



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Asma Cardíaca

Helena Marta Gonçalves Matos Pereira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco

Covilhã, maio de 2014

Dedicatória

A todos os que, de alguma forma, contribuíram para a conclusão desta etapa acadêmica e me deram a possibilidade de cumprir um sonho. Não poderia deixar de dedicar este trabalho aos meus pais, ao meu irmão e ao meu namorado, sem os quais não seria possível realizá-lo.

“Acredito muito na sorte;
Verifico que quanto mais trabalho,
Mais a sorte me sorri.”
Thomas Jefferson

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Miguel Castelo-Branco, pelo exemplo que foi para mim desde o primeiro dia, pela orientação e disponibilidade demonstradas não só durante a tese, mas durante esta etapa, e ainda pelo modelo que levarei comigo para o futuro.

Aos meus pais, pelo apoio, pela confiança, pela paciência e por fazerem constantemente do longe mais perto.

Ao meu irmão Jorge, por ser o ombro amigo que é e por acreditar sempre.

Ao Luís, pela compreensão e paciência, e por me lembrar que somos do tamanho dos nossos sonhos.

Aos meus amigos incondicionais, incansáveis na tarefa de me apoiarem no melhor e no pior: à Sofia, à Rita, à Luciana, ao Nuno, à Filipa, à Mariana, ao Almeida e à Constança.

Resumo

A Insuficiência Cardíaca é uma síndrome clínica com uma prevalência de 22 milhões de adultos no mundo; a sua incidência global é de aproximadamente 2 milhões de novos casos por ano.(1)

A disfunção cardíaca gera várias patologias do foro respiratório, com diversas manifestações clínicas. A associação entre Insuficiência Cardíaca Esquerda e respiração sibilante/peira define o termo “Asma Cardíaca”, assim chamado pela primeira vez por Hope, Osler e McKenzie em 1835 (2). Esta condição representa cerca de 1/3 das apresentações clínicas nos doentes idosos (3, 4). Os mecanismos que envolvem esta condição clínica ainda são obscuros (2, 3), tanto a nível da fisiopatologia como do seu diagnóstico, e da terapêutica adequada a estes casos.

O presente trabalho tem como objetivo fazer uma revisão sobre Asma Cardíaca, nomeadamente as características clínicas que a definem, quais os mecanismos fisiopatológicos que a caracterizam, as suas manifestações clínicas, outras condições associadas e a sua inter-relação, os meios complementares de diagnóstico utilizados para o seu esclarecimento e as atitudes terapêuticas atuais. Pretende-se ainda estudar quais os novos desenvolvimentos científicos e abordagens nesta área, fazendo um ponto da situação sobre o estado da arte.

Para cumprir estes objetivos, foi efetuada uma pesquisa/revisão da literatura médica baseada nos seguintes termos: *Cardiac Asthma, Pulmonary Manifestations of Left Heart Failure, Heart Failure Symptoms, Cardiac Wheeze*. Esta pesquisa recorrerá a conhecimentos nas áreas de fisiologia, patologia médica, cardiologia, pneumologia e imagiologia.

Palavras-chave

Cardiac Asthma, Pulmonary Manifestations of Left Heart Failure, Heart Failure Symptoms, Cardiac Wheeze

Abstract

Heart Failure is a clinical syndrome that affects 22 millions of adults worldwide. Its incidence is approximately 2 million cases per year.(1)

Cardiac dysfunction is related with a various number of respiratory pathologies, which of them with several clinical manifestations. The association between Left Heart Failure and wheezing defines Cardiac Asthma, a term recognized for the first time by Hope, Osler and McKenzie in 1835.(2) It represents one third of clinical forms in elderly patients (3, 4). The physiopathologic mechanisms, ways of diagnosing and therapeutics of this condition are still obscure (2, 3).

The present study aims to be a review about Cardiac Asthma, specifically about its clinical features, associated physiopathology, clinical manifestations, associated clinical conditions and their relationship, adequate diagnosing exams and therapy. With this work, I also look forward to study which are the new scientific approaches in this area, as well as making a summary about the state of art.

Thus, this is a research/review of medical literature based on the following keywords: *Cardiac Asthma, Pulmonary Manifestations of Left Heart Failure, Heart Failure Symptoms, Cardiac Wheeze*. This research will be based on notions of medicine, medical pathology, cardiology, pulmonology and medical imaging.

Keywords

Cardiac Asthma, Pulmonary Manifestations of Left Heart Failure, Heart Failure Symptoms, Cardiac Wheeze

Índice

Introdução.....	1
Capítulo 1: Asma Cardíaca, uma caracterização	3
1.1 Definição e enquadramento da Asma Cardíaca como manifestação da Insuficiência Cardíaca Esquerda	3
1.2 Epidemiologia, Etiologia e Fatores de Risco	5
1.3 Fisiologia e Fisiopatologia.....	6
1.4 Manifestações Clínicas	9
1.5 Exames Complementares de Diagnóstico Utilizados	9
1.6 Terapêuticas Recomendadas	11
1.7 Prognóstico	13
Capítulo 2: Relação Com Outras Entidades Patológicas.....	15
2.1 Asma Cardíaca versus Asma Brônquica	15
2.2 Asma Cardíaca e Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica.....	16
Capítulo 3: Avanços Mais Recentes	21
3.1 O papel da Circulação Brônquica na Fisiopatologia da Asma Cardíaca	21
3.2 Descobertas a Nível Celular: Adrenorreceptor β_3 Pulmonar e Cardíaco	22
3.3 Papel do Péptido Natriúético B na Avaliação da Dispneia.....	23
3.4 Novos Meios Complementares de Diagnóstico	24
3.4.1 Análise Computorizada dos Sons Pulmonares.....	24
3.4.2 Utilidade dos Exames Ecográficos	25
3.5 A Influência da Obesidade na Função Pulmonar dos Doentes com Insuficiência Cardíaca.....	27
3.6 Apresentações Clínicas Atípicas de Asma Cardíaca.....	28
Conclusões	33
Referências Bibliográficas	37

Lista de Figuras

Figura 1 - “Auto-retrato com o Doutor Arrieta” (1820), Francisco Goya (16)	5
Figura 2 - Secções histológicas de pulmão de (A) ratinho-controlo e (B) ratinho com isquémia do miocárdio. (25)	8
Figura 3 - Tomografia Computorizada de alta resolução de uma doente de 50 anos com tosse crónica. (22)	10
Figura 4 - Alteração da função pulmonar na IC de acordo com as teorias da circulação brônquica. (27)	21
Figura 5 - Imagens representativas da vibração energética dos sons pulmonares. (42)	25
Figura 6 - Representação das 8 regiões torácicas a pesquisar na ecografia pulmonar. (44)...	26

Lista de Acrónimos

α -SMA	Actina- α do Músculo Liso
AC	Asma Cardíaca
ACCF	American College of Cardiology Foundation
AE	Aurícula Esquerda
AHA	American Heart Association
Anti- β -AR	Auto-anticorpos contra os β -Adrenorreceptores
β_3 -AR	β_3 -Adrenorreceptor
BNP	Péptido Natriurético B
CO ₂	Dióxido de Carbono
CVF	Capacidade Vital Forçada
CRF	Capacidade Residual Funcional
CPT	Capacidade Pulmonar Total
DCV	Doença Cardiovascular
DLCO	Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono no Pulmão
DM	Condutância específica da membrana para o Monóxido de Carbono
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
ECG	Eletrocardiograma
ESC	European Society of Cardiology
EV	Endovenoso (a)
FE	Fração de Ejeção
FEV1	Volume Expiratório Forçado no 1º segundo
GINA	Global Initiative for Asthma/Iniciativa global para a Asma
HTA	Hipertensão Arterial
IC	Insuficiência Cardíaca
IECA'S	Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina
mRNA	RNA mensageiro
NT-próBNP	Fragmento AminoTerminal do BNP
PCR	Proteína C-Reativa
TGF- β	Fator de Transformação do Crescimento β
VCI	Veia Cava Inferior
VE	Ventrículo Esquerdo
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
VC	Volume Corrente

Introdução

A morbidade e mortalidade relacionadas com as doenças cardiovasculares têm um grande peso na sociedade atual, inclusivamente em Portugal. Assim sendo, o reforço e renovação do conhecimento sobre estas doenças através de estudos científicos adequados torna-se pertinente, de modo a melhorar a prática clínica e a qualidade de vida dos nossos doentes.

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma das doenças que faz parte desse grupo, e embora esteja largamente estudada, existem certas manifestações que importa explorar cientificamente, como as manifestações pulmonares que lhe estão associadas. Os estudos nesta área têm grande relevância clínica, uma vez que a frequência em que os doentes com doença cardiovascular têm doença pulmonar concomitante é elevada, como resultado dos fatores de risco serem comuns a ambas as entidades (4), como será discutido à frente.

