

### ***Primeiro Ecocardiograma***

No primeiro Eco, o grupo RRN apresentou diferenças em relação aos outros grupos, com menor FE, maiores DDVE, DSVE e AE, além de diferença no diâmetro septal e de PP. Já o grupo RRM, em relação ao RRN, apresentou menor PSAP, maior porcentagem de disfunção diastólica grau 1 e menor de grau 3, além de menor insuficiência mitral moderada e importante (Tabela 7).

TABELA 7: PRIMEIRO ECOCARDIOGRAMA DOS GRUPOS REMODELAMENTO REVERSO MANTIDO (RRM), NÃO MANTIDO (RRNM) E NEGATIVO (RRN).

	RRM (1032)	RRNM (310)	RRN (2286)	P Valor	Faltantes (%)
<b>FE (%)</b>	33 (30-36)	33 (30-36)	29 (24-32)	<b>&lt;0,001</b>	0
<b>DDVE (mm)</b>	60 (54-64)	60 (56-65)	65 (60-70)	<b>&lt;0,001</b>	0
<b>DSVE (mm)</b>	49 (44-54)	50 (46-55)	56 (50-61)	<b>&lt;0,001</b>	6
<b>AE (mm)</b>	44 (40-49)	44 (41-49)	45 (41-50)	<b>&lt;0,001</b>	1
<b>SEPTO (mm)</b>	10 (9-11)	9 (8-10)	9 (8-10)	<b>&lt;0,001</b>	0
<b>PP (mm)</b>	9 (8-10)	9 (8-10)	9 (8-10)	<b>0,01</b>	0
<b>PSAP (mmHg)</b>	39 (32-46)	38 (31-48)	41 (33-51)	<b>0,002</b>	52
<b>DISF. DIASTÓLICA</b>				<b>&lt;0,001</b>	39
0	53 (9,78)	20 (10,53)	112 (7,63)		
1	324 (59,78)	111 (58,42)	742 (50,54)		
2	97 (17,9)	34 (17,89)	308 (20,98)		
3	68 (12,54)	25 (13,16)	306 (20,84)		
<b>DISF. DE VD</b>				0,123	1
<i>AUSENTE</i>	700 (68,43)	217 (70,92)	1534 (68)		
<i>LEVE</i>	163 (15,93)	45 (14,71)	306 (13,56)		
<i>MODERADA</i>	110 (10,75)	29 (9,48)	259 (11,48)		
<i>IMPORTANTE</i>	50 (4,89)	15 (4,9)	157 (6,96)		
<b>INS. MITRAL</b>				<b>&lt;0,001</b>	11
<i>LEVE</i>	632 (71,98)	192 (71,91)	1312 (63,14)		
<i>MODERADA</i>	166 (18,91)	50 (18,73)	475 (22,86)		
<i>IMPORTANTE</i>	80 (9,11)	25 (9,36)	291 (14)		
<b>INS. TRICÚSPIDE</b>				0,977	28
<i>LEVE</i>	670 (89,22)	194 (81,84)	1492 (81,09)		
<i>MODERADA</i>	54 (7,19)	25 (11,06)	228 (12,39)		
<i>IMPORTANTE</i>	27 (3,6)	7 (3,1)	120 (6,52)		

Valores são n (%), média (IC) ou mediana (intervalo q1-q3). Variáveis em negrito apresentam diferenças significativas. FE fração de ejeção; DDVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo. AE: átrio esquerdo. PP: parede posterior. PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar. Disf.: disfunção. Ins: insuficiência.

### Segundo Ecocardiograma:

No 2º Eco, os grupos apresentaram diferenças significativas entre si na FE, DDVE, AE, septo, disfunção diastólica grau III, disfunção de VD e insuficiência mitral. Já o grupo RRN apresentou diferenças entre os demais grupos no DSVE, PP e PSAP e diferença em relação ao RRM na insuficiência tricúspide (Tabela 8).

**TABELA 8: SEGUNDO ECOCARDIOGRAMA DOS GRUPOS REMODELAMENTO REVERSO MANTIDO, NÃO MANTIDO (RRNM) E NEGATIVO (RRN)**

	<b>RRM (1032)</b>	<b>RRNM (310)</b>	<b>RRN (2286)</b>	<b>P VALOR</b>	<b>FALTANTES (%)</b>
<b>FE (%)</b>	47 (42-55)	42 (40-46)	29 (25-32)	<b>&lt;0,001</b>	0
<b>DDVE (mm)</b>	54 (51-59)	58 (55-62)	66 (61-72)	<b>&lt;0,001</b>	1
<b>DSVE (mm)</b>	40 (36-45)	45 (41-48)	56 (50-62)	<b>&lt;0,001</b>	3
<b>AE (mm)</b>	42 (38-47)	43 (40-48)	46 (42-51)	<b>&lt;0,001</b>	1
<b>SEPTO (mm)</b>	10 (9-11)	10 (9-11)	9 (8-10)	<b>&lt;0,001</b>	1
<b>PP (mm)</b>	9 (8-10)	9 (8-10)	9 (8-10)	<b>0,003</b>	1
<b>PSAP (mmHg)</b>	33 (27-39)	35 (30-41)	40 (32-50)	<b>&lt;0,001</b>	51
<b>DISF. DIASTÓLICA</b>				<b>&lt;0,001</b>	38
0	169 (24,28)	30 (14,63)	88 (6,47)		
1	466 (66,95)	148 (72,2)	760 (55,84)		
2	55 (7,9)	24 (11,71)	291 (21,38)		
3	6 (0,86)	3 (1,46)	222 (16,31)		
<b>DISF. DE VD</b>				<b>&lt;0,001</b>	1
<i>AUSENTE</i>	953 (92,79)	282 (91,56)	1539 (67,98)		
<i>LEVE</i>	55 (5,36)	18 (5,84)	375 (16,56)		
<i>MODERADA</i>	16 (1,56)	7 (2,27)	242 (10,69)		
<i>IMPORTANTE</i>	3 (0,29)	1 (0,32)	108 (4,77)		
<b>INS. MITRAL</b>				<b>&lt;0,001</b>	11
<i>LEVE</i>	705 (82,84)	222 (83,77)	1229 (58,47)		
<i>MODERADA</i>	113 (13,28)	31 (11,7)	553 (26,31)		
<i>IMPORTANTE</i>	33 (3,88)	12 (4,53)	320 (15,22)		
<b>INS. TRICÚSPIDE</b>				<b>&lt;0,001</b>	22
<i>LEVE</i>	707 (85,08)	180 (69,23)	1449 (74,00)		
<i>MODERADA</i>	84 (10,11)	50 (19,23)	323 (16,5)		
<i>IMPORTANTE</i>	40 (4,81)	30 (11,54)	186 (9,5)		

Valores são n (%), média (IC) ou mediana (intervalo q1-q3). Variáveis em negrito apresentam diferenças significativas. FE: fração de ejeção; DDVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo. AE: átrio esquerdo. PP: parede posterior. PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar. Disf.: disfunção. Ins: insuficiência.

### **Terceiro Ecocardiograma:**

O 3º Eco mostrou diferença entre os 3 grupos na FE, DDVE, DSVE, septo, disfunção diastólica grau 3 e insuficiência tricúspide. O grupo RRM apresentou diferenças entre o RRN na PP, disfunção diastólica ausente, grau 1 e 2, disfunção de VD e insuficiência mitral (Tabela 9).

TABELA 9: TERCEIRO ECOCARDIOGRAMA DOS GRUPOS REMODELAMENTO REVERSO MANTIDO, NÃO MANTIDO (RRNM) E NEGATIVO (RRN)

	<b>RRM (1032)</b>	<b>RRNM (310)</b>	<b>RRN (2286)</b>	<b>P VALOR</b>	<b>FALTANTES (%)</b>
<b>FE (%)</b>	50 (45-58)	35 (30-36)	28 (24-32)	<b>&lt;0,001</b>	0
<b>DDVE (mm)</b>	54 (50-59)	61 (57-66)	67 (61-73)	<b>&lt;0,001</b>	0
<b>DSVE (mm)</b>	39 (35-45)	50 (46-56)	57 (51-63)	<b>&lt;0,001</b>	2
<b>AE (mm)</b>	43 (39-48)	47 (43-53)	48 (43-53)	<b>&lt;0,001</b>	0
<b>SEPTO (mm)</b>	10 (9-11)	9 (8-10)	9 (8-10)	<b>&lt;0,001</b>	0
<b>PP (mm)</b>	9 (8-10)	9 (8-10)	9 (8-10)	<b>0,011</b>	0
<b>PSAP (mmHg)</b>	32 (26-40)	39 (30-52)	40 (32-52)	<b>&lt;0,001</b>	43
<b>DISF. DIASTÓLICA</b>				<b>&lt;0,001</b>	48
0	138 (21,9)	12 (9,16)	51 (4,6)		
1	434 (68,89)	83 (63,36)	622 (56,09)		
2	52 (8,25)	31 (23,66)	277 (24,98)		
3	6 (0,95)	5 (3,82)	159 (14,34)		
<b>DISF. DE VD</b>				<b>&lt;0,001</b>	1
<i>AUSENTE</i>	975 (94,94)	231 (74,76)	1515 (66,89)		
<i>LEVE</i>	37 (3,6)	42 (13,59)	393 (17,35)		
<i>MODERADA</i>	11 (1,07)	27 (8,74)	262 (11,57)		
<i>IMPORTANTE</i>	4 (0,39)	9 (2,91)	95 (4,19)		
<b>INS. MITRAL</b>				<b>&lt;0,001</b>	9
<i>LEVE</i>	695 (79,61)	153 (54,45)	1098 (51)		
<i>MODERADA</i>	136 (15,58)	78 (27,76)	586 (27,22)		
<i>IMPORTANTE</i>	42 (4,81)	50 (17,79)	469 (21,78)		
<b>INS. TRICÚSPIDE</b>				<b>&lt;0,001</b>	16
<i>LEVE</i>	707 (85,08)	180 (69,23)	1449 (74,0)		
<i>MODERADA</i>	84 (10,11)	50 (19,23)	323 (16,5)		
<i>IMPORTANTE</i>	40 (4,81)	30 (11,54)	186 (9,5)		

Valores são n (%), média (IC) ou mediana (intervalo q1-q3). Variáveis em negrito apresentam diferenças significativas. FE: fração de ejeção; DDVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo. AE: átrio esquerdo. PP: parede posterior. PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar. Disf.: disfunção. Ins.: insuficiência.

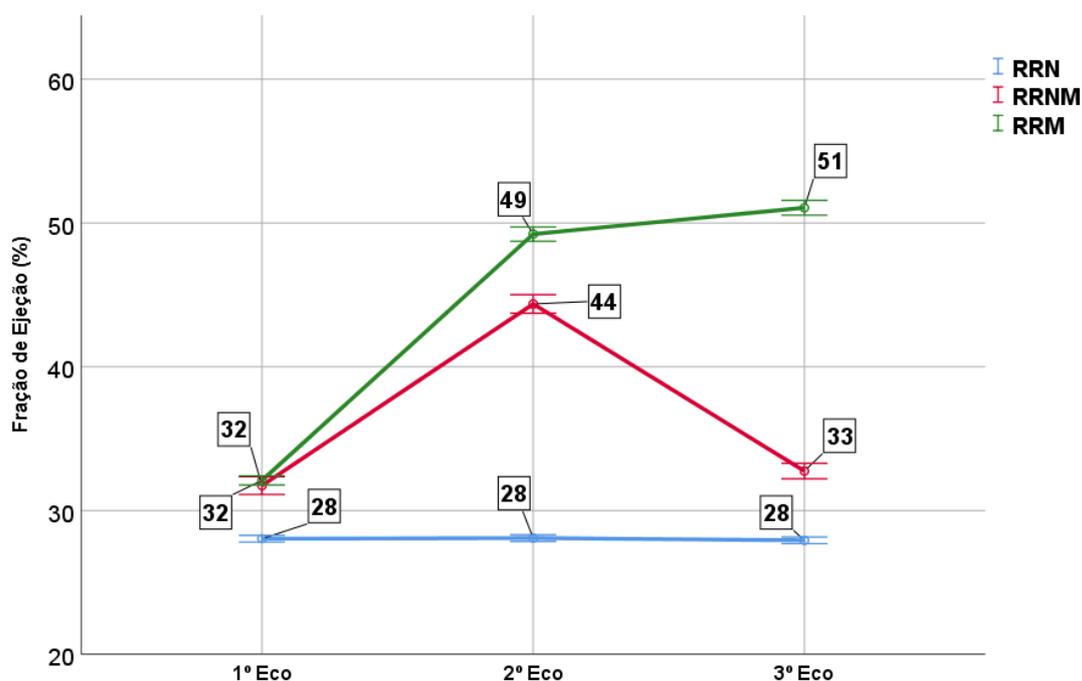
O tempo médio entre o 1º e 2º Eco foi de aproximadamente 2 anos, sem diferença entre os grupos. Já o tempo entre o 2º e 3º Eco foi maior no grupo RRNM. A diferença entre 1ª- 2ª e 2ª-3ª FE foi estatisticamente diferente entre todos os grupos, sendo o ganho maior no RRM. A diferença entre 1º-2º e 2º-3º

DDVE, assim como 1-2<sup>o</sup> e 2<sup>o</sup>-3<sup>o</sup> DSVE foi diferente entre todos os grupos, tendo as maiores reduções no grupo RRM. O grupo RRN apresentou aumento do diâmetro do AE entre a 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> medida. Já a diferença entre a 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> medida do AE foi diferente entre todos os grupos, havendo um aumento de diâmetro no RRNM. A diferença entre a 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> medida da PSAP foi estatisticamente diferente entre o grupo RRM e RRN, com acentuada redução no primeiro grupo. A diferença entre a 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> medida da PSAP foi estatisticamente diferente entre o grupo RRNM e os demais, com acentuado aumento neste (Tabela 10). A figura 4 descreve a trajetória da FE nos momentos dos 3 Eco nos diferentes grupos.

**TABELA 10: DIFERENÇA ENTRE PARÂMETROS DOS ECOCARDIOGRAMAS**

	RRM (1032)	RRNM (310)	RRN (2286)	P VALOR
<b>Tempo entre eco (anos)</b>				
2 <sup>o</sup> -1 <sup>o</sup>	2,1 (1,1 – 3,5)	2,1 (1,1 – 3,5)	2,0 (1,1 – 3,3)	0,478
3 <sup>o</sup> -2 <sup>o</sup>	2,3 (1,2 – 3,8)	2,7 (1,1 – 4,5)	2,0 (1,1 – 3,4)	<0,001
<b>Diferença entre FE (%)</b>				
2 <sup>o</sup> -1 <sup>o</sup>	15 (10 – 24)	10 (5 – 18)	0 (-3 – 3)	<0,001
3 <sup>o</sup> -2 <sup>o</sup>	1 (-1 – 5)	-10 (-16 – -5)	0 (-3 – 3)	<0,001
<b>Diferença entre DDVE (mm)</b>				
2 <sup>o</sup> -1 <sup>o</sup>	-4 (-9 – 0)	-1 (-5 – 2)	1 (-2 – 4)	<0,001
3 <sup>o</sup> -2 <sup>o</sup>	0 (-3 – 2)	2 (-1 – 6)	1 (-2 – 4)	<0,001
<b>Diferença entre DSVE (mm)</b>				
2 <sup>o</sup> -1 <sup>o</sup>	-8 (-14 – -1)	-5 (-10 – -1)	1 (-3 – 4)	<0,001
3 <sup>o</sup> -2 <sup>o</sup>	0 (-4 – 3)	6 (1 – 10)	1 (-2 – 4)	<0,001
<b>Diferença entre AE (mm)</b>				
2 <sup>o</sup> -1 <sup>o</sup>	-1 (-4 – 2)	0 (-3 – 3)	1 (-2 – 4)	0,01
3 <sup>o</sup> -2 <sup>o</sup>	1 (-1 – 3)	3 (0 – 7)	1 (-1 – 5)	<0,001
<b>Diferença entre PSAP (mmHg)</b>				
2 <sup>o</sup> -1 <sup>o</sup>	-5 (-13 – 2)	-1,5 (-11 – 7)	-1 (-10 – 8)	<0,001
3 <sup>o</sup> -2 <sup>o</sup>	0 (-6 – 7)	4 (-3 – 14)	0 (-7 – 9)	<0,001

Eco: ecocardiograma. FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo. DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo. AE: átrio esquerdo. PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar. Valores são mediana (intervalo interquartil).

**FIGURA 4:** Trajetória da Fração de ejeção ao longo dos 3 Ecocardiogramas

Eixo x: ecocardiogramas realizados. Eixo y: fração de ejeção. Valores são média. Barras: Intervalo de confiança de 95%. Eco: Ecocardiograma. RRN: remodelamento reverso negativo. RRNM: remodelamento reverso não mantido. RRM: remodelamento reverso mantido.

### 4.3 Regressão logística univariada

Foi realizada uma análise de regressão logística univariada, incorporando todas as variáveis disponíveis, entre os grupos RRNM e RRM, tendo como desfecho a manutenção do RR. Dentre as variáveis ecocardiográficas significativas no 1ºEco foram a DDVE (OR:0,98; IC:0,96-0,99;  $p=0,007$ ), DSVE (OR:0,98; IC:0,96-0,99;  $p=0,013$ ), Septo (OR:1,09; IC:1,01-1,18;  $p=0,020$ ), PP (OR:1,09; IC:1,01-1,19;  $p=0,041$ ), no 2ºEco foram a FE (OR:1,1; IC:1,08-1,13;  $p<0,001$ ), DDVE (OR: 0,91; IC: 0,89-0,93;  $p<0,001$ ), DSVE (OR: 0,89; IC: 0,87-0,91;  $p<0,001$ ), Diâmetro do AE (OR: 0,98; IC: 0,96-0,99;  $p=0,03$ ), Septo (OR: 1,11; IC:1,03-1,20;  $p=0,004$ ) e Disfunção Diastólica grau 1 (OR:0,55 ; IC: 0,36-0,85;  $p=0,008$ ) e grau 2 (OR: 0,4; IC: 0,21-0,75;  $p=0,004$ ). Dentre as características clínicas, resultaram significativas etiologia isquêmica (OR: 0,65; IC: 0,5-0,86;  $p=0,002$ ), doença de Chagas (OR: 0,52; IC:0,34-0,78;  $p=0,002$ ), taquicardiomiopatia (OR: 3,08; IC: 1,09-8,7;  $p=0,03$ ), presença de IAM prévio (OR: 0,71; IC: 0,51-0,98;  $p=0,03$ ), Revascularização miocárdica (OR: 0,68; IC: 0,46-0,99;  $p=0,044$ ), ausência de comorbidades (OR: 2,03; IC: 0,46-0,99;

p=0,025), presença de CDI (OR: 0,41; IC: 0,23-0,73; p=0,002), NYHA classe III (OR: 0,48; IC: 0,25-0,92; p=0,028), PAS (OR: 1,007; IC: 1,003-1,01; p=0,001) e PAD (OR: 1,01; IC: 1,002-1,017; p=0,008). Quanto à terapêutica empregada, mostraram-se significativos o uso de furosemida (OR: 2,17; IC: 1,6-2,8; p<0,001), dose de furosemida (até 40mg) (OR: 2,24; IC: 1,60-3,14; p<0,001), uso de betabloqueador (OR: 2,5; IC: 1,7-3,7; p<0,001), uso de espirolactona (OR: 1,6; IC: 1,25-2,1; p<0,001), uso de hidralazina (OR: 1,5; IC: 1,05-2,1; p=0,03), uso de isossorbida (OR: 1,65; IC: 1,12-2,42; p=0,01), uso de digoxina (OR: 1,75; IC: 1,27-2,42; p=0,001) e uso de amiodarona (OR: 1,5; IC: 1,03-2,14; p=0,03) (Tabela 11). Excluímos CDI da análise, já que na prática do sistema público de saúde, não é realizada a profilaxia primária, porém somente a profilaxia secundária, representando um grupo de pacientes que já sofreram uma arritmia maligna. Essa característica é típica da nossa população, não podendo ser aplicada em outros centros, onde o CDI pode ser usado como profilaxia primária.

**TABELA 11. ANÁLISE UNIVARIADA ENTRE GRUPOS RRM E RRNM, CONSIDERANDO O REMODELAMENTO REVERSO MANTIDO COMO DESFECHO**

Variáveis Ecocardiográficas (1ºEco)		Odds Ratio	Intervalo de confiança (95%)	P-valor
FE (em %)		1,01	0,99 – 1,04	0,295
DDVE (em mm)		0,98	0,96 – 0,99	<b>0,007</b>
DSVE (em mm)		0,98	0,96 – 0,99	<b>0,013</b>
Diâmetro AE (em mm)		0,99	0,98 – 1,01	0,426
Septo (em mm)		1,09	1,01 – 1,18	<b>0,020</b>
PP (em mm)		1,09	1,01 – 1,19	<b>0,041</b>
PSAP (em mmHg)		1,00	0,99 – 1,02	0,733
Disfunção Diastólica	<b>1</b>	0,76	0,27 – 2,15	0,601
	<b>2</b>	0,83	0,33 – 2,12	0,703
	<b>3</b>	0,81	0,30 – 2,19	0,685
Disfunção do Ventrículo Direito	<b>1</b>	0,97	0,53 – 1,76	0,914
	<b>2</b>	1,09	0,56 – 2,11	0,087
	<b>3</b>	1,14	0,56 – 2,30	0,720
Insuficiência Mitral	<b>1</b>			0,991
	<b>2</b>	1,03	0,64 – 1,66	0,908
	<b>3</b>	1,04	0,59 – 1,79	0,895
Insuficiência Tricúspide	<b>1</b>			0,986
	<b>2</b>	0,95	0,51 – 1,76	0,878
	<b>3</b>	0,97	0,47 – 2,00	0,936

FE: Fração de Ejeção. DDVE: Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo. DSVE: Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo. AE: átrio esquerdo. PSAP: Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar. PP: Parede Posterior.

Continuação Tabela 11

Variáveis Ecocardiográficas (2ºEco)		Odds Ratio	Intervalo de confiança (95%)	P-valor
FE (em %)		1,1	1,08 - 1,13	< 0,001
DDVE (em mm)		0,91	0,89 - 0,93	< 0,001
DSVE (em mm)		0,89	0,87 - 0,91	< 0,001
Diâmetro ÁE (em mm)		0,98	0,96 - 0,99	0,033
Septo (em mm)		1,11	1,03 - 1,20	0,004
PP (em mm)		1,06	0,97 - 1,16	0,17
PSAP (em mmHg)		0,98	0,97 - 1,01	0,128
Disfunção Diastólica	1	0,55	0,36 - 0,85	0,008
	2	0,40	0,21 - 0,75	0,004
	3	0,35	0,08 - 1,50	0,158
Disfunção do Ventrículo Direito	1	0,90	0,52 - 1,56	0,72
	2	0,67	0,27 - 1,66	0,4
	3	0,88	0,09 - 8,50	0,9
Insuficiência Mitral	1			0,41
	2	2,43	0,39 - 15,2	0,34
	3	1,83	0,27 - 12,4	0,53
Insuficiência Tricúspide	1			0,86
	2	0,72	0,13 - 3,8	0,7
	3	1,28	0,21 - 7,8	0,78
<b>Variáveis laboratoriais</b>				
Hemoglobina (em g/dL)		0,95	0,89 - 1,02	0,2
Hematócrito (em %)		0,99	0,97 - 1,01	0,58
HDL (em mg/dL)		0,99	0,98 - 1,007	0,33
LDL (em mg/dL)		0,998	0,993 - 1,004	0,59
Ureia (em mg/dL)		0,995	0,98 - 1,001	0,1
Creatinina (em mg/dL)		0,98	0,86 - 1,12	0,75
Sódio (em mEq/L)		0,998	0,95 - 1,05	0,96
Potássio (em mEq/L)		0,97	0,74 - 1,2	0,8
BNP (em pg/mL)		1,00	0,99 - 1,0005	0,5
TGO (em U/L)		1,001	0,99 - 1,005	0,6
TGP (em U/L)		1,002	0,99 - 1,01	0,6
Magnésio (em mEq/L)		0,68	0,28 - 1,6	0,38
Bilirrubina (em mg/dL)		1,45	0,73 - 2,8	0,29
Ácido Úrico (em mEq/L)		0,92	0,8 - 1,06	0,26
Gama GT (em U/L)		0,999	0,997 - 1,001	0,7
Fosfatase Alcalina (em U/L)		0,999	0,992 - 1,006	0,84

FE: Fração de Ejeção. DDVE: Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo. DSVE: Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo. AE: átrio esquerdo. PSAP: Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar. PP: Parede Posterior. BNP: B-type natriuretic peptide; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase pirúvica.

CONTINUAÇÃO TABELA 11

Holter		Odds Ratio	Intervalo de confiança (95%)	P-valor
EEVV (em %)		0,17	0,01 - 2,6	0,2
Etiologia		Odds Ratio	Intervalo de confiança (95%)	P-valor
Etiologia Isquêmica		0,65	0,5 - 0,86	<b>0,002</b>
Etiologia Não-Isquêmica	Hipertensiva	1,23	0,85 - 1,77	0,26
	Doença de Chagas	0,52	0,34 - 0,78	<b>0,002</b>
Etiologia Não-Isquêmica	Valvar	1,41	0,98 - 2,01	0,06
	Alcoólica	1,1	0,52 - 2,3	0,8
	Taquicardiomiopatia	3,08	1,09 - 8,7	<b>0,03</b>
	Idiopática	0,91	0,65 - 1,25	0,57
	Outras	1,67	0,89 - 3,13	0,11
Comorbidades		Odds Ratio	Intervalo de confiança (95%)	P-valor
Idade (em anos)		0,99	0,98 - 1,006	0,59
Sexo		1,17	0,90 - 1,53	0,22
HAS		0,90	0,69 - 1,18	0,46
DM		0,82	0,62 - 1,07	0,15
Dislipidemia		1,02	0,8 - 1,3	0,9
FA/ Flutter Atrial		0,88	0,67 - 1,15	0,36
Consumo de álcool		0,74	0,48 - 1,13	0,17
Tabagismo		0,78	0,6 - 1,04	0,08
DPOC/ Asma		0,68	0,44 - 1,06	0,09
Hipotireoidismo		0,85	0,59 - 1,22	0,38
IAM prévio		0,71	0,51 - 0,98	<b>0,03</b>
Angioplastia		0,77	0,54 - 1,1	0,16
Revascularização antes do 2ºEco		0,786	0,42 - 1,47	0,453
Troca valvar antes do 2ºEco		0,507	0,23 - 1,13	0,099
Marca-passo		0,8	0,54 - 1,2	0,3
TRC antes do 2ºECO		1,00	0,399 - 2,52	0,998
Sem comorbidades		2,03	1,1 - 3,8	<b>0,025</b>
NYHA	I-II	2,36	1,7 - 3,3	<b>&lt;0,001</b>
	III-IV	0,42	0,3 - 0,6	<b>&lt;0,001</b>
PAS (em mmHg)		1,007	1,003 - 1,01	<b>0,001</b>
PAD (em mmHg)		1,01	1,002 - 1,017	<b>0,008</b>
FC (em bpm)		0,997	0,99 - 1,004	0,5

EEVV: Extrassístoles ventriculares. HAS: hipertensão arterial sistêmica. DM: diabetes mellitus. FA: fibrilação atrial. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. IAM: infarto agudo do miocárdio. Eco: ecocardiograma. TRC: terapia de ressincronização cardíaca. NYHA: New York Heart Association. PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. FC: frequência cardíaca.