A Asma Cardíaca (AC) é um espectro particular das manifestações pulmonares da IC, caracterizando-se por pieira, sibilos, tosse e dispneia de predomínio noturno. (2-4) Esta entidade está normalmente associada à disfunção do coração esquerdo e tem uma fisiopatologia própria, sendo relativamente comum nos doentes com IC.

O presente estudo pretende fazer uma caracterização desta entidade ao nível da sua definição clínica, epidemiologia e etiologia associadas. A fisiopatologia que a caracteriza é ainda alvo de várias dúvidas, e este trabalho pretende realçar os mecanismos e pontos mais importantes, bem como destacar as evidências mais recentes.

Será também abordada a apresentação habitual e as manifestações clínicas associadas, bem como os meios complementares de diagnóstico utilizados e a terapêutica preconizada.

Devido à relação da IC com as diversas patologias pulmonares, este estudo incidirá também na relação entre a AC e duas entidades nosológicas comuns com as quais o diagnóstico diferencial pode ser difícil: a Asma Brônquica e a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica.

Os progressos científicos mais recentes também serão alvo de estudo, nomeadamente ao nível da fisiopatologia, dos novos avanços na área molecular, dos marcadores laboratoriais relacionados com a doença e da influência de certas comorbidades, como a obesidade. Também serão abordados os novos dados na área dos exames complementares de diagnóstico, nomeadamente as técnicas mais recentes e as já utilizadas, mas com um novo papel no diagnóstico da AC.

Destacaremos ainda três casos clínicos atípicos de AC, completando assim a informação existente sobre as apresentações clínicas e seguimento desta doença.

Quanto à metodologia empregada na realização desta monografia, efetuou-se uma pesquisa eletrônica nas bases de dados associadas à Pubmed e à B-on, utilizando as palavras-chave *Cardiac Asthma, Pulmonary Manifestations of Left Heart Failure, Heart Failure Symptoms, Cardiac Wheeze*. Recorreu-se ainda a capítulos de livros em formato digital, tal como citado nas referências bibliográficas. Não se fez nenhuma restrição de idioma nem de data de publicação, embora se tenha primado sempre pelos dados mais atuais.

Este estudo científico representa então o trabalho final para a minha Dissertação de Mestrado.

Capítulo 1: Asma Cardíaca, uma caracterização

1.1 Definição e enquadramento da Asma Cardíaca como manifestação da Insuficiência Cardíaca Esquerda

As doenças cardiovasculares têm um papel muito relevante na saúde dos portugueses. Dos óbitos registados em Portugal em 2012, 30,4% foram devidos a doenças relacionadas com o aparelho cardiocirculatório, o que faz com que estas patologias sejam a principal causa de morte no nosso país.(5) A Insuficiência Cardíaca faz parte deste leque de doenças, mas não existem dados tão recentes sobre a sua epidemiologia. Segundo um estudo de 2002, a sua prevalência no nosso país varia entre 1,36% no grupo etário dos 25 aos 50 anos e 16% no grupo etário acima dos 80 anos.(6, 7)

De acordo com as guidelines mais recentes (tanto europeias como americanas), esta entidade patológica pode ser vista como uma doença progressiva iniciada após um evento inicial que lesiona o músculo cardíaco, levando à incapacidade de um ou os dois ventrículos se encherem ou bombearem sangue, o que globalmente resulta na contração anormal do coração. (1, 8-11) Convencionalmente, a IC é vista como resultando da falha na capacidade do coração bombear sangue suficiente para a circulação de modo a preencher adequadamente os requisitos metabólicos do corpo e formar um retorno venoso adequado. (1, 10).

É mais comum que seja uma doença do miocárdio a causar disfunção ventricular sistólica; contudo, as anomalias da função ventricular diastólica ou das válvulas cardíacas, pericárdio, endocárdio, do ritmo cardíaco e condução cardíaca também podem levar a IC.(10, 11) Embora haja várias etiologias, algumas afetam tendencialmente a função sistólica ou diastólica; porém, muitos doentes com disfunção sistólica têm um componente de disfunção diastólica. (1) A disfunção ventricular sistólica é traduzida pela diminuição da Fração de Ejeção (FE) (<40-50%), que é a medida da quantidade de sangue que o ventrículo bombeia a determinada altura (9), representando então o volume de ejeção do Ventrículo Esquerdo (VE), ou seja, o volume diastólico final menos o volume sistólico final.(10) Este fenómeno é conhecido como IC com diminuição da FE, com FE <40% segundo as guidelines da American Heart Association (AHA) (11), ou FE <40-45% de acordo com as guidelines da European Society of Cardiology (ESC).(10) Contudo, é de notar que doentes com FE normal (> 40-50%) também desenvolvem IC devido às pressões de enchimento do VE cronicamente elevadas, ao que se chama IC com preservação da FE.(9-11). Já os termos IC Direita e IC Esquerda representam síndromes que se apresentam com congestão pulmonar ou sistémica levando ao engurgitamento jugular, no

caso da IC direita; e edema dos membros inferiores ou edema pulmonar, no caso da IC Esquerda. (9)

Todavia, há que ter em atenção que o diagnóstico de IC é clínico(11, 12): não há nenhum exame “gold-standart” para fazer diagnóstico, embora o ECG em repouso, o ecocardiograma e a medição do péptido natriurético sérico possam ser úteis. (10-12) A dispneia e fadiga são queixas ou sintomas comuns na apresentação dos doentes com IC (10, 11, 13). Outros sintomas são baixa tolerância ao exercício físico (dispneia para esforços), ortopneia, dispneia paroxística noturna, tosse noturna, nictúria, e pieira/respiração sibilante.(10, 11)

A apresentação clínica da IC Esquerda pode ainda simular a de uma crise de asma, com os sintomas típicos de obstrução brônquica como a tosse e sibilos (2), sendo muito frequente que os doentes com disfunção do VE se apresentam com tosse de predomínio noturno, pieira e dispneia.(4) Esta associação entre IC Esquerda e respiração sibilante/pieira define o termo “Asma Cardíaca”, assim chamado pela primeira vez por Hope, Osler e McKenzie em 1835 (2), embora Hope tenha sido o primeiro a publicar o termo, em 1832.(4) Esta condição representa cerca de 1/3 das apresentações clínicas de IC nos doentes idosos. (2) Incluem-se ainda como manifestações clínicas a tosse e ortopneia. (4) A relevância desta constelação de sintomas estende-se à inclusão da pieira como critério clínico de diagnóstico de IC congestiva na Escala de Boston. (3, 14)

Uma curiosidade histórica interessante sobre a AC é que, apesar do termo médico só ter sido cunhado em 1832, e depois novamente publicado em 1835, existe um relato de um episódio muito provável de AC anterior a essa data, que afetou um pintor famoso, o espanhol Francisco Goya. Em 1819, Goya, que era já um idoso (à data teria 73 anos) e sofria de doença cardíaca de provável origem sífilítica, procurou um médico por queixas de ortopneia relacionada com IC Esquerda e sensação de morte iminente. O médico fez todos os possíveis e conseguiu resolver a situação clínica, o que motivou o pintor a fazer uma pintura como agradecimento. O quadro (reproduzido adiante) mostra Goya e o médico assistente num momento de agudização da doença.(15) Nele podemos reparar em algumas características típicas de IC, e provavelmente de AC, tais como a expressão de “fome de ar”, a palidez, a pele subcianótica e a boca semiaberta (representando sinais de dispneia), de onde quase se poderia ouvir o murmúrio produzido pelo transudado líquido que ocuparia os bronquíolos. Goya acabaria por superar esta crise (15), tendo deixado um possível retrato pictórico de um doente com AC.



Figura 1 - “Auto-retrato com o Doutor Arrieta” (1820), Francisco Goya (16)

1.2 Epidemiologia, Etiologia e Fatores de Risco

Estudos recentes demonstram que a taxa de doentes não-idosos com pieira e IC, ou seja, com Asma Cardíaca à apresentação, é de 10-15%,(3) sendo que nos idosos essa percentagem sobe para 35%. (3, 4) Este valor coincide com dados de 2013, que estimam que a Asma Cardíaca (AC) constitui 1/3 das apresentações clínicas de IC nos doentes idosos. (2)

A AC é causada pela obstrução brônquica resultante do edema pulmonar que se forma na IC, tratando-se de uma das possíveis anomalias respiratórias associadas à disfunção respiratória de origem cardíaca.(2) Como tal, a etiologia da AC está intimamente relacionada com os mecanismos fisiopatológicos da IC e com a etiologia desta. Assim, a IC Esquerda consequente a uma coronariopatia, hipertensão arterial (HTA), cardiopatia de origem etílica, ou ainda a uma disfunção diastólica do VE secundária a uma hipertensão arterial pulmonar relacionada com uma insuficiência respiratória severa resultam na sintomatologia da AC. (17)

Por isso, é seguro assumir que os fatores de risco para AC sejam sobreponíveis aos da IC. Os fatores de risco para o desenvolvimento de IC são os fatores de risco cardiovascular, ou seja, Sexo Masculino, Envelhecimento, HTA, Diabetes Mellitus, Obesidade, Dislipidemia, História Familiar de Doença Cardiovascular (DCV), Doença Valvular Cardíaca, Coronariopatia, Tabagismo e Sedentarismo. (18, 19) Estes fatores podem ainda subdividir-se em modificáveis

(Tabagismo, Diabetes, Dislipidemia, Sedentarismo, HTA, Obesidade e Doenças Cardíacas) e em não modificáveis (Envelhecimento, Sexo Masculino e História Familiar de DCV).