CONTINUAÇÃO TABELA 11

Medicações	Odds Ratio	Intervalo de confiança (95%)	p-valor
Tiazídicos	1,03	0,76 - 1,4	0,8
Furosemida	0,46	0,3 – 0,6	<b>&lt; 0,001</b>
Dose Furosemida (até 40mg)	2,24	1,60 – 3,14	<b>&lt;0,001</b>
IECA/BRA	0,98	0,71 - 1,3	0,95
IECA/BRA (% dose alvo)	1,23	0,81 - 1,85	0,32
Betabloqueador	0,72	0,5 – 1,1	0,09
Betabloqueador (% dose alvo)	1,0	0,99 - 1,01	0,25
Espironolactona	0,61	0,47-0,79	<b>&lt; 0,001</b>
Hidralazina	0,67	0,47-0,96	<b>0,03</b>
Isossorbida	0,61	0,41-0,89	<b>0,01</b>
Digoxina	0,56	0,41-0,78	<b>0,001</b>
Ivabradina	0,47	0,14 - 1,6	0,22
Amiodarona	0,67	0,47-0,97	<b>0,03</b>

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina. BRA: bloqueador do receptor de angiotensina.

Variáveis com p-valor <0,05 foram então selecionadas para inclusão no modelo de regressão logística multivariada. O modelo de regressão logística multivariada foi construído usando a abordagem “*Stepwise*”. As variáveis contempladas pelo modelo foram 2ªFEVE (OR: 1,06; IC: 1,03-1,90; p<0,001), 2º DSVE (OR: 0,93; IC: 0,90-0,96; p<0,001), 2º Septo (OR:1,12; IC:1,03-1,23; p=0,012), PAS (OR: 1,01; IC: 1,00-1,02; p=0,014), NYHA I-II (OR:1,86; IC:1,27-2,74; p=0,001) e não uso de Furosemida (OR: 1,87; IC: 1,27-2,74; p<0,001). A curva ROC baseada no modelo de regressão logística multivariada está retratada abaixo, mostrando uma área sob a curva de 0,745 (Figura 5). O modelo proposto apresenta sensibilidade de 64,2%, especificidade de 75,8%, valor preditivo positivo de 89,9%, valor preditivo negativo de 38,7% e uma acurácia de 66,9% em prever o desfecho de remodelamento reverso mantido. O melhor ponto de corte seria uma probabilidade de 0,778, onde atingimos uma Sensibilidade de 64,19% com Especificidade de 75,8%.

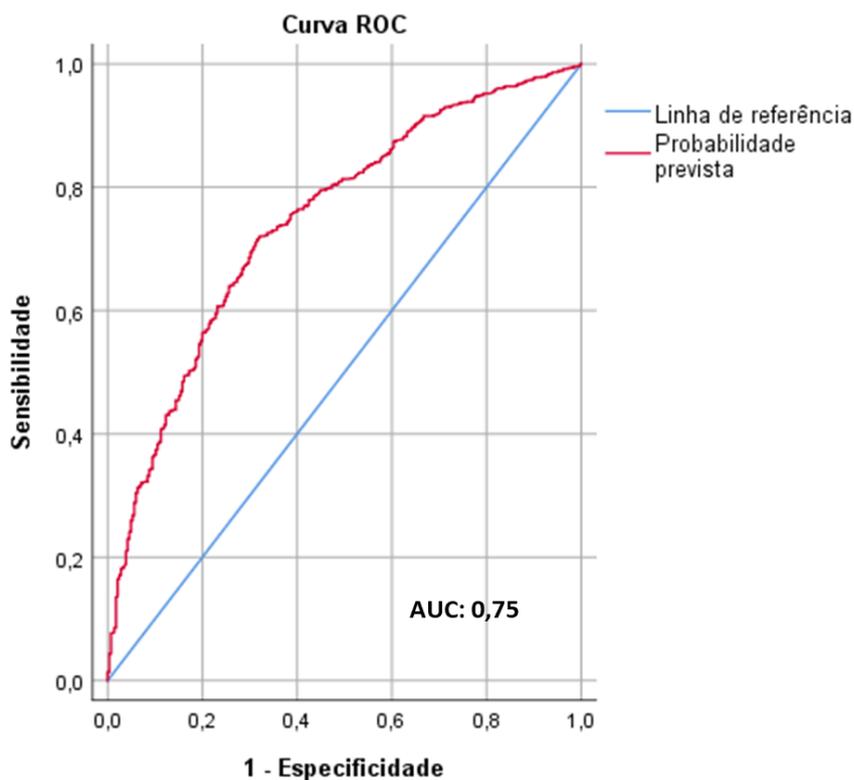
Tabela 12. Análise multivariada considerando o remodelamento reverso mantido como desfecho (Modelo Stepwise, considerando  $p < 0.05$ )

	Coef. (B)	Wald	Odds Ratio	IC (95%)	p-valor
FE 2ºEco (%)	0,057	16,92	1,06	1,03 - 1,90	< 0,001
2 <sup>nd</sup> DSVE (mm)	-0,074	25,59	0,93	0,90 - 0,96	<0,001
2º Septo (mm)	0,097	4,28	1,12	1,03 - 1,23	<b>0,012</b>
PAS (mmHg)	0,010	6,02	1,01	1,00 - 1,02	<b>0,014</b>
NYHA I-II	0,575	8,10	1,86	1,27 – 2,74	<b>0,001</b>
Não uso de Furosemida	0,568	13,00	1,87	1,29 – 2,40	<0,001

FE: fração de ejeção. Eco: ecocardiograma DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo. PAS: pressão arterial sistólica.

NYHA: New York Heart Association. IC: intervalo de confiança

FIGURA 5: Curva ROC do modelo de regressão logística multivariado



#### 4.4 Equação de predição do Remodelamento Reverso Mantido

Com bases nos valores dos coeficientes é possível propor uma fórmula para o modelo, ficando assim descrito:

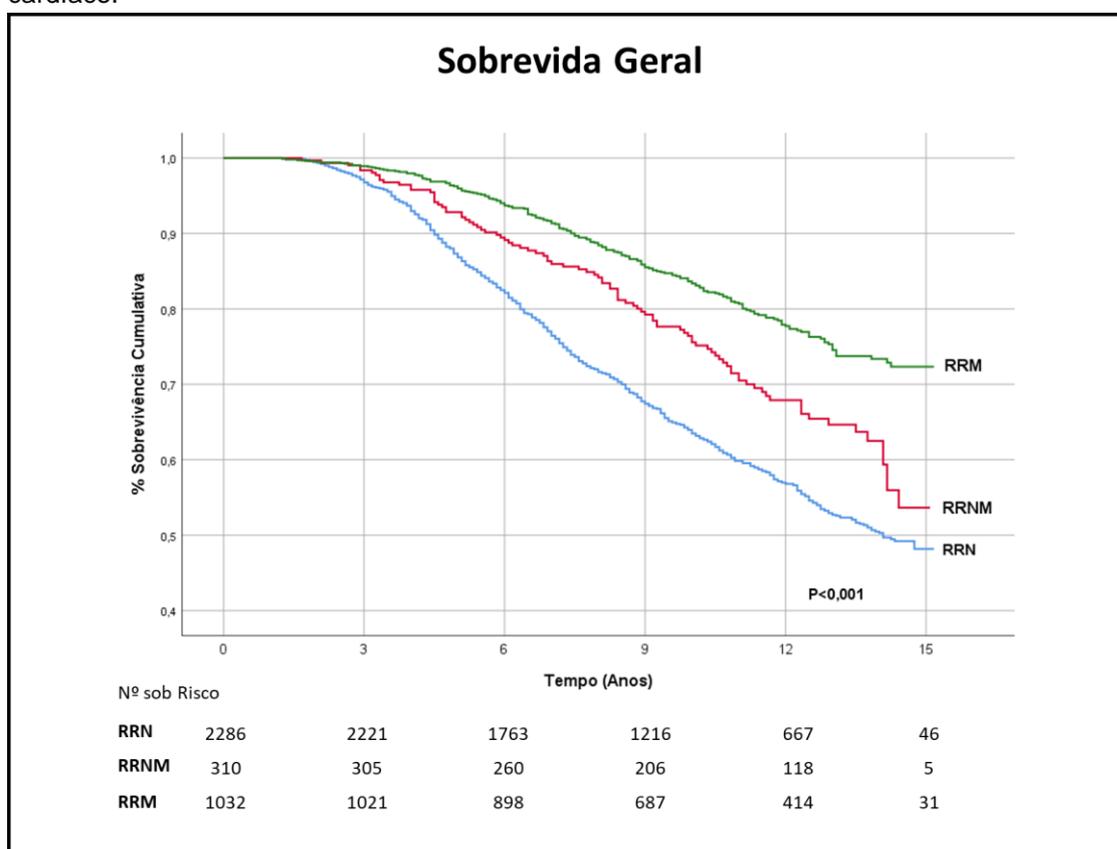
RRM

$$= \frac{\exp^{0,057 * \text{Fração Laudo 2} - 0,074 * \text{DSVE 2} + 0,097 * \text{Septo Ventricular 2} + 0,010 * \text{PAS} + 0,579 * \text{Furosemida(Não)} + 0,565 * \text{CF(I-II)}}}{1 + \exp^{0,057 * \text{Fração Laudo 2} - 0,074 * \text{DSVE 2} + 0,097 * \text{Septo Ventricular 2} + 0,010 * \text{PAS} + 0,579 * \text{Furosemida(Não)} + 0,565 * \text{CF(I-II)}}$$

#### 4.5 Sobrevida dos grupos RRM, RRNM e RRN

A sobrevida média geral, desde o 1ºEco, foi de 12,1 ( $\pm 0,1$ ) anos, sendo de 11,4 ( $\pm 0,2$ ) anos no grupo RRN, 12,5 ( $\pm 0,4$ ) anos no grupo RRNM e 13,4 ( $\pm 0,2$ ) anos no grupo RRM;  $p < 0,001$  (Figura 6).

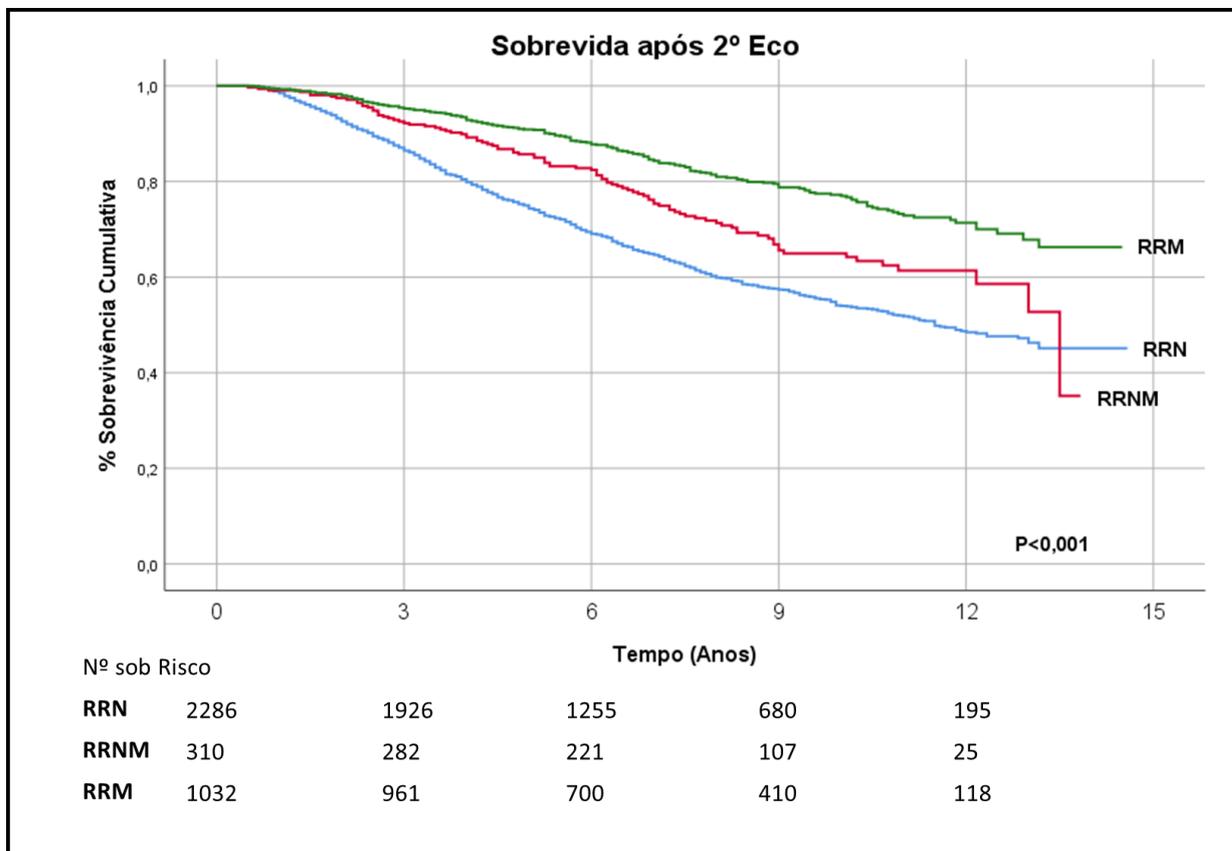
**FIGURA 6:** Curva de Kaplan-Meier mostrando sobrevida livre de morte ou de transplante cardíaco.



RRN: remodelamento reverso negativo. RRNM: remodelamento reverso não mantido. RRM: remodelamento reverso mantido

Após o 2ºEco a sobrevida média foi de 10,6 ( $\pm 0,2$ ) anos, sendo de 9,8 ( $\pm 0,2$ ) no grupo RRN, 10,6 ( $\pm 0,5$ ) no grupo RRNM e 12,2 ( $\pm 0,3$ ) no grupo RRM;  $p < 0,001$  (Figura 7).

**FIGURA 7:** Curva de Kaplan-Meier mostrando sobrevida livre de morte ou de transplante cardíaco, a partir do 2º Ecocardiograma.

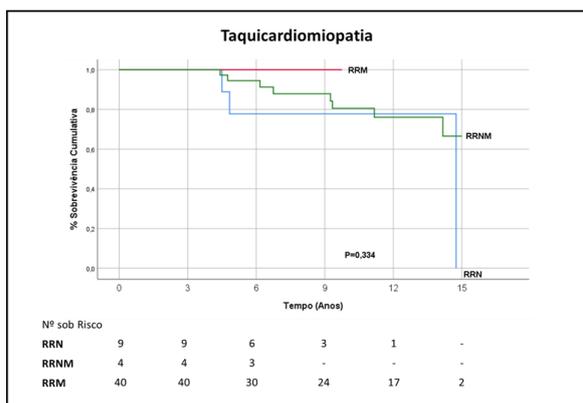
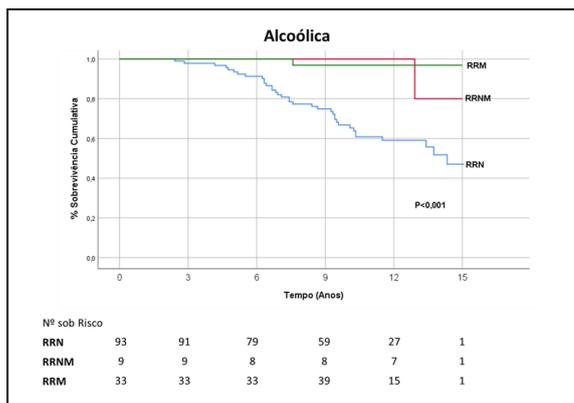
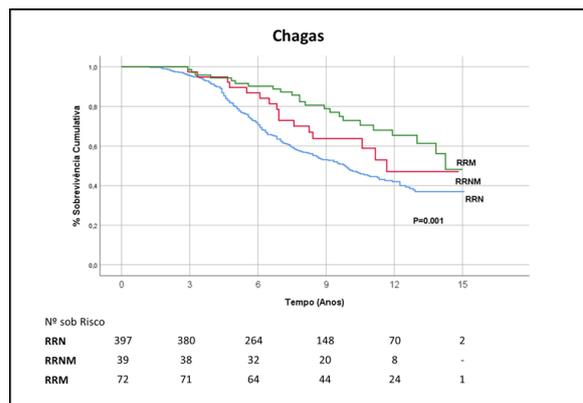
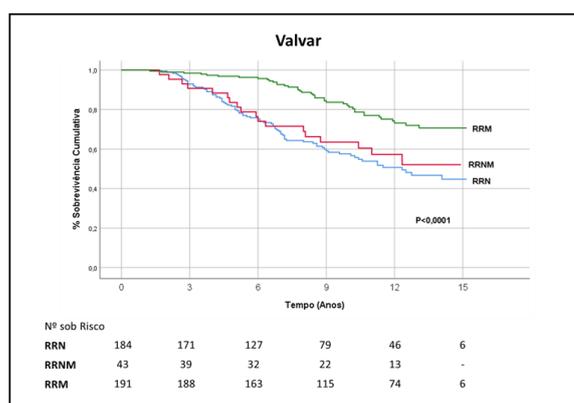
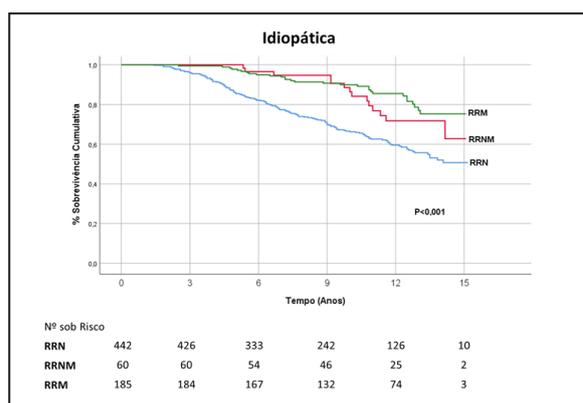
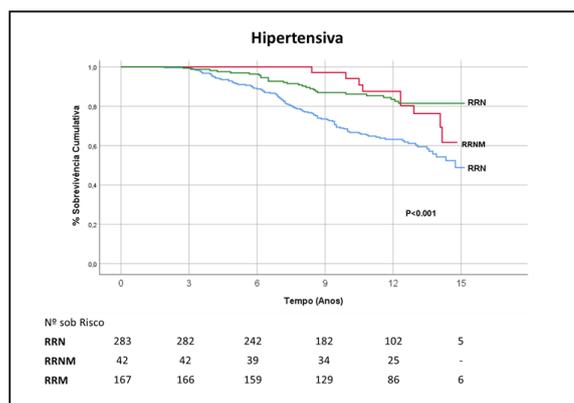
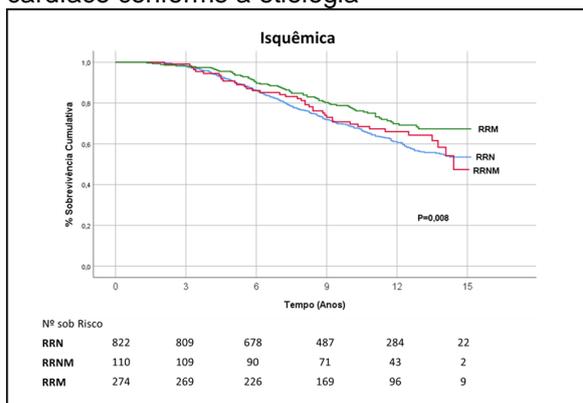


RRN: remodelamento reverso negativo. RRNM: remodelamento reverso não mantido. RRM: remodelamento reverso mantido.

#### 4.6 Sobrevida conforme etiologia

Realizada uma avaliação da sobrevida dos pacientes, de acordo com a etiologia. Em pacientes com etiologia isquêmica, hipertensiva, por doença de Chagas, valvar, alcoólica e idiopática houve diferença significativamente estatística de sobrevida entre os grupos, sendo maior no grupo RRM (FIGURA 8).

**FIGURA 8:** Curva de Kaplan-Meier mostrando sobrevida livre de morte ou de transplante cardíaco conforme a etiologia

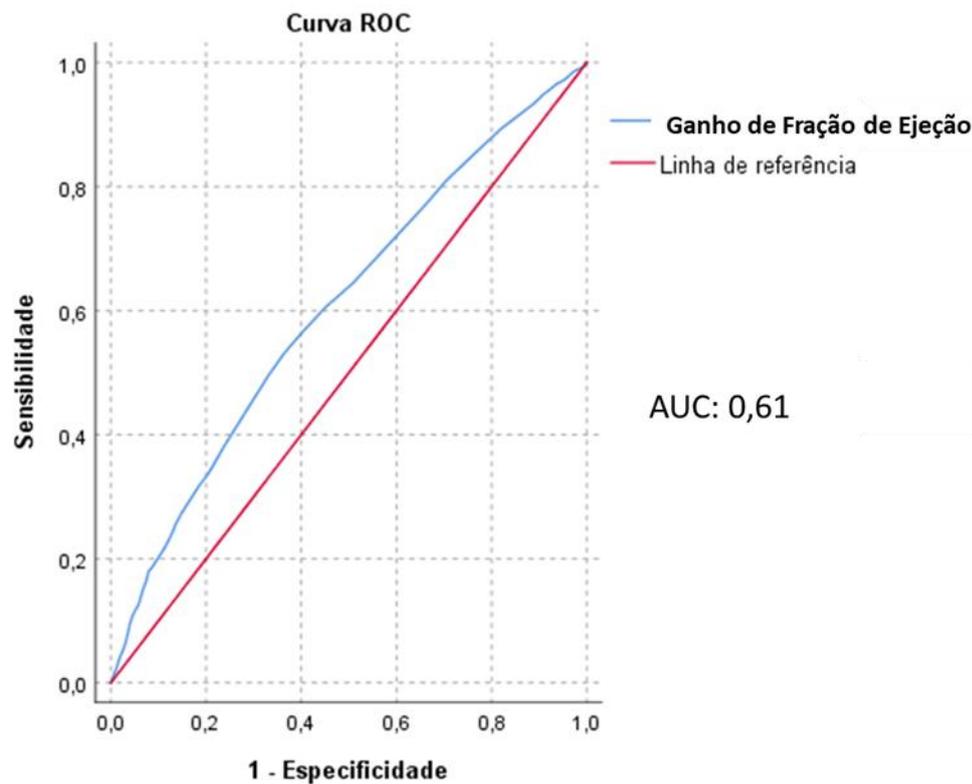


RRN: remodelamento reverso negativo. RRNM: remodelamento reverso não mantido. RRM: remodelamento reverso mantido.

#### 4.7 Ganho de FE e sobrevida

Realizada uma curva ROC para identificar a correlação entre o ganho de FE entre o 1ºEco e o 2ºEco e a sobrevida de todos os pacientes. O resultado mostrou uma AUC: 0,606 (0,593 - 0,629) (Figura 9).

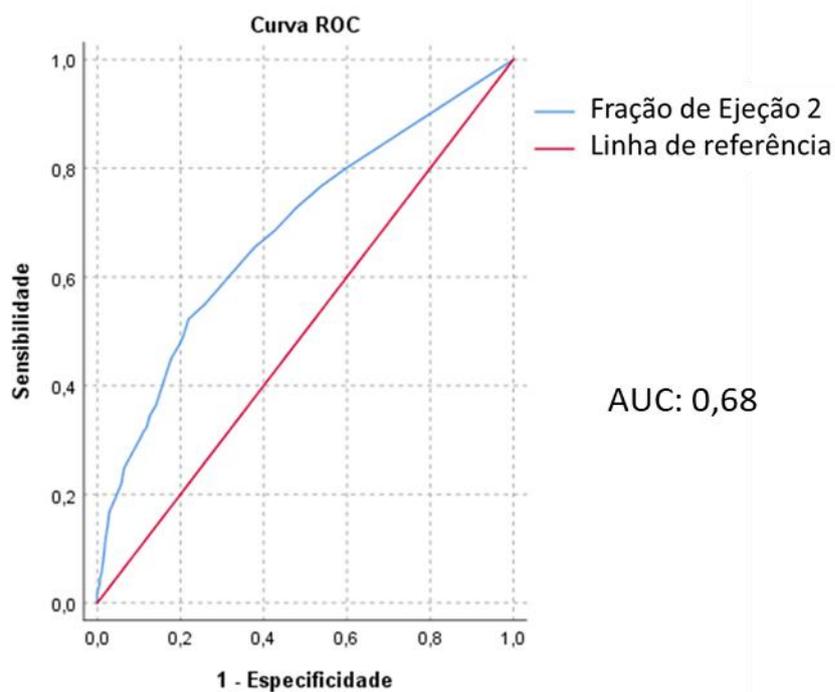
**FIGURA 9:** Curva ROC entre ganho de FE entre o 1º e 2ºEco e mortalidade entre todos os pacientes.



#### 4.8 Segunda FE e manutenção do RR

Analisando apenas os grupos RRNM e RRM, foi realizada uma curva ROC para identificar a correlação entre a 2ªFE e a manutenção do RR. O resultado mostrou uma AUC: 0,683 (0,651 - 0,715) (Figura 10).

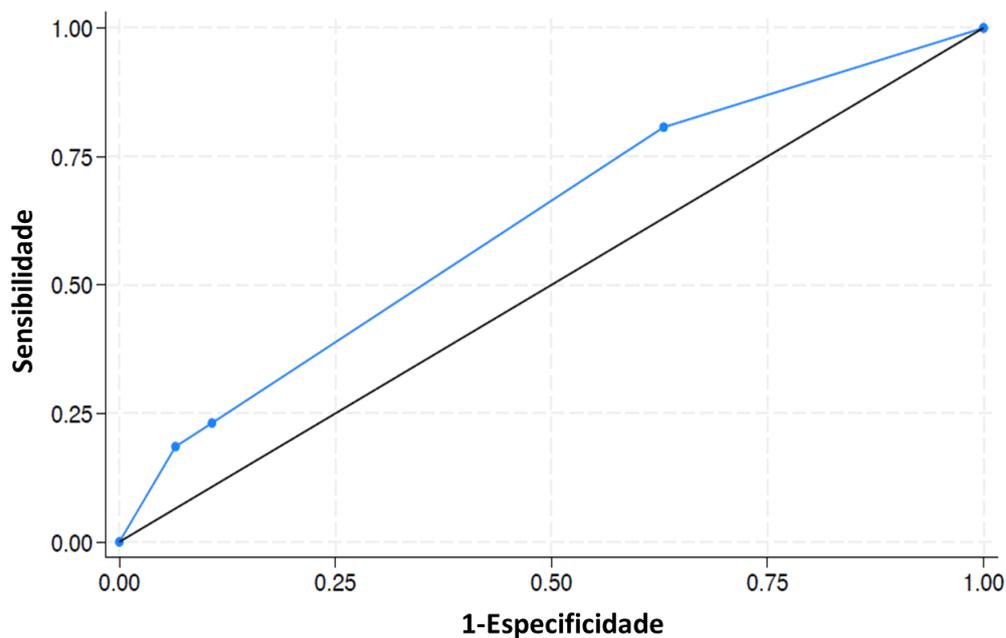
**FIGURA 10:** Curva ROC entre a 2ªFE e manutenção do RR, entre os pacientes do grupo Remodelamento Reverso Mantido e Remodelamento Reverso Não Mantido.