O Tabagismo merece especial atenção: este hábito afeta os mais variados órgãos e sistemas, causando stress oxidativo sistêmico e inflamação, o que pode levar, ou até mesmo piorar, as doenças cardíacas crônicas, e também a AC. (4)

Também é necessário ressaltar que são os sinais e sintomas de congestão pulmonar (cuja fisiopatologia e relação com a AC será discutida posteriormente) que respondem pela maior taxa de admissões hospitalares e mortalidade em doentes com IC, em detrimento do baixo débito cardíaco. (20)

1.3 Fisiologia e Fisiopatologia

A elevação da pressão de enchimento do VE que acontece na IC devido à sobrecarga de volume, leva ao aparecimento de hipertensão pulmonar venosa, tanto pelo aumento do gradiente transpulmonar (pressão arterial pulmonar média menos a pressão pulmonar capilar em cunha média) como pelo aumento da resistência vascular pulmonar, resultante do tónus pulmonar anormal e do remodelamento pulmonar que correm na IC (21), como será discutido.

A elevação das pressões no VE também se reflete na aurícula esquerda (AE), ocorrendo elevação da pressão de enchimento da mesma. Estes fenômenos levam à hipertensão pulmonar venosa e a uma redistribuição do fluxo sanguíneo no pulmão, sendo que com o aumento das pressões de enchimento, os fluídos começam a extravasar a barreira microvascular e a acumular-se no interstício pulmonar.(22) A congestão ou edema pulmonar é definida pela acumulação de fluído nos pulmões e leva a alterações nas trocas gasosas e hipoxemia arterial.(21) O edema pulmonar cardiogénico resulta do aumento nas pressões hidrostáticas dos capilares pulmonares. À medida que os fluídos se acumulam no compartimento intersticial, os alvéolos começam a inundar também, levando à congestão pulmonar. (22) A elevação da pressão arterial (ou seja, da pós-carga), particularmente nos doentes com disfunção diastólica também pode precipitar a congestão pulmonar severa. (21)

A formação do edema pulmonar divide-se em três etapas. A primeira caracteriza-se por um aumento do volume sanguíneo pulmonar (já referido anteriormente), que leva ao conseqüente aumento da resistência periférica das vias aéreas, mas sem impacto nas resistências totais. A segunda etapa consiste na formação de edema intersticial perivascular e peribrônquico, que induz ao aumento global das resistências e ao fecho prematuro das pequenas vias aéreas. A última etapa é a da formação do edema alveolar, associado a uma redução dos volumes pulmonares. (2)

A congestão pulmonar resulta em alterações da função pulmonar restritivas e obstrutivas: a diminuição da complacência pulmonar devido ao aumento do teor em água e volume sanguíneo do pulmão explicam o defeito restritivo, bem como a fibrose e a fadiga dos músculos cardíacos; já o defeito obstrutivo relaciona-se com o aumento da resistência das vias aéreas devido ao edema das mesmas, que resulta da formação de edema pulmonar. (23)

A obstrução brônquica que caracteriza a AC é a conjunção da compressão peribrônquica pelo edema, da dilatação dos vasos brônquicos e da broncoconstrição. Este componente de broncoconstrição é causado pela estimulação reflexa vagal das fibras C não-mielinizadas, dos receptores J sensíveis ao estiramento do espaço intersticial e dos receptores de irritação pulmonar. (2, 23) Importa referir que a IC também está associada a uma hiperestimulação adrenérgica crónica, da qual resulta uma infra-regulação dos receptores β pulmonares e da atividade da adenil-ciclase pulmonar, resultando na diminuição da capacidade de relaxamento do músculo liso das vias aéreas e consequente estreitamento do calibre das mesmas e hiperreatividade brônquica. (2, 24)

No tocante à hiperreatividade brônquica, deve-se destacar que a diminuição do calibre das vias aéreas devido à compressão da árvore traqueo-brônquica pelos vasos pulmonares dilatados, o espessamento das paredes dos brônquios e bronquíolos e o edema peribrônquico são fatores contribuintes para este fenómeno. Mas as consequências a nível pulmonar da IC Esquerda não se podem explicar apenas com base em alterações da geometria pulmonar ou pela acumulação de fluído peribrônquico. A formação de edema intersticial pode alterar a interdependência estrutural entre as vias aéreas e o parênquima pulmonar, o que pode potenciar a responsividade do músculo liso das vias aéreas a um estímulo constritivo. É ainda provável que a estimulação das fibras C não mielinizadas também esteja relacionada com a hiperreatividade brônquica na presença de elevadas pressões de enchimento dos vasos pulmonares. Esta hiperreatividade associada ao engurgitamento vascular pulmonar é devida ao aumento da expressão da actina- α do músculo liso (α -SMA), intimamente relacionado com o espessamento das paredes brônquicas e com o aumento do nº de pericitos, o que reflecte um processo de remodelação da estrutura pulmonar associado à IC. Esta remodelação inclui ainda a transformação dos fibroblastos em miofibroblastos, que também têm um papel na broncoconstrição, pelo aumento das proteínas contrácteis (Figura 2).(25)

A remodelação das vias aéreas também é mediada pelo Fator de transformação do Crescimento B (TGF- β) (4, 26), produzido pelo coração normal, e cujos níveis séricos se encontram elevados na IC.(4) Este fator, ao aumentar a deposição de matriz extracelular nas células epiteliais dos brônquios, irá causar metaplasia escamosa do epitélio brônquico e consequente estreitamento das vias aéreas, logo alterando as suas funções na troca gasosa e no tónus das vias aéreas.(4, 26)

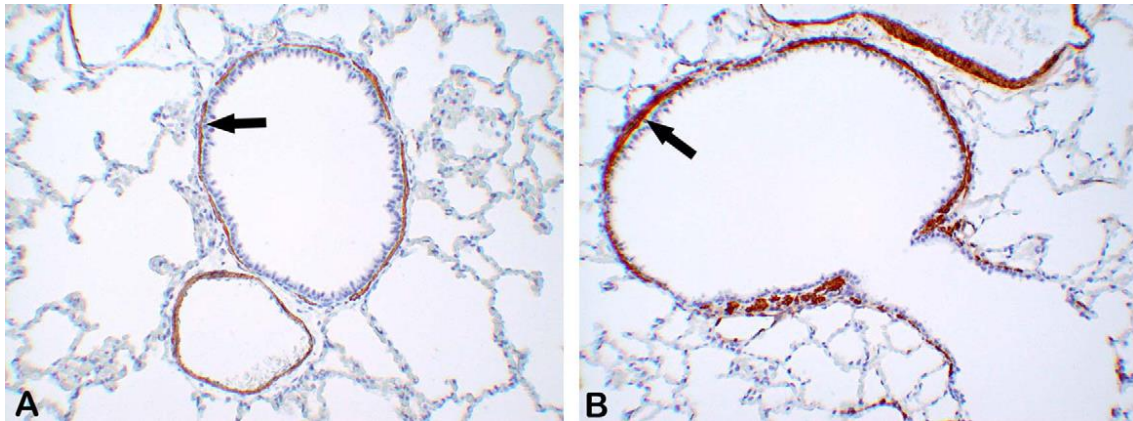


Figura 2 - Secções histológicas de pulmão de (A) ratinho-controlo e (B) ratinho com isquémia do miocárdio. Nas paredes brônquicas terminais, o músculo liso está muito mais espessado (seta) nos ratinhos com isquémia induzida (imunocoloração com anticorpo contra a α -SMA) (25)

A postura dos doentes com IC também se relaciona com o conteúdo em fluídos do pulmão. A posição supina causa aumento do retorno venoso, do volume sanguíneo central e ainda da pressão no VE (ou seja, aumento da pré-carga), o que leva a diminuição do fluxo pulmonar mais à frente e formação de edema pulmonar. Estes doentes têm ainda limitação do fluxo aéreo expiratório.(4, 27)