#### 4.9 Definição atual de RR e RRM

Avaliamos a relação entre a definição atual de RR (ganho de mais de 10 pontos de FE, a partir de uma FE inicial <40 e tendo uma segunda FE>40%). Na regressão univariada, essa definição mostrou-se relacionada à manutenção do RR com OR: 2.235174 (1.710531 2.920732),  $p < 0,001$ . Porém ao realizar a curva ROC, a AUC de 0,62 (Figura 11).

**Figura 11:** Curva ROC entre a definição de remodelamento reverso e manutenção do remodelamento reverso.



Área sob a curva ROC = 0,6205

## 4.10 Análise do Remodelamento Reverso

### 4.10.1 Características basais

Como análise de sensibilidade, realizamos a avaliação entre os pacientes que apresentaram o remodelamento reverso (RR) e os que não apresentaram remodelamento reverso (RRN). Na tabela 13 estão descritas as características basais dos pacientes com RR e RRN.

**TABELA 13. Características basais da população de acordo com o remodelamento reverso**

Características	RR (n=1342)	RRN (n=2286)	p-valor	Faltantes (%)
<b>Idade Média</b>	58 (49-67)	56 (48-64)	<b>&lt;0,001</b>	0
<b>Sexo</b>	Masculino	822 (61,3)	<b>0,002</b>	0
	Feminino	520 (38,7)		770 (33,7)
<b>NYHA</b>	I-II	1099 (86,2)	<b>&lt;0,001</b>	4
	III-IV	176 (13,8)		
<b>Etiologia</b>				0
	Isquêmica	384 (28,6)	822 (36,0)	<b>&lt;0,001</b>
	Hipertensiva	209 (15,6)	283 (12,4)	<b>0,007</b>
	Doença de Chagas	111 (8,3)	397 (17,4)	<b>&lt;0,001</b>
	Valvar	234 (17,4)	184 (8,0)	<b>&lt;0,001</b>
	Alcoólica	42 (3,1)	93 (4,1)	0,149
	Taquicardiomiopatia	44 (3,3)	9 (0,4)	<b>&lt;0,001</b>
	Idiopática	245 (18,3)	442 (19,3)	0,423
	Outras	77 (5,7)	110 (4,8)	0,223
<b>Comorbidades</b>				<1
	HAS	859 (64,1)	1297 (56,8)	<b>&lt;0,001</b>
	DM	422 (31,5)	716 (31,4)	0,947
	DLP	506 (37,7)	850 (37,2)	0,763
	FA/Flutter	413 (30,8)	607 (26,6)	<b>0,007</b>
	Alcoolismo	113 (8,4)	260 (11,4)	<b>0,005</b>
	Tabagismo	385 (28,7)	770 (33,7)	<b>0,002</b>
	DPOC/Asma	104 (7,8)	149 (6,5)	0,161
	Hipotireoidismo	179 (13,3)	401 (17,6)	<b>0,001</b>
	IAM	232 (17,3)	582 (25,5)	<b>&lt;0,001</b>
	Angioplastia	176 (13,1)	317 (13,9)	0,519
	RVM	149 (11,1)	306 (13,4)	<b>0,044</b>
	Sem comorbidades	90 (6,7)	163 (7,1)	0,625
<b>PAS</b>	120 (0,7)	111 (0,5)	<b>&lt;0,001</b>	0
<b>PAD</b>	73 (0,4)	70 (0,3)	<b>&lt;0,001</b>	0
<b>FC</b>	69 (0,5)	69 (0,3)	0,85	0
<b>Marca-passo</b>	139 (10,4)	223 (9,8)	0,566	0
<b>CDI</b>	51 (3,8)	311 (13,6)	<b>&lt;0,001</b>	0
<b>TRC</b>	61 (4,5)	425 (18,6)	<b>&lt;0,001</b>	0

Continuação Tabela 13

Dados Ecocardiográficos	RR (n=1342)	RRN (n=2286)	p-valor	Faltantes (%)
FE (%)	28,0 (0,1)	32 (0,1)	<b>&lt;0,001</b>	0
DDVE (mm)	59,9 (0,2)	65,3 (0,2)	<b>&lt;0,001</b>	<1
DSVE (mm)	49,6 (0,2)	55,8 (0,2)	<b>&lt;0,001</b>	6
Diâmetro AE (mm)	44,7 (0,2)	45,7 (0,2)	<b>&lt;0,001</b>	<1
Septo (mm)	9,7 (0,05)	9,0 (0,04)	<b>&lt;0,001</b>	<1
Parede Posterior (mm)	9,3 (0,04)	8,9 (0,03)	<b>&lt;0,001</b>	<1
Disfunção do VD			0,026	1
<i>Ausente</i>	917 (69,0)	1534 (68,0)		
<i>Leve</i>	208 (15,7)	306 (13,6)		
<i>Moderada</i>	139 (10,5)	259 (11,5)		
<i>Importante</i>	65 (4,9)	157 (7,0)		
Disfunção diastólica do VE			<b>&lt;0,001</b>	39
<i>Ausente</i>	73 (10,0)	112 (7,6)		
<i>I</i>	435 (59,4)	742 (50,5)		
<i>II</i>	131 (17,9)	308 (21,0)		
<i>III</i>	66 (9,0)	175 (11,9)		
<i>IV</i>	27 (3,7)	131 (9,9)		
Insuficiência Mitral			<b>&lt;0,001</b>	11
<i>Leve</i>	824 (72)	1312 (63,1)		
<i>Moderada</i>	216 (18,9)	475 (22,9)		
<i>Importante</i>	105 (9,2)	291 (14,0)		
Insuficiência Tricúspide				28
<i>Leve</i>	769 (80)	1332 (80,8)		
<i>Moderada</i>	127 (13,2)	216 (13,1)		
<i>Importante</i>	65 (6,8)	101 (6,1)		
<b>Laboratoriais</b>				
Hemoglobina (mg/dL)	13,5 (0,6)	13,7 (0,4)	<b>0,029</b>	3
Hematócrito (%)	41,1 (0,2)	41,6 (0,1)	<b>0,014</b>	3
Ureia (mg/dL)	47,1 (0,7)	49,7 (0,5)	<b>&lt;0,001</b>	3
Creatinina (mg/dL)	1,3 (0,03)	1,3 (0,02)	<b>&lt;0,001</b>	3
Sódio (mg/dL)	140 (138-141)	140 (138-141)	0,064	3
Potássio (mg/dL)	4,4 (0,02)	4,5 (0,02)	0,169	3
LDL (mg/dL)	96 (75-122)	97 (76-121)	0,634	17
HDL (mg/dL)	41 (34-50)	42 (34-51)	0,253	16
BNP (pg/mL)	275 (109-623)	113 (39-307)	<b>&lt;0,001</b>	48
TGO (U/L)	29,6 (1,3)	42,4 (6,1)	<b>&lt;0,001</b>	19
TGP (U/L)	44,7 (0,9)	53,1 (3,5)	<b>0,005</b>	33
Magnésio (mg/dL)	1,7 (0,01)	1,8 (0,01)	0,229	46
Bilirrubina total	0,7 (0,02)	0,9 (0,02)	<b>0,016</b>	68
Ácido Úrico (mg/dL)	6,3 (0,3)	7,7 (0,9)	<b>&lt;0,001</b>	44
Gama GT (U/L)	108,7 (6,9)	141,4 (6,6)	<b>0,001</b>	71
Fosfatase Alcalina (U/L)	100,4 (2,6)	109,9 (3,0)	0,192	72
Ferritina (ng/dL)	258,7 (19,4)	257,3 (12,5)	0,466	67
PCR (mg/dL)	29,3 (1,8)	27,0 (1,2)	0,482	41

Continuação Tabela 13

MEDICAMENTOS			<1
<b>Tiazídicos - n (%)</b>	302 (22,7)	453 (19,9)	0,051
<i>Dose média (DP)</i>	26,4 (0,5)	27,1 (0,5)	0,396
<b>Furosemida - n (%)</b>	643 (48,3)	1589 (69,8)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Dose média (DP)</i>	40 (40-60)	40 (40-80)	<b>&lt;0,001</b>
<b>IECA/BRA - n (%)</b>	1082 (81,3)	1896 (83,3)	0,133
<i>% dose máxima (DP)</i>	68,9 (1,1)	66,1 (0,7)	<b>0,037</b>
<b>Beta Bloqueadores - n (%)</b>	1146 (85,4)	2129 (93,2)	<b>&lt;0,001</b>
<i>% dose máxima</i>	48,4 (0,7)	50,9 (0,5)	<b>0,006</b>
<b>Espirinolactona - n (%)</b>	562 (42,2)	1493 (65,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hidralazina - n (%)</b>	176 (13,2)	572 (25,2)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Isossorbida - n (%)</b>	138 (10,4)	515 (22,6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Digoxina - n (%)</b>	209 (15,7)	612 (26,9)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ivabradina - n (%)</b>	24 (1,8)	44 (1,9)	0,801
<b>Amiodarona - n (%)</b>	161 (12,1)	464 (20,4)	<b>&lt;0,001</b>

RR: remodelamento reverse. RRN: remodelamento reverso negativo. NYHA: New York Heart Association. HAS: hipertensão arterial sistêmica. DM: diabetes mellitus. DLP: dislipidemia. FA: fibrilação atrial. IAM: infarto agudo do miocárdio. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. RVM: revascularização miocárdica. PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. FC: frequência cardíaca. CDI: cardiodesfibrilador implantável. TRC: terapia de ressincronização cardíaca. EEVV: extrassístoles ventriculares. FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo. DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo. Na+: sódio. K+: potássio. HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase pirúvica. Mg: magnésio. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina. BRA: bloqueador do receptor de angiotensina.

Foi realizada uma análise de regressão logística univariada, incorporando todas as variáveis, descrita na tabela 14.

TABELA 14. Análise univariada, considerando o remodelamento reverso entre o 1ºEco e 2ºEco como desfecho

Variáveis Ecocardiográficas		Odds Ratio	Intervalo de confiança (95%)	p-valor
FE (em %)		1,14	1,13-1,17	<b>&lt;0,001</b>
DDVE (em mm)		0,91	0,90-0,92	<b>&lt;0,001</b>
DSVE (em mm)		0,92	0,91-0,93	<b>&lt;0,001</b>
Diâmetro do ÁE (em mm)		0,98	0,97-0,99	<b>&lt;0,001</b>
Septo (em mm)		1,24	1,19-1,29	<b>&lt;0,001</b>
PP (em mm)		1,21	1,15-1,26	<b>&lt;0,001</b>
	<b>0</b>	0,03		
Disfunção do Ventrículo Direito	<b>1</b>	1,14	0,94-1,38	0,195
	<b>2</b>	0,89	0,72-1,12	0,341
	<b>3</b>	0,69	0,51-0,94	<b>0,017</b>
Grau de Insuficiência Mitral	<b>1</b>			<b>&lt;0,001</b>
	<b>2</b>	0,72	0,60-0,87	<b>0,001</b>
	<b>3</b>	0,58	0,45-0,73	<b>&lt;0,001</b>

Variáveis Laboratoriais	Odds Ratio	Intervalo de confiança (95%)	p-valor
Hemoglobina	0,96	0,93-0,99	<b>0,032</b>
Hematócrito	0,98	0,97-0,99	<b>0,008</b>
HDL	1,002	0,99-1,01	0,540
LDL	1,000	0,998-1,002	0,701
Ureia	0,995	0,992-0,998	<b>0,002</b>
Creatinina	1,05	0,97-1,13	0,187
Sódio	1,02	0,99-1,05	0,085
Potássio	0,91	0,79-1,03	0,143
TGO	0,999	0,997-1,00	0,174
<b>Etiologia</b>			
Isquêmica	0,714	0,617-0,826	<b>&lt;0,001</b>
Hipertensiva	1,31	1,08-1,58	<b>0,007</b>
Doença de Chagas	0,43	0,34-0,54	<b>&lt;0,001</b>
Valvar	2,41	1,96-2,97	<b>&lt;0,001</b>
Alcoólica	0,76	0,53-1,10	0,150
Taquicardiomiopatia	8,58	4,17-17,62	<b>&lt;0,001</b>
Idiopática	0,93	0,78-1,11	0,423
Outras	1,20	0,89-1,62	0,224
<b>Comorbidades</b>			
HAS	1,35	1,18-1,56	<b>&lt;0,001</b>
DM	1,01	0,87-1,16	0,947
Dislipidemia	1,02	0,89-1,17	0,763
FA/ Flutter	1,23	1,06-1,43	<b>0,007</b>
Uso de Alcool	0,72	0,57-0,90	<b>0,005</b>
Tabagismo	0,79	0,68-0,92	<b>0,002</b>
DPOC/Asma	1,20	0,93-1,56	0,162
Hipotireoidismo	0,72	0,59-0,87	<b>0,001</b>
IAM	0,61	0,52-0,73	<b>&lt;0,001</b>
Angioplastia Prévia	0,94	0,77-1,14	0,519
RVM antes do 2ECO	2,21	1,42-3,47	<b>&lt;0,001</b>
Ausência de Comorbidades	0,94	0,72-1,22	0,625
Troca valvar antes 2ECO	1,20	0,75-1,92	0,448
TRC antes 2ECO	2,65	1,51-4,67	<b>0,001</b>
Marca-passo	1,07	0,85-1,34	0,559
NYHA			<b>&lt;0,001</b>
	<i>I-II</i>	2,34	1,94-2,81
	<i>III-IV</i>	0,43	0,36-0,52
PAS	1,018	1,015-1,021	<b>&lt;0,001</b>
PAD	1,015	1,010-1,020	<b>&lt;0,001</b>
FC	1,00	0,996-1,004	0,863