A inflamação tem ainda um papel na fisiopatologia da AC. A inflamação sistémica está associada à IC Crónica e também está presente em doenças que coexistem com a IC, o que acaba por englobar a AC.(4) Estudos recentes indicam que a resposta inflamatória sistémica que acompanha a IC pode refletir uma resposta à lesão miocárdica que ocorre no coração insuficiente. Marcadores inflamatórios como as citocinas pró-inflamatórias e seus recetores, moléculas de adesão celular, e quimiocinas estão elevados nos doentes com IC, tanto no caso de preservação da FE como com diminuição da FE. O que ainda não se esclareceu foi se estes marcadores estão diretamente envolvidos na fisiopatologia da IC, ou se constituem uma resposta adaptativa à lesão.(28) Assim, é bem possível que a inflamação afete não só o coração, mas também os pulmões. Os doentes com IC congestiva e edema pulmonar apresentam concentrações elevadas de lipossacarídeo e ativação do Fator de Necrose Tumoral α e da Interleucina-6.(4) Além disso, o fluído resultante da congestão pulmonar aguda é bastante rico em neutrófilos e citocinas pró-inflamatórias (21), o que reforça a ideia de que a inflamação também afeta o pulmão. Estes mediadores inflamatórios podem promover mudanças nos pulmões, uma vez que a nível local dá-se uma desregulação entre os efeitos vasoconstritores eferentes e vasodilatadores locais, levando às alterações verificadas na AC.(4)

1.4 Manifestações Clínicas

Os doentes com AC apresentam-se normalmente com sintomatologia associada ou história prévia de IC Esquerda, e respiração sibilante/pieira na auscultação pulmonar; este quadro pode simular a apresentação clínica de uma crise ou agudização de Asma Brônquica, inclusivamente com dispneia, ortopneia e tosse.(2, 22) Estes sintomas têm, usualmente, predomínio noturno. A distinção clínica entre estas duas patologias é relativamente fácil, exceto nos doentes com IC e Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) concomitantes.(4)

Já a diferença entre dispneia de origem cardiogénica e não cardiogénica requer atenção especial. A dispneia que aparece na sequência de antecedentes de tosse intensificada e expetoração, que responde aos broncodilatadores e melhora com a cessação tabágica é primariamente de origem pulmonar. Já a dispneia que surge em doentes com IC clinicamente evidente (com cianose, por exemplo), crepitações e sibilos na auscultação pulmonar e que cede com a toma de diuréticos ou nitratos é de origem cardíaca.(8) O aumento do péptido natriurético B sérico (BNP) também favorece a hipótese de dispneia de origem cardíaca (8, 29), como será discutido a seguir.

Note-se que, na vigência de IC, a dispneia, tosse e pieira resultam do aumento da pressão nos capilares pulmonares devido ao fluxo inefetivo do sangue no VE (1) que, como visto, resulta em alterações estruturais e funcionais no pulmão.

1.5 Exames Complementares de Diagnóstico Utilizados

O diagnóstico de AC é clínico. Os doentes idosos que se apresentam com tosse, pieira ou dispneia noturna podem beneficiar de uma avaliação quer da parte cardíaca como da parte pulmonar.(4) Para estudar estes doentes, a radiografia do tórax, o ECG e o ecocardiograma são indispensáveis (2), tal como acontece no estudo inicial dos doentes com IC, de acordo com as guidelines atuais.(1, 10, 11)

O ecocardiograma permite o estudo da função cardíaca e a definição da FE, o que permite deslindar as evidências imagiológicas de disfunção sistólica ou diastólica do VE.(10, 11)

A radiografia do tórax permite determinar o tamanho do coração e a presença de congestão pulmonar (1), mas, por vezes, não é muito esclarecedora na visualização de sinais de congestão pulmonar; por isso, pode-se optar por pedir uma TC de alta resolução, que irá mostrar espessamento dos septos interlobulares, opacidades em vidro despolido, espessamento peribroncovascular intersticial, efusões pleurais e cardiomegália.(22)

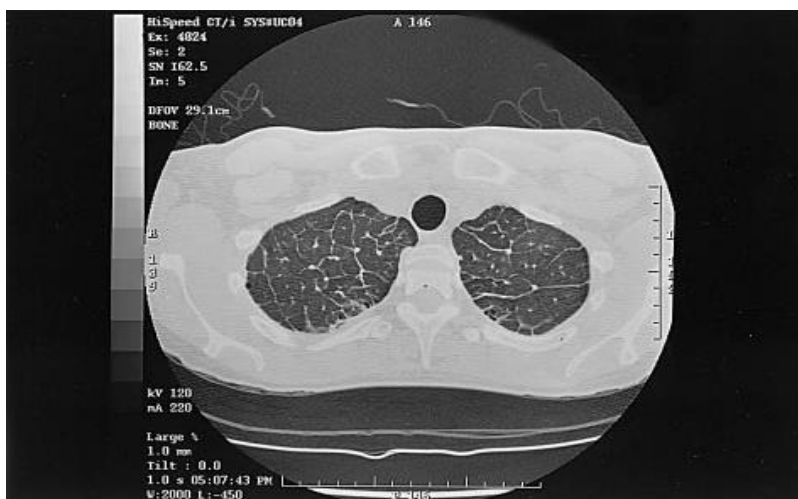


Figura 3 - Tomografia Computorizada de alta resolução de uma doente de 50 anos com tosse crônica, onde se pode verificar o espessamento dos septos interlobulares, indicando edema pulmonar. (22)

A função respiratória pulmonar normal está profundamente modificada nos doentes com IC, e consequentemente com AC. Mesmo nos doentes que têm IC com FE preservada, 94% apresentam anormalidades da função pulmonar, segundo um estudo recente. Note-se que esta afeição pode ser devido à IC em si, que causa edema pulmonar e consequente alteração da função pulmonar, ou a doenças respiratórias concomitantes. (30) A variação diurna da diurese influencia o conteúdo de água dos pulmões; logo, se há aumento do volume de água no pulmão devido ao edema pulmonar resultante da IC, há alterações nas propriedades mecânicas e de trocas gasosas do pulmão. (2, 22). Este aumento do volume pulmonar causa obstrução das vias aéreas e diminuição na condutância da membrana alvéolo-capilar. Exames como a espirometria e a pletismografia revelam um aumento no volume residual e uma diminuição no Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (FEV_1), na Capacidade Vital Forçada (CVF) e na DLCO (ou seja, na capacidade de difusão do monóxido de carbono no pulmão, devido às alterações na condutância da membrana alvéolo-capilar), defeitos mais comuns na IC por disfunção valvular. Nos casos de IC de causa não-valvular, os defeitos restritivos são mais comuns, sendo que há diminuição da CT do pulmão, verificável nas provas de exercício cardiopulmonar.(22) Mas o dado mais importante talvez seja o facto de que a maior parte destas anormalidades da função pulmonar podem ser corrigidas através da correção das anormalidades cardíacas, seja por tratamento médico ou transplante cardíaco, à exceção da diminuição da DLCO, que não se demonstrou ser completamente revertida pelo transplante. (22) Aliás, a capacidade de difusão pode até decair e levar à diminuição da tolerância ao exercício físico. (4)

O Péptido Natriurético B (BNP) é um polipéptido libertado pelos miócitos em resposta à tensão da sua parede celular. (2, 22) O BNP e o fragmento aminoterminal da sua pró-hormona (NT-próBNP) circulantes estão aumentados na IC, e são proporcionais à disfunção do VE e ao aumento da pressão de enchimento ventricular. Nos doentes com dispneia, respiração

sibilante e IC, ou seja com quadro suspeito de AC, sem hipertrofia do VE (que por si só causa aumento do BNP na circulação sanguínea), a medição do BNP sérico é prática comum e permite distinguir a dispneia de origem cardiogénica da dispneia de origem pulmonar (4), sendo que um valor sérico de BNP > 400 ng/ml torna o diagnóstico de IC muito provável num doente dispneico (2, 4), com uma especificidade de 100% e sensibilidade de 42% com um cut-off do NT-próBNP > 300 ng/ml. Para este valor sérico de NT-próBNP, o valor preditivo negativo para excluir IC é de 100%. (31) A elevação do BNP sérico, bem como da sua porção amino-terminal, o NT-próBNP, também têm valor prognóstico nos doentes com IC crónica e síndromes pulmonares agudos, sendo que um BNP elevado é fator de mau prognóstico nestes doentes. (11, 20, 22) Neste momento, estão a ser estudados outros biomarcadores séricos, que serão abordados noutra secção.