Continuação TABELA 14

Medicações	Odds Ratio	Intervalo de confiança (95%)	p-valor
Tiazídico	1,18	1,001-1,391	<b>0,049</b>
Furosemida	0,40	0,350-0,463	<b>&lt;0,001</b>
Dose Furosemida (<40mg)	0,41	0,341-0,491	<b>&lt;0,001</b>
IECA/BRA	0,87	0,730-1,039	0,125
IECA/BRA (% dose alvo)	1,29	1,031-1,600	<b>0,025</b>
Beta Bloqueador	0,43	0,343-0,525	<b>&lt;0,001</b>
Beta Bloqueador (% dose alvo)	0,69	0,526-0,903	<b>0,007</b>
Espironolactona	0,38	0,332-0,438	<b>&lt;0,001</b>
Hidralazina	0,45	0,376-0,544	<b>&lt;0,001</b>
Isossorbida	0,39	0,323-0,483	<b>&lt;0,001</b>
Digoxina	0,51	0,425-0,602	<b>&lt;0,001</b>
Ivabradina	0,93	0,562-1,535	0,774
Amiodarona	0,54	0,442-0,651	<b>&lt;0,001</b>

FE: fração de ejeção. DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo. DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo. AE: átrio esquerdo. PP: parede posterior. HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase pirúvica. EEVV: Extrasístoles ventriculares. HAS: hipertensão arterial sistêmica. DM: diabetes mellitus. FA: fibrilação atrial. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. IAM: infarto agudo do miocárdio. RVM: revascularização miocárdica. ECO: ecocardiograma. PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. FC: frequência cardíaca. TRC: terapia de ressincronização cardíaca. NYHA: New York Heart Association. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina. BRA: bloqueador do receptor de angiotensina

Variáveis com p-valor <0,05 foram então selecionadas para inclusão no modelo de regressão logística multivariada, usando a abordagem “Stepwise”. As variáveis significativas encontram-se descritas na tabela 15.

**TABELA 15. Análise multivariada considerando remodelamento reverso entre o 1ºEco e 2ºEco como desfecho (modelo Stepwise considerando p<0,05)**

	Odds Ratio	Intervalo de confiança (95%)	p-valor
FE (em %)	1,07	1,04 - 1,10	<b>&lt; 0,001</b>
DSVE (em mm)	0,92	0,90 - 0,94	<b>&lt;0,001</b>
Septo (mm)	1,11	1,02 – 1,21	<b>0,018</b>
PAS	1,02	1,01 – 1,02	<b>&lt;0,001</b>
NYHA III - IV	0,69	0,47 – 0,99	<b>0,044</b>
Uso de espironolactona	1,91	1,42 – 2,57	<b>&lt;0,001</b>
Furosemida dose diária >40mg	0,24	0,17 - 0,33	<b>&lt;0,001</b>
Uso de Tiazídico	0,61	0,43 – 0,88	<b>0,009</b>
Infarto Agudo do Miocárdio	0,59	0,35 – 0,99	<b>0,047</b>

Continuação Tabela 15

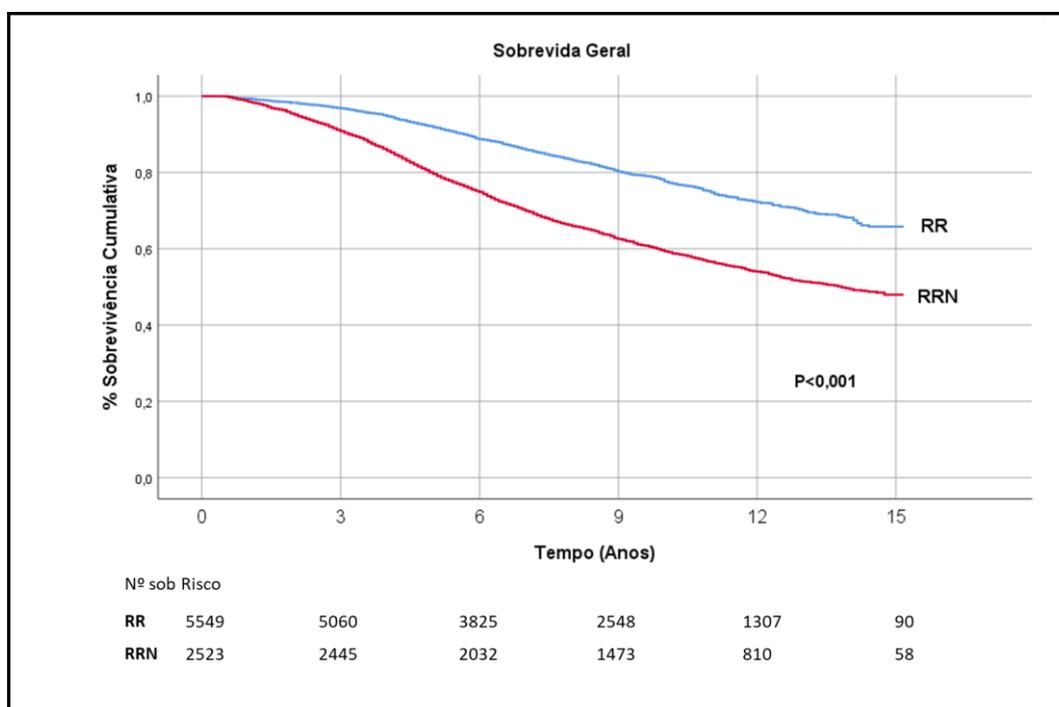
Etiologia	<b>Chagas</b>	0,35	0,22 – 0,55	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Isquêmica</b>	0,51	0,33 – 0,79	<b>0,003</b>
	<b>Valvar</b>	2,14	1,31 – 3,49	<b>0,002</b>
	<b>Taquicardiomiopatia</b>	9,81	2,27 – 42,4	<b>0,002</b>

FE: fração de ejeção. DSVE: diâmetro sistólico do Ventrículo esquerdo. PAS: pressão arterial sistólica. NYHA: New York Heart Association

#### 4.10.2 Sobrevida

A sobrevida média geral, desde o primeiro Eco, foi de 11,4 ( $\pm 0,1$ ) anos, sendo de 10,8 ( $\pm 0,1$ ) anos no grupo RRN e 12,8 ( $\pm 0,2$ ) anos no grupo RR;  $p < 0,001$  (Figura 12).

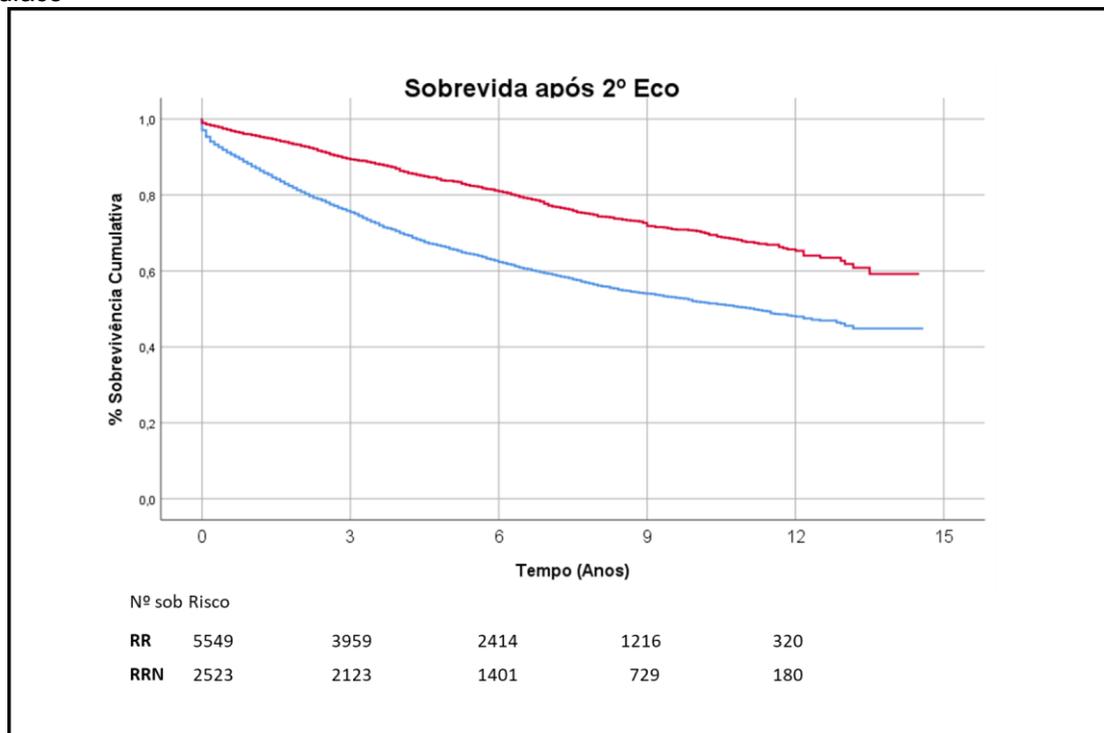
**FIGURA 12:** Curva de Kaplan-Meier mostrando sobrevida livre de morte ou de transplante cardíaco. RRN: remodelamento reverso negativo



RRNM: remodelamento reverso não mantido. RRM: remodelamento reverso mantido.

Após o 2ºEco a sobrevida média foi de 9,8 ( $\pm 0,1$ ) anos, sendo de 9,1 ( $\pm 0,2$ ) no grupo RRN e 11,3 ( $\pm 0,2$ ) no grupo RR;  $p < 0,001$  (Figura 13).

**FIGURA 13:** Curva de Kaplan-Meier mostrando sobrevida livre de morte ou de transplante cardíaco



RRN: remodelamento reverso negativo. RRNM: remodelamento reverso não mantido. RRM: remodelamento reverso mantido.

## 5. DISCUSSÃO

Este estudo acompanhou uma coorte de pacientes com ICFe, observando a trajetória da FE ao longo do tempo em indivíduos com três medidas seriadas, com intervalo médio de 2 anos entre elas. Pode-se observar o comportamento de três grupos diferentes (RRM, RRNM e RRN) e determinar os preditores de RRM. A taxa de RR foi de 37%, comparável à prevalência descrita na literatura que varia entre 26% a 46%, a depender da definição adotada (11, 12, 15, 17, 44, 52). A maioria dos estudos em IC mostram uma medida isolada da FE, o que não é compatível com a característica dinâmica da patologia, sendo comum a ocorrência de mudanças da FE ao longo do tempo e em resposta ao tratamento instituído (16, 55). A diferença de trajetória de FE foi acompanhada de implicações prognósticas importantes, com diferença na sobrevida entre os grupos. Interessantemente o padrão de maior sobrevida no grupo RRM também foi observado ao se analisar as diferentes etiologias de IC. Lupón et al. avaliaram

o comportamento da dinâmica da FE ao longo do tempo em pacientes com ICfEr e ICfElr, encontrando um padrão de U invertido, com um declínio tardio associado à mortalidade (16). Em nossa coorte foram identificados preditores de RR semelhantes aos descritos na literatura, incluindo etiologia não isquêmica, valvar e taquicardiomiopatia, pressão arterial elevada, remodelamento inicial menos severo, com menor DSVE e maior FE (14), bem como outros parâmetros indicativos de IC menos grave, como doses mais baixas de diuréticos e menos sintomas. Há evidências de que as alterações causadas pelo remodelamento cardíaco se mantêm mesmo após o RR, sugerindo uma melhora incompleta (3). Esses achados corroboram a opinião de alguns autores que consideram o RR não como uma recuperação ou cura, mas sim como uma remissão em alguns casos (11, 12).

Dentre os pacientes que atingiram o RR, 77% mantiveram a melhora da FE, porém em 23% dos casos houve nova piora da FE ao longo do seguimento. Essa taxa foi inferior à encontrada no estudo TREAD, onde a recorrência foi de 40%, após suspensas as medicações prescritas, sugerindo que, apesar de não impedir a recorrência da disfunção ventricular, a não suspensão dos medicamentos pode auxiliar na manutenção do RR. Neste mesmo trabalho, a queda da FE precedeu o aumento dos peptídeos natriuréticos, sugerindo que não se trata apenas de uma variação da medida ecocardiográfica da FE, mas de recorrência do quadro de IC. Nossos achados reforçam essa hipótese, ao verificar pior sobrevida nos pacientes que não mantiveram o RR.

Outros estudos também avaliaram o risco de nova piora da FE, como no estudo de Merlo et al., onde aproximadamente 37% dos pacientes que experimentaram uma melhora inicial na FE, apresentaram um declínio posterior. Curiosamente, a sua coorte não identificou preditores do que os autores denominaram “aparente cura persistente a longo prazo” (18). Diante de evidências da possibilidade de nova queda da FE nos pacientes com RR, a diferenciação daqueles com maior chance de manutenção da melhor adquirida daqueles sob maior risco de nova piora pode auxiliar no entendimento dessa condição e promover potenciais estratégias terapêuticas. Nosso estudo identificou preditores clínicos (menos sintomas, PAS mais elevada e não uso de furosemida) e ecocardiográficos (maior ganho de FE, maior redução do DSVE e

maior septo) que podem contribuir para a compreensão e manejo dessa situação.