As medições do dióxido de carbono (CO₂) do final da expiração e do óxido nítrico (NO) exalado já foram testadas como exame complementar nos doentes com AC, para diferenciar a dispneia de origem cardíaca da dispneia de origem pulmonar. O nível de CO₂ expirado é mais elevado nos doentes com patologia brônquica aguda, mas apesar de este método ser fiável, não está disponível para aplicação quotidiana. (2) Mesmo assim, há um estudo que refere que os doentes com AC são mais hipercápnicos quando comparados com doentes apenas com IC congestiva. (3) Quanto ao NO exalado, este encontra-se aumentado nos doentes com IC compensada, havendo uma correlação inversa entre estes valores e os da pressão arterial pulmonar, que se perde nos doentes com IC descompensada e é restaurada após a melhoria hemodinâmica resultante da terapêutica. O NO exalado também aumenta nos doentes com IC descompensada, mas para valores inferiores aos observados nos doentes com asma brônquica, o que leva a que este método tenha pouca aplicabilidade na prática clínica. (2)

1.6 Terapêuticas Recomendadas

O tratamento da AC tem sido primariamente dirigido à melhoria da função de bombeamento do coração. (4) Para além do efeito benéfico que a terapêutica médica utilizada para a IC tem nos doentes com AC, são poucos os estudos sobre os benefícios de outras medicações, como por exemplo os broncodilatadores, diuréticos e agentes inotrópicos. No caso particular dos diuréticos e inotrópicos, estes podem atenuar alguns dos sintomas, mas não os resolvem por completo, pois existe sempre um componente fixo de obstrução ao fluxo nas vias aéreas que não responde ao tratamento. (4, 26) No caso dos diuréticos, as guidelines da ESC recomendam a sua utilização em doentes com IC e sinais ou sintomas de congestão, tanto pulmonar (manifestada pela dispneia) como periférica (manifestada pelos edemas periféricos), independentemente da FE. (10) Por isso, é plausível concluir que estes fármacos devem ser utilizados em doentes com AC, de acordo com cada caso clínico.

Nos doentes com AC, existe pouco benefício clínico e eficácia limitada na utilização das terapêuticas clássicas para a Asma Brônquica, como corticoesteróides e broncodilatadores. (4, 26) Mas estudos recentes vêm comprovar o contrário em relação aos broncodilatadores inalados, como por exemplo o brometo de ipatrópio e o salbutamol, pois demonstram que estes têm potencial para melhorar a função pulmonar em doentes com IC crónica, especialmente os que apresentam obstrução das vias aéreas. (32) O brometo de ipatrópio, um broncodilatador inalado com propriedades anti-colinérgicas (com atividade no músculo liso das vias aéreas), pode ter um papel na melhoria da função pulmonar em doentes com IC, como foi reportado num estudo com doentes referenciados para transplante cardíaco. (4)

Existem algumas evidências de que os β_2 -agonistas podem potenciar a reabsorção dos fluídos das vias aéreas distais e diminuir o edema pulmonar. Este efeito benéfico deve ser ponderado com cautela, uma vez que o mecanismo de ação destes fármacos tem efeitos cardíacos deletérios, como arritmias (maioritariamente taquicardias) e hipertensão. (4)

Foi comprovado que aproximadamente 40% dos doentes com obstrução das vias aéreas pré-uso de broncodilatadores inalados apresenta reversibilidade da obstrução com o broncodilatador, muito provavelmente através da redução do tónus das vias aéreas, o que vai de acordo com a ideia de que o estreitamento das vias aéreas que ocorre na IC e que produz a pieira característica da AC tem um componente reversível. O componente irreversível da obstrução brônquica pode estar relacionado com as alterações anatómicas irreversíveis decorrentes da IC, como já foi visto. Esta melhoria da função pulmonar pode contribuir então para a diminuição da sensação de falta de ar/dispneia e da limitação para o exercício físico que os doentes com AC experimentam. (32)

De referir ainda é o fato de que existe evidência de um maior efeito broncodilatador nas exacerbações agudas da IC (2, 32), especialmente com a utilização do brometo de ipatrópio na fase de edema pulmonar agudo, o que apoia a hipótese de uma majoração do tónus vagal brônquico que se segue ao edema pulmonar. (2) Conclui-se então que a utilização de broncodilatadores nos doentes com AC deve ser judiciosa e adequada a cada doente.

No que toca à terapêutica anti-inflamatória, especialmente anti-citocinas, existe poucos dados relativos à AC. Destaca-se apenas um estudo que refere que o uso de um anticorpo anti-TGF- β conseguiu prevenir a remodelação das vias aéreas no seguimento de provocação com um alérgeno num modelo de ratinhos com Asma Brônquica. (4)

Fica uma pequena nota em relação ao transplante cardíaco nos doentes com IC crónica: nestes doentes, o transplante cardíaco resulta numa melhoria significativa do FEV₁, CVF e Capacidade Pulmonar Total (CPT) (4, 26), o que leva ao alívio dos sintomas relacionados com a AC e melhoria da capacidade de tolerância ao exercício físico. (4)

1.7 Prognóstico

Conforme discutido anteriormente, as doenças cardiovasculares e, conseqüentemente, a IC são a principal causa de mortalidade em Portugal. Os doentes com IC têm ainda elevada frequência de outras comorbidades, o que influencia negativamente o prognóstico a longo prazo. De acordo com os dados de 2013 da AHA, a taxa de mortalidade absoluta por IC é de 50% aos 5 anos após o diagnóstico.(11) Além disso, à medida que a doença progride nos estágios da classificação da New York Heart Association para a IC, o prognóstico também piora (1), sendo esta classificação funcional um preditor independente para a mortalidade, de acordo com as guidelines americanas.(11) Já na nova classificação do American College of Cardiology Foundation (ACCF) e da AHA, a progressão nos estágios de IC está associada a uma redução na sobrevida a 5 anos.(11) O tratamento apropriado desta doença e comorbidades associadas irá melhorar o prognóstico (33), e nos últimos anos, a efetividade dos tratamentos levou a uma redução relativa de 30 a 50% na taxa de hospitalizações e a uma redução menor, mas significativa, na mortalidade, segundo dados da ESC.(10) Importa destacar que os defeitos na função pulmonar têm valor prognóstico e influência nas taxas de mortalidade dos doentes internados por IC.(34)

No que toca ao doente com AC, o prognóstico é sobreponível ao referido anteriormente. Os resultados das taxas de morbi-mortalidade a curto e longo prazo são similares entre estes doentes e os doentes com edema pulmonar cardiogénico.(3) Nesta pesquisa não se encontraram dados mais específicos sobre o prognóstico e mortalidade destes doentes.

Assim, realça-se a necessidade de mais estudos na área da terapêutica, de modo a melhorar o prognóstico e a qualidade de vida destes doentes.

Capítulo 2: Relação Com Outras Entidades Patológicas

2.1 Asma Cardíaca versus Asma Brônquica

A AC e a Asma Brônquica partilham entre si diversas características, desde a sintomatologia ser semelhante, ao fato de ambas as entidades se apresentarem com obstrução das vias aéreas e ao uso de broncodilatadores (consoante a especificidade clínica) como opção terapêutica.

Em termos de epidemiologia, enquanto a Asma Brônquica aparece mais comunmente na infância (35), a AC constitui 1/3 das apresentações clínicas de IC nos idosos. (2) Ambas as entidades têm fatores contribuintes comuns, nomeadamente o tabagismo e a apneia do sono.(4)

A Asma Brônquica é caracterizada por uma obstrução reversível das vias aéreas associada a hiperreatividade brônquica não-específica e à inflamação crónica das vias aéreas (35), sendo uma doença com grande componente alérgico. Já nos doentes com IC e dispneia sibilante, ou seja, com AC, a obstrução das vias aéreas tem um componente reversível, que responde à broncodilatação, e outro irreversível, resultante de alterações anatómicas irreversíveis decorrentes da IC, tais como o espessamento das paredes das vias aéreas devido ao edema da mucosa brônquica, ao edema peribrônquico e à fibrose. (32)

As alterações anatómicas também ocorrem na Asma Brônquica, mas ao contrário da AC, estas são devidas à resposta imunológica crónica por sensibilização a alérgenos inalados, como por exemplo ácaros, baratas, pêlo de certos animais, fungos e pólenes. A inflamação crónica das vias aéreas resulta em espessamento de todos os componentes da parede das vias aéreas, remodelação e diminuição do calibre das mesmas. (35)

A distinção clínica entre estas duas identidades é feita facilmente na generalidade dos casos, exceto em doentes com doença pulmonar crónica e IC Esquerda coexistentes, conforme discutido. A apresentação clínica da AC pode mimetizar a de uma crise de Asma Brônquica agudizada (2, 22). Tanto no caso da AC como da Asma Brônquica, os doentes apresentam-se com dispneia, ortopneia, tosse, intolerância ao exercício físico e sibilos na auscultação pulmonar. O que faz a diferença é a existência de IC prévia (para o diagnóstico de AC) (2), ou a de uma componente de sensibilização alérgica para a Asma Brônquica (35), bem como uma

hiperresponsividade brônquica associada (embora esta característica também possa estar presente nos doentes com disfunção do VE).(4)

As provas de função respiratória e a radiografia do tórax são úteis para o diagnóstico de ambas as patologias, sendo que o ecocardiograma e o doseamento do BNP sérico que demonstrem evidência de IC advogam em favor da AC (2, 22), e os testes alérgicos e a resposta com reversibilidade da obstrução das vias aéreas no teste de provocação com metacolina advogam em favor da Asma Brônquica.

Mesmo na terapêutica utilizada, há semelhanças e diferenças. Na Asma Brônquica, os broncodilatadores e os corticoesteróides são o tratamento de primeira linha; já na AC, são poucas as evidências que indicam que estes medicamentos tenham efeito benéfico, à exceção do brometo de ipatrópio (4), como referido anteriormente. Um estudo recente refere que os corticoesteróides podem ter efeitos deletérios cardiovasculares; já os β_2 -agonistas de curta duração de ação podem desencadear arritmias, sendo que alguns deles estão relacionados com um aumento na incidência de enfarte do miocárdio.(36) Note-se que os β -bloqueantes, um dos pilares terapêuticos da IC, estão contra-indicados nos doentes com Asma Brônquica, segundo as guidelines mais recentes.(10)

Importa destacar que a IC crónica pode agravar a Asma Brônquica em doentes com diagnóstico prévio de asma. (4) Além disso, a Asma Brônquica está associada a pior estado funcional e a um prognóstico mais reservado nos doentes com IC.(10)

2.2 Asma Cardíaca e Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

Uma vez que a fisiopatologia da AC está relacionada com alterações na estrutura e função pulmonares, torna-se pertinente falar da associação entre IC e DPOC, de modo a esclarecer os contextos clínicos em que a distinção entre estas duas entidades é mais difícil.

A DPOC coexiste frequentemente com a IC; esta associação tem mau prognóstico e implica um grande desafio em termos de diagnóstico e terapêutica.(10, 37) A prevalência de DPOC em doentes com IC de base é de 20 a 32%, aproximadamente.(4, 38) As duas doenças partilham como fator de risco mais comum o tabagismo, sendo que este é quase um pré-requisito para desenvolver DPOC e é o segundo fator de risco mais importante e de carácter independente para a IC Crónica.(34) A idade avançada e a inflamação crónica também são fatores de risco comuns para as duas doenças. (38) Note-se que não existem indícios de que a IC induza a exacerbações da DPOC.(4)

Na DPOC, a metaplasia de células escamosas nas vias aéreas também está associada a obstrução das mesmas (4), tal como ocorre na AC.

As manifestações clínicas da DPOC e da IC são semelhantes, o que também contribui para a dificuldade no diagnóstico. A dispneia para esforços é o sintoma comum mais frequente, bem como a fadiga não específica e a intolerância ao exercício físico. A depressão e ansiedade também são comuns em ambas as entidades clínicas. Nos casos de doentes com DPOC que se apresentam com ortopneia *de novo*, tosse noturna, dispneia paroxística noturna ou edema pulmonar agudo, cansaço fácil e redução da tolerância ao exercício físico, deve levantar-se sempre a suspeita de IC concomitante. Já no caso de uma dispneia de início agudo, manifestações como a ausência de tosse ou mudanças no carácter da expetoração devem levar à procura de causas como falência aguda do VE, em vez de exacerbação aguda da DPOC. A hiperinsuflação do pulmão, que acontece em ambas as doenças também não contribui para um exame físico esclarecedor, uma vez que as características clínicas se sobrepõem. (38)

Assim sendo, é sensato recorrer aos exames complementares de diagnóstico para avaliar a coexistência destes dois quadros clínicos. A radiografia do tórax é inespecífica para detetar a coexistência, sendo no entanto uma boa ferramenta para detetar doenças adicionais. A IC tem um efeito misto nas provas da função pulmonar, sendo que estas podem melhorar após o tratamento para a IC. Pacientes com IC e DPOC apresentam uma combinação de defeitos obstrutivos e restritivos.(38) Tendo em conta que estes defeitos na função pulmonar têm valor prognóstico na taxa de mortalidade dos doentes internados por IC, conclui-se que as provas de função pulmonar (espirometria e pletismografia) devem fazer parte de uma bateria de exames de rotina, que deverá incluir ainda o ECG, a radiografia do tórax, os biomarcadores séricos e o ecocardiograma. Note-se que a medição do BNP sérico é sensível para detetar IC (34), nomeadamente com valores superiores a 400 ng/ml (2). A ressonância magnética cardíaca pode ser considerada um exame de 2ª linha, mas é uma ferramenta útil para detetar/excluir IC nos doentes estáveis com DPOC leve a moderada, podendo também ser útil em doentes com imagens de ecocardiograma limitadas, pois permite medir a FE. (38) É também um exame cujos resultados têm importância prognóstica no curso da IC.(10, 11)

Em termos do tratamento destas doenças, há várias ressalvas a fazer. A oxigenoterapia é uma das principais medidas não-farmacológicas para melhorar a sobrevivência nos doentes com DPOC, mas neste momento não existe evidência de que a oxigenoterapia de longa duração reduza a falta de ar ou a frequência de internamentos ou a taxa de mortalidade nos doentes com IC. Mesmo assim, é sensato prescrever oxigenoterapia em doentes com IC severa e com exacerbações da DPOC, pois pode melhorar a oxigenação, embora este seja um ponto que necessita de mais estudos. (38)

No que toca a exacerbações da IC e da DPOC, como as infeções são a causa mais comum, recomenda-se antibioterapia adequada (38) quando estas ocorrerem.

Tradicionalmente, os β -bloqueantes usados como terapêutica para a IC (e que resultam na diminuição da mortalidade) estavam contra-indicados nos pacientes com DPOC concomitante (4, 38), pois poderiam provocar broncoespasmo agudo, aumentar a hiperresponsividade das vias aéreas e piorar os sintomas respiratórios. Estudos recentes indicam claramente que a DPOC não é uma contra-indicação para o uso de β -bloqueantes na IC, e a deterioração leve da função pulmonar e sintomas respiratórios não deve levar à sua descontinuação abrupta, mas antes a um esquema terapêutico com baixas doses e titulação gradual da dose. (38) De facto, os β -bloqueantes não precipitam broncoespasmo e não pioram a função das vias aéreas na maioria dos casos de doentes com IC e DPOC. Outros estudos apontam no sentido de que a seletividade dos β -bloqueantes não influencia o prognóstico dos doentes com IC e DPOC, nem dos doentes com IC apenas (39), uma vez que a cardiosselectividade destes fármacos é dose-dependente. (38) Embora as guidelines da ESC recomendem fármacos β_1 -seletivos, como o bisoprolol, metoprolol e nebivolol para o tratamento destes doentes (10), outros estudos referem que o carvedilol é o único β -bloqueante não-cardiosselectivo aprovado para o tratamento da IC e tolerado pelos doentes com DPOC (38), sendo possível que o seu suposto efeito adverso na função pulmonar seja contrabalançado por um conjunto alternativo de benefícios sistémicos, pulmonares e cardíacos. Primeiro, os recetores β_2 -adrenérgicos representam uma maior proporção da totalidade dos recetores β cardíacos nos doentes com IC. Estes doentes poderão beneficiar do antagonismo destes recetores pelos fármacos não-seletivos. Segundo, estes fármacos poderão atenuar os efeitos negativos dos β_2 -agonistas, como a disritmogénese, isquémia e inflamação, pois o carvedilol tem efeitos antioxidantes, de limpeza dos radicais livres e de sensibilização à insulina. Por último, este antagonismo dos β_2 -recetores pode reduzir a libertação de noradrenalina dos terminais adrenérgicos do miocárdio e as complicações da hipocaliémia. No que toca à parte pulmonar, os fármacos não-cardiosselectivos podem atenuar a dessensibilização pulmonar que acontece pela ativação prolongada dos recetores β_2 pelos β -agonistas. Os β -bloqueantes podem atenuar a inflamação pulmonar e reduzir a mortalidade e exacerbações pulmonares nos doentes com DPOC. (39) Outros estudos indicam que os β -bloqueantes com seletividade para os recetores β_1 não pioram a função pulmonar. (4) Contudo, este é ainda um ponto fraturante no tratamento, uma vez que também existe evidência recente de que tanto os β -bloqueantes não-cardiosselectivos e os cardiosselectivos conduzem a redução clinicamente significativa no FEV₁ e na CVF. Além disso, os β -bloqueantes não-cardiosselectivos estão associados a um índice FEV₁/CVF mais baixo. (40) Assim, conclui-se que o uso desta medicação tem de ser ponderado cautelosamente, tendo os esquemas terapêuticos de ser adequados a cada doente.