Técnicas de imagem também podem ser usadas para prever prognóstico e o RR. A FE tem sido associada a prognóstico e desfechos, mas não é considerada uma meta terapêutica (17). Os pacientes que apresentam o RR foram associados a características basais como menores DDVE e DSVE, FE inicial mais alta e maior diâmetro de parede posterior (18). Nesta análise, menor DSVE e maior diâmetro de septo foram associados com a manutenção do RR. Septo interventricular aumentado é um preditor novo na literatura e está em consonância com maior pressão arterial e presença de HAS, já descritos como fatores relacionados ao RR (26, 55). Adicionalmente, foi identificada associação entre a 2ª FEVE e RRM, sugerindo que quanto maior a magnitude da recuperação da FEVE, maior a chance de sua manutenção; porém esse parâmetro sozinho, parece não ter uma boa área sob a curva (0,68). Os parâmetros estruturais são potenciais biomarcadores de prognóstico e resposta terapêutica, mas os estudos que avaliam o valor do uso de medidas ecocardiográficas seriadas ainda são limitados (42).

Pacientes com RRNM apresentam sobrevida menor em relação aos pacientes com RRM, porém, ainda assim, com melhor prognóstico do que aqueles que não atingiram o RR. Esta informação sugere que os pacientes do grupo RRNM merecem atenção especial ao longo do seu acompanhamento, sendo candidatos à avaliação de novas abordagens e estratégias terapêuticas.

A proposta atual de definição de RR leva em consideração a FE, com um aumento mínimo de 10 pontos percentuais, atingindo um valor acima de 40% (Bozkurt B). Ao analisarmos a relação dessa definição com a manutenção do RR, encontramos uma baixa área sob a curva (0,62). Essa análise sugere que a FE isolada tenha suas limitações em identificar o prognóstico a longo prazo devido suas características de variabilidade temporal e também inter-observador. Dessa forma, agregar outras variáveis na estratificação de risco do paciente trouxe melhoria da acurácia na avaliação. Nossa hipótese é que a resposta para a identificação da recuperação miocárdica não depende de um biomarcador isolado nem da avaliação em momentos isolados, mas sim de uma

avaliação que incorpore diferentes biomarcadores clínicos, laboratoriais e de imagem, avaliando suas trajetórias ao longo do seguimento (18).

A identificação de preditores e a proposta de uma fórmula para estratificação de risco abre oportunidades de utilização prática desta análise. A partir deste trabalho é possível realizar uma validação dos dados em uma coorte externa para avaliação da acurácia da fórmula proposta. Apresentando bons resultados, tal achado pode ser usado para auxiliar a tomada de decisão do dia-a-dia, classificando o risco do paciente em manter ou não o RR, na decisão de manutenção ou otimização de medicamentos, encaminhamento para centros secundários ou manutenção do acompanhamento em centros terciários.

Seria extremamente interessante avaliar a influência do SGLT2 e dos inibidores da neprilisina na manutenção do RR a longo prazo. As coortes contemporâneas poderão nos fornecer mais informações.

## **6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Dentre as limitações deste trabalho está a aplicabilidade externa dos resultados, uma vez que incluiu pacientes de um único centro referenciado, sem um protocolo pré-estabelecido e de forma retrospectiva, além da não validação em coorte externa. A análise dos dados foi realizado de forma retrospectiva, apresentando porcentagens elevadas de dados faltantes em algumas variáveis. O tempo entre os Eco e a indicação de sua realização seguiu o julgamento do médico assistente, podendo representar um viés. A necessidade de avaliação de 3 Eco e o tempo que foi necessário para sua realização introduz um viés de sobrevida.

## **7. CONCLUSÃO**

Em nosso estudo, demonstramos que pacientes com ICFEr que alcançaram o RRM tiveram melhor sobrevida a longo prazo. Além disso, identificamos maior FE, espessura septal e menor DSVE após RR, menos sintomas, pressão arterial mais elevada e não uso de furosemida como preditores do RRM. Estes resultados têm o potencial de melhorar a nossa compreensão do fenótipo associado à melhora da função ventricular, elucidar os mecanismos subjacentes à remissão e à recuperação miocárdica e auxiliar na avaliação do prognóstico,

ao mesmo tempo que identificam grupos potenciais para novas estratégias terapêuticas.

## 8. TRABALHOS E PRÊMIOS RELACIONADOS À TESE

### APRESENTAÇÕES EM CONGRESSO

Silas Ramos Furquim, Maria Tereza Sampaio de Sousa Lira, Bruno Biselli, Brenno Rizerio Gomes, Paulo Roberto Chizzola, Vera Maria Cury Salemi, Robinson Tadeu Munhoz, Edimar Alcides Bocchi, Silvia Moreira Ayub Ferreira, **Preditores do remodelamento reverso mantido em pacientes com insuficiência cardíaca: análise de resultados preliminares**, Melhores temas livres, categoria oral, Congresso brasileiro de insuficiência cardíaca – DEIC 2022

Silas Furquim, Mauro Wanderley Jr., Andre Zimerman, Maria Tereza Lira, Daniel De Marchi, Pamela Maciel, Bruno Biselli, Paulo Chizzola, Robinson Munhoz, Sara Brandão, Fabio Fernandes, Edimar Bocchi, Silvia Ayub-Ferreira. **Predictive Model to Assess Sustained Reverse Remodeling in Patients with Heart Failure**. Categoria Pôster. American College of Cardiology – ACC 2024

### MELHOR TEMA LIVRE – JOVEM INVESTIGADOR

Silas Ramos Furquim, Maria Tereza Sampaio de Sousa Lira, Daniel CAtto de marchi, Pamela Camera Maciel, Mauro Rogerio de Barros Wanderley Jr., Bruno Biselli, Paulo Roberto Chizzola, Robinson Tadeu Munhoz, Fábio Fernandes, Edimar Alcides Bocchi, Silvia Moreira Ayub Ferreira. **Remissão ou Recuperação Miocárdica? – Modelo de Predição do Remodelamento Reverso Mantido** – DEIC 2024

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
2. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021.
3. Kim GH, Uriel N, Burkhoff D. Reverse remodelling and myocardial recovery in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(2):83-96.
4. Saraon T, Katz SD. Reverse Remodeling in Systolic Heart Failure. *Cardiol Rev*. 2015;23(4):173-81.
5. Pfeffer MA. Mechanistic lessons from the SAVE Study. Survival and Ventricular Enlargement. *Am J Hypertens*. 1994;7(9 Pt 2):106S-11S.
6. Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P, Bauersachs J, McMurray JJ, Swedberg K, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2782-95.
7. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, Fritz-Hansen T, Larsson HB, Hildebrandt PR. Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2072-80.

8. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(5):1154-61.
9. Nadruz W, West E, Santos M, Skali H, Groarke JD, Forman DE, et al. Heart Failure and Midrange Ejection Fraction: Implications of Recovered Ejection Fraction for Exercise Tolerance and Outcomes. *Circ Heart Fail.* 2016;9(4):e002826.
10. de Groote P, Fertin M, Duva Pentiah A, Goéminne C, Lamblin N, Bauters C. Long-term functional and clinical follow-up of patients with heart failure with recovered left ventricular ejection fraction after  $\beta$ -blocker therapy. *Circ Heart Fail.* 2014;7(3):434-9.
11. Lupón J, Díez-López C, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, Moliner P, et al. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1615-23.
12. Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B, Barbati G, Di Lenarda A, Sinagra G. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(13):1468-76.
13. Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulou V, Burkman G, Siwamogsatham S, Patel A, et al. Characteristics and Outcomes of Adult Outpatients With Heart Failure and Improved or Recovered Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2016;1(5):510-8.
14. Halliday BP, Owen R, Gregson J, Vassiliou V, Chen X, Wage R, et al. Myocardial remodelling after withdrawing therapy for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy - insights from TRED-HF. *Eur J Heart Fail.* 2020.
15. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(6):719-34.
16. Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, López-Ayerbe J, et al. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(6):591-601.
17. Aimo A, Gaggin HK, Barison A, Emdin M, Januzzi JL. Imaging, Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2019;7(9):782-94.
18. Albert J, Lezius S, Störk S, Morbach C, Güder G, Frantz S, et al. Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction After Acute Decompensation for Systolic Heart Failure: Concomitant Echocardiographic and Systemic Changes, Predictors, and Impact on Clinical Outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(3):e017822.
19. Gulati G, Udelson JE. Heart Failure With Improved Ejection Fraction: Is it Possible to Escape One's Past? *JACC Heart Fail.* 2018;6(9):725-33.
20. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, 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(16):e147-239.
21. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. *Arq Bras Cardiol* 2018. p. 436-539.
22. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):e895-e1032.
23. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
24. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212.

25. Hellawell JL, Margulies KB. Myocardial reverse remodeling. *Cardiovasc Ther.* 2012;30(3):172-81.
26. Florea VG, Rector TS, Anand IS, Cohn JN. Heart Failure With Improved Ejection Fraction: Clinical Characteristics, Correlates of Recovery, and Survival: Results From the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail.* 2016;9(7).
27. McNamara DM, Starling RC, Cooper LT, Boehmer JP, Mather PJ, Janosko KM, et al. Clinical and demographic predictors of outcomes in recent onset dilated cardiomyopathy: results of the IMAC (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy)-2 study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(11):1112-8.
28. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation.* 2007;116(4):434-48.
29. Aubert G, Martin OJ, Horton JL, Lai L, Vega RB, Leone TC, et al. The Failing Heart Relies on Ketone Bodies as a Fuel. *Circulation.* 2016;133(8):698-705.
30. Bedi KC, Snyder NW, Brandimarto J, Aziz M, Mesaros C, Worth AJ, et al. Evidence for Intramyocardial Disruption of Lipid Metabolism and Increased Myocardial Ketone Utilization in Advanced Human Heart Failure. *Circulation.* 2016;133(8):706-16.
31. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev.* 2007;87(4):1285-342.
32. Borg TK, Caulfield JB. The collagen matrix of the heart. *Fed Proc.* 1981;40(7):2037-41.
33. Takawale A, Sakamuri SS, Kassiri Z. Extracellular matrix communication and turnover in cardiac physiology and pathology. *Compr Physiol.* 2015;5(2):687-719.
34. Halliday BP, Cleland JGF. Maintaining Success for Patients With Dilated Cardiomyopathy and Remission of Heart Failure. *JACC Basic Transl Sci.* 2022;7(5):500-3.
35. Kasiakogias A, Ragavan A, Halliday BP. Your Heart Function Has Normalized-What Next After TRED-HF? *Curr Heart Fail Rep.* 2023;20(6):542-54.
36. Mann DL, Barger PM, Burkhoff D. Myocardial recovery and the failing heart: myth, magic, or molecular target? *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(24):2465-72.
37. Tseliou E, Lavine KJ, Wever-Pinzon O, Topkara VK, Meyns B, Adachi I, et al. Biology of myocardial recovery in advanced heart failure with long-term mechanical support. *J Heart Lung Transplant.* 2022;41(10):1309-23.
38. Basuray A, French B, Ky B, Vorovich E, Olt C, Sweitzer NK, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation.* 2014;129(23):2380-7.
39. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, 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(8):713-20.
40. Gandhi PU, Szymonifka J, Motiwala SR, Belcher AM, Januzzi JL, Gaggin HK. Characterization and prediction of adverse events from intensive chronic heart failure management and effect on quality of life: results from the pro-B-type natriuretic peptide outpatient-tailored chronic heart failure therapy (PROTECT) study. *J Card Fail.* 2015;21(1):9-15.
41. Daubert MA, Adams K, Yow E, Barnhart HX, Douglas PS, Rimmer S, et al. NT-proBNP Goal Achievement Is Associated With Significant Reverse Remodeling and Improved Clinical Outcomes in HFref. *JACC Heart Fail.* 2019;7(2):158-68.
42. Yan CL, Grazette L. A review of biomarker and imaging monitoring to predict heart failure recovery. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1150336.
43. Barison A, Aimo A, Ortalda A, Todiere G, Grigoratos C, Passino C, et al. Late gadolinium enhancement as a predictor of functional recovery, need for defibrillator implantation and prognosis in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2018;250:195-200.
44. Masci PG, Schuurman R, Andrea B, Ripoli A, Coceani M, Chiappino S, et al. Myocardial fibrosis as a key determinant of left ventricular remodeling in idiopathic dilated cardiomyopathy: a contrast-enhanced cardiovascular magnetic study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(5):790-9.