Já o uso de broncodilatadores nos doentes com IC e DPOC leva ao aumento do risco de efeitos cardíacos adversos (37, 38), tais como taquicardia sinusal, taquicardia ventricular, fibrilhação auricular, síncope, IC congestiva, enfarte do miocárdio, paragem cardíaca e morte súbita. (37). Logo, o seu uso nestes doentes deve ser ponderado e aplicado apenas para alívio dos

sintomas nas situações agudas, e depois de estudada a etiologia da dispneia e documentação objetiva do defeito respiratório obstrutivo. (37, 38)

Outros fármacos que também trazem vantagens são as estatinas e os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA's), pois resultam na redução das taxas de morbidade e mortalidade dos pacientes com DPOC, através do controlo dos fatores de risco cardiovascular. Os doentes em uso desta medicação também apresentam menor taxa de exacerbações na DPOC. (38)

Capítulo 3: Avanços Mais Recentes

3.1 O papel da Circulação Brônquica na Fisiopatologia da Asma Cardíaca

Como já referido, a congestão pulmonar é uma das características fisiopatológicas da AC. Foi sugerido que a circulação brônquica (proveniente diretamente dos ramos da aorta descende para nutrir as diversas estruturas pulmonares) pode ter um papel no desenvolvimento da congestão pulmonar e nos sintomas associados à AC, tanto pelo aumento do fluxo sanguíneo pulmonar, como pelo aumento do volume sanguíneo pulmonar com redução no fluxo devido ao aumento das pressões de enchimento do VE e/ou pressões vasculares pulmonares aumentadas.(4, 27) Este processo pode levar ao espessamento da mucosa e submucosa brônquicas e diminuição do calibre das vias aéreas, resultando em obstrução e consequente sintomatologia associada à AC, como por exemplo dispneia.(27) Estas alterações podem ocorrer através do edema e engurgitamento dos plexos vasculares da circulação brônquica que estão presentes na mucosa das vias aéreas, ou por expansão da circulação pulmonar, edema intersticial e fatores que alterem a disposição geométrica das estruturas intratorácicas e que levam à compressão das vias aéreas, como exemplificado na Figura 4. (4, 27)

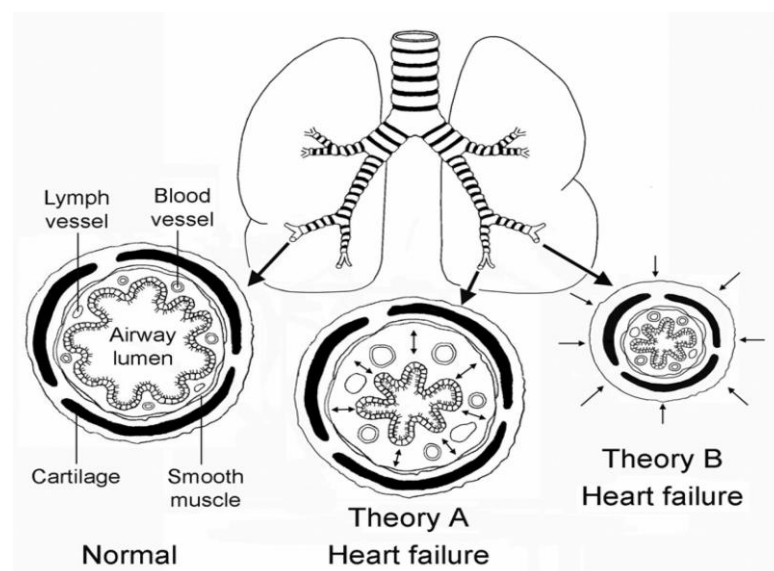


Figura 4 - Alteração da função pulmonar na IC de acordo com as teorias da circulação brônquica, ora por (A) engurgitamento vascular do plexo mucoso da circulação brônquica com espessamento da parede dos brônquios, ou por (B) expansão da circulação pulmonar, edema intersticial e/ou outras forças que levam à alteração da geometria torácica, mas sem espessamento da parede brônquica. (27)

Há outro estudo que reforça esta ideia, pois aponta para um aumento no fluxo sanguíneo brônquico em shunt em doentes com IC crónica, aumento esse que se mantém por mais 6 meses quando comparado com doentes com IC recente (2 meses) ou sem IC. Atenção que a hipóxia contínua também aumenta o fluxo sanguíneo na circulação bronquial. (4)

Ainda não há certeza de como o edema resultante da circulação brônquica influencia a diminuição do calibre das vias aéreas e a consequente obstrução. Mas estudos recentes ponderam a hipótese de que na IC há alteração do controlo reflexo da circulação brônquica, incluindo o estiramento da AE e o aumento da condutância dos brônquios. O aumento dos mediadores inflamatórios e vasopéptidos circulantes que se dá na IC resulta na estimulação de recetores que irão dilatar a circulação brônquica, resultando então em edema e consequente diminuição do calibre das vias aéreas, o que leva à obstrução das vias aéreas e aumento do trabalho associado à respiração. Tudo isto resulta em dispneia e respiração sibilante. (27) Tendo em conta esta informação, é plausível considerar a circulação brônquica como parte integrante da fisiopatologia da AC.

3.2 Descobertas a Nível Celular: Adrenorreceptor β_3 Pulmonar e Cardíaco

Há evidência crescente no sentido de que os mecanismos auto-ímmunes e a ativação do sistema simpático têm um papel de grande importância na fisiopatologia da IC, bem como na AC. Os auto-anticorpos contra os β -adrenorreceptores (Anti- β -AR) apresentam antagonismo contra os respetivos recetores, influenciando a função cardíaca. A ativação do β_3 -adrenorreceptor (β_3 -AR) leva à diminuição da contractilidade do miocárdio; estudos recentes demonstram que este recetor também está presente nos brônquios humanos, para além de se localizar no coração. Outros estudos indicam que os agonistas β_3 podem melhorar a clearance dos fluídos alveolares durante a hipóxia pulmonar, acelerando a resolução do edema pulmonar. (41)

No coração senescente, existe uma supra-regulação do β_3 -AR. Um estudo recente demonstra a existência de uma titulação maior do anticorpo contra o β_3 -AR nos doentes idosos, em comparação com um grupo de controlo, e respetiva diminuição da contractilidade cardíaca. O mesmo estudo revela que as alterações histopatológicas exibidas pelo pulmão na vigência de IC (como dilatação ligeira dos vasos sanguíneos perialveolares e estase sanguínea) ocorrem primeiro que as alterações histológicas no coração. (41)

O estudo de Miao *et al.* (41) revela ainda um achado importante: a expressão do RNA mensageiro (mRNA) do β_3 -AR pulmonar e sua proteína está diminuída em ratinhos idosos com IC, exibindo uma correlação negativa com a gravidade da IC (ou seja, quanto menor a

expressão destes marcadores, mais grave a IC). A diminuição na densidade e atividade do β_3 -AR resulta em congestão e edema pulmonar significativos.(41)

Contrariamente ao pulmão, a expressão do β_3 -AR no coração tem correlação positiva com a severidade da IC, aumentando com o agonismo do β_3 -AR cardíaco. Isto reflete-se nos níveis séricos do anti- β_3 -AR, que também têm correlação negativa com a expressão do β_3 -AR pulmonar e correlação positiva com a expressão do β_3 -AR cardíaco.(41)

Assim, sugere-se que os níveis de anti- β_3 -AR pulmonar possam atuar como um índice de referência do prognóstico nos doentes com IC (41). Possivelmente este marcador também poderá ser relevante no estudo clínico dos doentes com AC, embora sejam necessários mais estudos nesta área para consolidar o papel do β_3 -AR.

3.3 Papel do Péptido Natriúético B na Avaliação da Dispneia

Já foi referido que o BNP é largamente utilizado para a avaliação da IC, como um índice da disfunção hemodinâmica (29) e como discriminador entre dispneia de origem cardíaca e dispneia não-cardiogénica.(2, 8, 29)

Estudos recentes sobre o BNP e a disfunção do VE (uma das causas de IC) revelam que existe uma correlação significativa entre a severidade da disfunção ventricular e o valor do BNP sérico, bem como entre a disfunção ventricular e a difusão dos gases no pulmão, e ainda entre o valor do BNP sérico e a difusão dos gases no pulmão, tudo isto em situação de repouso. É sabido que o BNP se relaciona com o excesso de carga no VE (29) (o seu valor aumenta com o estiramento do VE). No estudo referido, através da avaliação da capacidade de exercício (intimamente relacionada com a severidade da disfunção do VE) e da sua influência nos parâmetros de disfunção pulmonar, como a DLCO e a condutância específica da membrana para o monóxido de carbono (DM), que são índices fisiológicos da formação de edema alveolar, chegou-se à seguinte conclusão: as alterações no BNP sérico durante o exercício e em repouso são paralelas às alterações dos parâmetros de difusão pulmonar nos doentes com disfunção severa do VE. Isto é sugestivo de que o aumento do valor do BNP sérico e a formação/resolução do edema alveolar induzido pelo exercício nestes doentes em particular estão relacionados, embora uma relação causa-efeito direta seja pouco provável.(29) Conclui-se então que se trata de mais uma evidência a favor do uso da monitorização do BNP sérico como discriminador entre dispneia de origem cardíaca e de origem não-cardiogénica e no estudo dos doentes com IC e AC.