45. Becker MAJ, Cornel JH, van de Ven PM, van Rossum AC, Allaart CP, Germans T. The Prognostic Value of Late Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: A Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(9):1274-84.
46. Kida K, Yoneyama K, Kobayashi Y, Takano M, Akashi YJ, Miyake F. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance images predicts reverse remodeling in patients with nonischemic cardiomyopathy treated with carvedilol. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1588-9.
47. Ikeda Y, Inomata T, Fujita T, Iida Y, Nabeta T, Ishii S, et al. Cardiac fibrosis detected by magnetic resonance imaging on predicting time course diversity of left ventricular reverse remodeling in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2016;31(11):1817-25.
48. Furquim SR, Linnenkamp B, Olivetti NQS, Giugni FR, Lipari LFVP, Andrade FA, et al. Challenges and Applications of Genetic Testing in Dilated Cardiomyopathy: Genotype, Phenotype and Clinical Implications. *Arq Bras Cardiol*. 2023;120(10):e20230174.
49. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Mirelis JG, Espinosa M, Navarro M, Gallego-Delgado M, et al. Association of Genetic Variants With Outcomes in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(17):1682-99.
50. Aroundas AA, Narayan SM, Arnett DK, Spector-Bagdady K, Bennett DA, Celi LA, et al. Use of Artificial Intelligence in Improving Outcomes in Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2024.
51. Weldy CS, Ashley EA. Towards precision medicine in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(11):745-62.
52. Lupón J, Gaggin HK, de Antonio M, Domingo M, Galán A, Zamora E, et al. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score. *Int J Cardiol*. 2015;184:337-43.
53. Choi JO, Kim EY, Lee GY, Lee SC, Park SW, Kim DK, et al. Predictors of left ventricular reverse remodeling and subsequent outcome in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ J*. 2013;77(2):462-9.
54. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang YT, et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(5):970-5.
55. Savarese G, Vedin O, D'Amario D, Uijl A, Dahlström U, Rosano G, et al. Prevalence and Prognostic Implications of Longitudinal Ejection Fraction Change in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2019;7(4):306-17.
56. Nakazone MA, Otaviano AP, Machado MN, Bestetti RB. Does left ventricular reverse remodeling influence long-term outcomes in patients with Chagas cardiomyopathy? *Cardiol J*. 2022;29(1):44-52.
57. Vilas Boas LG, Bestetti RB, Otaviano AP, Cardinalli-Neto A, Nogueira PR. Outcome of Chagas cardiomyopathy in comparison to ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2013;167(2):486-90.
58. Bestetti RB, Otaviano AP, Fantini JP, Cardinalli-Neto A, Nakazone MA, Nogueira PR. Prognosis of patients with chronic systolic heart failure: Chagas disease versus systemic arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2990-1.
59. Pereira Nunes MoC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Amorim Felon LM, Rocha MO. Predictors of mortality in patients with dilated cardiomyopathy: relevance of chagas disease as an etiological factor. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(7):788-97.
60. Merlo M, Stolfo D, Anzini M, Negri F, Pinamonti B, Barbati G, et al. Persistent recovery of normal left ventricular function and dimension in idiopathic dilated cardiomyopathy during long-term follow-up: does real healing exist? *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001504.

## 10. Apêndice

## 10.1 Comparação entre 2 x 3 Ecocardiogramas

Tabela 16. Características dos pacientes que realizaram 2 e 3 ecocardiogramas

Características	2 Eco (4444)	3 Eco (3628)	p-valor
<b>Idade (anos)</b>	58,6 (0,2)	56,2 (0,2)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	2845 (64,0)	0,709
	Feminino	1599 (36,0)	
<b>NYHA</b>	I-II	3412 (80,4)	<b>0,004</b>
	III-IV	832 (19,6)	
<b>Etiologia</b>	<i>Isquêmica</i>	1679 (37,8)	<b>&lt;0,001</b>
	<i>Hipertensiva</i>	650 (14,6)	0,178
	<i>Chagásica</i>	576 (13,0)	0,179
	<i>Valvar</i>	368 (8,3)	<b>&lt;0,001</b>
	<i>Alcoólica</i>	207 (4,7)	<b>0,04</b>
	<i>Taquicardiomiopatia</i>	42 (0,9)	<b>0,038</b>
	<i>Idiopática</i>	817 (18,4)	0,527
	<i>Outras</i>	178 (4,0)	<b>0,015</b>
<b>Comorbidades</b>	<i>HAS</i>	2778 (62,5)	<b>0,005</b>
	<i>DM</i>	1390 (31,3)	0,923
	<i>DLP</i>	1705 (38,4)	0,381
	<i>FA/Flutter</i>	1010 (22,7)	<b>&lt;0,001</b>
	<i>Alcoolismo</i>	543 (12,2)	<b>0,007</b>
	<i>Tabagismo</i>	1481 (33,3)	0,166
	<i>DPOC/Asma</i>	278 (6,3)	0,206
	<i>Hipotireoidismo</i>	563 (12,7)	<b>&lt;0,001</b>
	<i>IAM</i>	1126 (25,3)	0,003
	<i>Angioplastia</i>	651 (14,7)	0,188
	<i>RVM</i>	544 (12,2)	0,684
	<i>Sem comorbidades</i>	310 (7,0)	252 (7,0)
<b>PAS (mmHg)</b>	116,4 (0,4)	114,0 (0,4)	<0,001
<b>PAD (mmHg)</b>	72,4 (0,2)	71,4 (0,3)	<0,001
<b>FC (bpm)</b>	70 (62-78)	69 (61-78)	0,084
<b>Marca-passo</b>	319 (7,2)	362 (10,0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>CDI</b>	212 (4,8)	362 (10,0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>TRC</b>	264 (5,9)	486 (13,4)	<0,001

<b>Continuação Tabela 16</b>			
<i>FE (%)</i>	29,3 (0,1)	29,5 (0,1)	0,085
<i>DDVE (mm)</i>	63,3 (0,1)	63,3 (0,1)	0,729
<i>DSVE (mm)</i>	53,4 (0,2)	53,5 (0,2)	0,668
<i>Diâmetro AE (mm)</i>	45,6 (0,1)	45,4 (0,1)	0,058
<i>Hematócrito (%)</i>	40,5 (0,1)	41,2 (0,1)	<0,001
<i>Ureia (mg/dL)</i>	58,9 (0,7)	50,5 (0,6)	<0,001
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	1,45 (0,02)	1,31 (0,02)	<0,001
<i>Sódio (mg/dL)</i>	139 (137-141)	139 (138-141)	0,278
<i>Potássio (mg/dL)</i>	4,44 (0,01)	4,44 (0,01)	0,408
<i>BNP (pg/dL)</i>	320 (104-887)	210 (76-527)	<0,001
<i>Tiazídicos</i>	867 (19,6)	755 (21,0)	0,139
<i>Furosemida</i>	2716 (61,4)	2232 (61,9)	0,695
<i>IECA/BRA</i>	3660 (82,8)	2978 (82,6)	<b>0,790</b>
<i>Beta Bloqueadores</i>	3968 (89,6)	3265 (90,3)	0,315
<i>Espironolactona</i>	2409 (54,5)	2055 (57,0)	<b>0,024</b>
<i>Hidralazina</i>	862 (19,5)	748 (20,8)	0,161
<i>Isossorbida</i>	840 (19,0)	653 (18,1)	0,299
<i>Digoxina</i>	853 (19,3)	821 (22,8)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Ivabradina</i>	65 (1,5)	68 (1,9)	0,160
<i>Amiodarona</i>	522 (11,8)	625 (17,4)	<0,001

NYHA: New York Heart Association. HAS: hipertensão arterial sistêmica. DM: diabetes mellitus. DLP: dislipidemia. FA: fibrilação atrial. IAM: infarto agudo do miocárdio. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. RVM: revascularização miocárdica. PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. FC: frequência cardíaca. CDI: cardiodesfibrilador implantável. TRC: terapia de ressincronização cardíaca. BNP: brain natriuretic peptide. FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo. DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo. AE: átrio esquerdo. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina. BRA: bloqueador do receptor de angiotensina.

## 10.2 Comparação entre Eras

TABELA 17. Características dos pacientes entre as diferentes eras de seguimento

Características		2006-2010 (N=2288)	2011-2014 (N=965)	2015-2018 (N=375)	P-valor
<b>Idade (anos)</b>		57 (48-65)	58 (49-66)	56 (46-66)	0,163
<b>Sexo</b>	Masculino	1464 (64,0)	621 (64,4)	122 (67,5)	0,426
	Feminino	824 (36,0)	344 (35,6)	122 (32,5)	
<b>NYHA</b>	I	936 (42,4)	389 (41,9)	159 (46,1)	<b>0,008</b>
	II	759 (34,4)	333 (35,8)	130 (37,7)	
	III	423 (19,1)	188 (20,2)	47 (13,6)	
	IV	91 (4,1)	19 (2,0)	9 (2,6)	

## Continuação Tabela 17

<b>Etiologia</b>	<i>Isquêmica</i>	811 (35)	289 (30)	106 (28)	<b>0,001</b>
	<i>Hipertensiva</i>	354 (16)	110 (11)	28 (7,5)	<b>&lt;0,001</b>
	<i>Chagásica</i>	279 (12)	175 (18)	54 (14)	<b>&lt;0,001</b>
	<i>Valvar</i>	248 (11)	111 (12)	59 (16)	<b>0,02</b>
	<i>Alcoólica</i>	85 (4)	41 (4)	9 (2)	0,276
	<i>Taquicardiomiopatia</i>				
	<i>a</i>	23 (1)	18 (2)	12 (3)	<b>0,002</b>
	<i>Idiopática</i>	423 (19)	189 (20)	75 (20)	0,657
<i>Outras</i>	101 (4)	56 (6)	30 (8)	<b>0,008</b>	
<b>Comorbidades</b>	<i>HAS</i>	1436 (63)	534 (55)	186 (50)	<b>&lt;0,001</b>
	<i>Diabetes Mellitus</i>	764 (34)	280 (29)	94 (25)	<b>0,001</b>
	<i>DLP</i>	949 (42)	293 (30)	114 (30)	<b>&lt;0,001</b>
	<i>FA/Flutter</i>	638 (28)	283 (29)	99 (26)	0,527
	<i>Alcoolismo</i>	189 (8)	132 (14)	52 (14)	<b>&lt;0,001</b>
	<i>Tabagismo</i>	676 (30)	346 (36)	133 (36)	<b>0,001</b>
	<i>DPOC/Asma</i>	162 (7)	69 (7)	22 (6)	0,669
	<i>Hipotireoidismo</i>	324 (14)	182 (19)	74 (20)	<b>&lt;0,001</b>
	<i>IAM</i>	524 (23)	210 (22)	80 (21)	0,654
	<i>Angioplastia</i>	300 (13)	133 (14)	60 (16)	0,319
	<i>RVM</i>	320 (14)	97 (10)	38 (10)	0,003
	<i>Sem comorbidades</i>	131 (6)	83 (9)	39 (10)	<b>&lt;0,001</b>
<b>PAS (mmHg)</b>	115 (0,5)	113 (0,8)	112 (1,6)	0,791	
<b>PAD (mmHg)</b>	72 (0,3)	71,6 (0,5)	69 (0,9)	0,134	
<b>FC (bpm)</b>	69 (0,3)	69 (0,1)	66 (1,1)	0,354	
<b>Marca-passo</b>	228 (10)	111 (11)	23 (6,1)	<b>0,013</b>	
<b>CDI</b>	214 (9)	101 (10)	47 (12)	0,137	
<b>TRC</b>	325 (14)	122 (13)	39 (10)	0,097	
<b>Dados Ecocardiográficos</b>					
<i>FE (%)</i>	27,9 (0,2)	29,7 (0,3)	30,0 (0,4)	<b>&lt;0,001</b>	
<i>DDVE (mm)</i>	64,1 (0,3)	63,3 (0,4)	63,0 (0,6)	0,684	
<i>DSVE (mm)</i>	54,8 (0,3)	53,5 (0,4)	52,6 (0,6)	<b>0,017</b>	
<i>Diâmetro AE (mm)</i>	47,4 (0,2)	47,1 (0,3)	47,5 (0,5)	<b>0,001</b>	
<i>Septo (mm)</i>	9,1 (0,1)	9,5 (0,1)	9,4 (0,1)	<b>&lt;0,001</b>	
<i>Parede Posterior (mm)</i>	8,9 (0,1)	9,0 (0,1)	9,1 (0,1)	<b>0,001</b>	
<b>Valores laboratoriais</b>					
<i>Hemoglobina (g/dL)</i>	13,8 (0,1)	13,9 (0,1)	13,9 (0,1)	0,849	
<i>Ureia (mg/dL)</i>	57,7 (6,1)	48,6 (5,2)	48,8 (6,3)	0,155	

**Continuação Tabela 17**

<i>Creatinina (mg/dL)</i>	1,2 (0,2)	1,4 (0,3)	1,2 (0,1)	<b>0,001</b>
<i>Sódio (mg/dL)</i>	139 (1,4)	139 (0,7)	137 (0,7)	0,091
<i>Potássio (mg/dL)</i>	4,4 (0,2)	4,3 (0,1)	4,5 (0,2)	0,399
<i>BNP (pg/dL)</i>	317 (85-673)	339 (162-780)	424 (176-850)	0,180

**Medicação**

<i>Tiazídicos</i>	510 (22)	184 (19)	61 (16)	<b>0,008</b>
<i>Furosemida</i>	1386 (61)	621 (65)	225 (60)	0,109
<i>IECA/BRA</i>	1870 (82)	784 (81)	324 (87)	<b>0,045</b>
<i>Beta Bloqueadores</i>	2000 (88)	844 (88)	336 (90)	0,457
<i>Espironolactona</i>	1242 (55)	571 (60)	242 (65)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Hidralazina</i>	497 (22)	193 (20)	58 (15)	<b>0,017</b>
<i>Isossorbida</i>	433 (19)	172 (18)	48 (13)	<b>0,016</b>
<i>Digoxina</i>	553 (24)	207 (22)	61 (16)	<b>0,002</b>
<i>Ivabradina</i>	31 (1)	24 (2)	13 (3)	<b>0,005</b>
<i>Amiodarona</i>	392 (17)	172 (18)	61 (16)	0,760

NYHA: New York Heart Association. HAS: hipertensão arterial sistêmica. DM: diabetes mellitus. DLP: dislipidemia. FA: fibrilação atrial. IAM: infarto agudo do miocárdio. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. RVM: revascularização miocárdica. PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. FC: frequência cardíaca. CDI: cardiodesfibrilador implantável. TRC: terapia de ressincronização cardíaca. BNP: brain natriuretic peptide. FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo. DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo. AE: átrio esquerdo. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina. BRA: bloqueador do receptor de angiotensina.