3.4 Novos Meios Complementares de Diagnóstico

3.4.1 Análise Computorizada dos Sons Pulmonares

A distinção entre dispneia de origem cardíaca e de origem não-cardiogénica pode ser difícil, como tem sido salientado ao longo deste trabalho. São vários os métodos de estudo utilizados para ajudar os clínicos nesta destrição, nomeadamente os sintomas apresentados, a anamnese e exame objetivo, radiografia do tórax, ecocardiograma e monitorização do BNP sérico.

Os sons pulmonares são normalmente objeto de estudo no exame físico, especialmente os ruídos respiratórios adventícios; mas normalmente não são sujeitos a uma análise rigorosa.(42) Investigações recentes indicam que a análise computorizada dos sons pulmonares permite obter informação clínica de melhor qualidade e maior utilidade relativamente ao uso da auscultação pulmonar apenas.(43) As características normais dos sons pulmonares encontram-se alteradas na IC, mas também na DPOC e na Asma Brônquica (ou seja, nas doenças com afeção pulmonar), devido ao aumento/diminuição da vibração resultante da passagem do ar nas vias aéreas ou à alteração da transmissão dessa mesma vibração através do parênquima pulmonar ou espaço pleural doente. A heterogenicidade dessas doenças no pulmão também contribui para estas alterações na vibração energética produzida pelos sons pulmonares.(42)

De acordo com a Figura 5, numa situação de IC, a diminuição da área geográfica da imagem da vibração energética dos sons pulmonares é devida à diminuição da transmissão dos sons respiratórios no tecido pulmonar periférico, consequência da presença de edema pulmonar (radiologicamente evidente ou não).(43) Estas alterações serão as mesmas que os doentes com AC irão apresentar. Esta distribuição heterogénea da vibração energética dos sons pulmonares nas exacerbações da IC é produzida pela distribuição do edema pulmonar ao longo do pulmão. Uma imagem com maior área indica uma distribuição homogénea da intensidade da vibração ao longo do pulmão; já uma imagem com menor área indica uma distribuição mais focal deste parâmetro. Esta heterogenicidade que se verifica nas exacerbações da IC pode ser explicada pela distribuição gravitória do edema pulmonar, que difere entre as posições supina e ereta (4, 27, 43), e pelo espessamento heterogéneo das vias aéreas, cuja fisiopatologia já foi abordada. Outro fator que pode explicar a diminuição das áreas de vibração energética é a cardiomegália, uma característica da IC, isto porque o coração aumentado pode ocupar o espaço que os pulmões têm para se expandir na caixa torácica durante o ciclo respiratório, diminuindo assim o volume pulmonar, especialmente nos campos pulmonares inferiores. (43) Note-se que estas alterações são semelhantes entre os dois pulmões, não se verificando diferenças no rácio inspiração/expiração entre estes, mesmo em imagens dinâmicas. (42)

Nos doentes com Asma Brônquica, há assincronia entre a área geográfica da imagem da vibração energética dos sons pulmonares, muito provavelmente devido à obstrução local da passagem do ar, à heterogenicidade das alterações estruturais verificada nesta patologia e ao fluxo aéreo assíncrono. Esta assincronia mantém-se nas imagens dinâmicas, com diminuição do rácio inspiração/expiração entre os 2 pulmões. (42)

Já nos doentes com DPOC, devido às alterações estruturais na anatomia pulmonar resultantes da progressão da doença, há heterogenicidade regional na área geográfica da imagem da vibração energética dos sons pulmonares, mas sem diminuição da área total da imagem. As imagens dinâmicas revelam assincronia dentro de cada pulmão. (42)

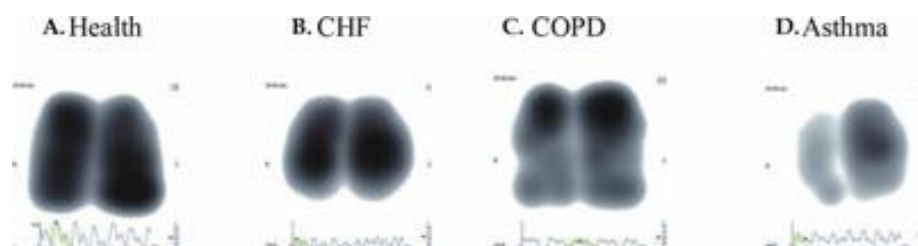


Figura 5 - Imagens representativas da vibração energética dos sons pulmonares. Nos doentes com (B) IC, a imagem é arredondada e sem irregularidades, mas com menor área, particularmente nas bases, devido ao edema pulmonar. Nos doentes com (C) DPOC, os contornos da imagem são regulares e há heterogenicidade regional, mas sem diminuição da área da imagem. Nos doentes com (D) Asma Brônquica, há assincronia nos picos das vibrações energéticas entre os dois pulmões, com alteração dos contornos da imagem. (42)

Assim, conclui-se que a análise computadorizada dos sons pulmonares (através da imagem da vibração energética produzida por estes sons) pode ser útil como complemento aos exames complementares de diagnóstico de 1ª linha quando existe dispneia, especialmente para distinguir as situações mais complexas de AC, Asma Brônquica e DPOC. O recurso a este método de diagnóstico deve ser ponderado cautelosamente, uma vez que a tecnologia de análise não está facilmente disponível nas instituições de saúde e é bem provável que tenha um custo monetário elevado. A vantagem em relação aos métodos de diagnóstico em uso seria a de providenciar informação detalhada baseada na características dos sons pulmonares produzidos pelos doentes com AC, Asma Brônquica e DPOC, o que permitiria facilitar o diagnóstico diferencial nas situações mais duvidosas.

3.4.2 Utilidade dos Exames Ecográficos

A utilidade da ecografia pulmonar como exame complementar de diagnóstico para fazer a distinção entre as diversas causas de dispneia aguda, nomeadamente a IC (44-46) tem sido largamente estudada. Vários trabalhos apontam no sentido de que os artefactos ecográficos

causados pela interação das estruturas pulmonares ricas em água com o ar, chamadas linhas B ou sinal da cauda-de-cometa, são indicativos de edema pulmonar intersticial (45, 46), que como discutido, é um componente da fisiopatologia da AC.

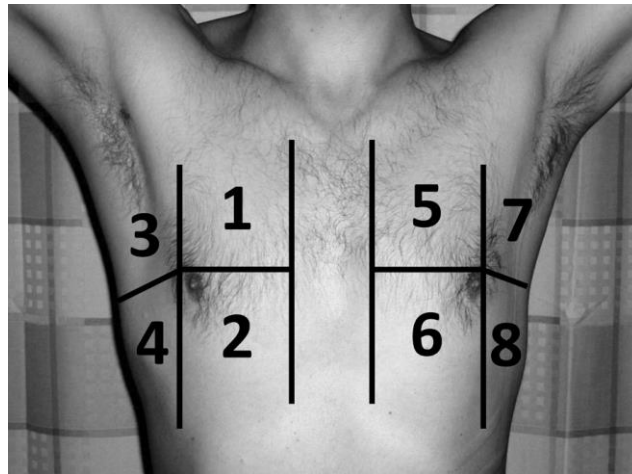


Figura 6 - Representação das 8 regiões torácicas a pesquisar na ecografia pulmonar quando se procura as linhas B, na suspeita de edema pulmonar. (44)

Um estudo nesta área revela que a combinação entre a medição do NT-pró-BNP sérico e a ecografia pulmonar (realizada por técnicos experientes) permite obter informação diagnóstica complementar logo na primeira avaliação dos doentes com dispneia e IC. Esta combinação tem 100% de sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo (VPN) e positivo (VPP), como é referido no estudo de Prosen *et al.* (45) Este também remete para a construção de um algoritmo simples para uso da ecografia pulmonar em doentes com dispneia: se existem linhas B na ecografia, deve medir-se o NT-pró-BNP; caso este valor esteja aumentado, estes dados são a favor do diagnóstico de IC agudizada; caso o valor seja normal, o diagnóstico mais provável será DPOC ou Asma Brônquica. Além de permitir fazer diagnósticos mais corretos, esta combinação de métodos permite melhorar as possibilidades de tratamento em doentes em que o diagnóstico é mais difícil, utilizando técnicas diagnósticas de fácil acesso e boa fiabilidade. (45)

Outro estudo refere que o uso da ecografia pulmonar juntamente com o ecocardiograma e a ecografia da veia cava inferior (VCI) têm 100% de sensibilidade para fazer diagnóstico de IC agudizada. O ecocardiograma permite a visualização direta da FE (já foi dito que uma FE <40-50% corresponde a IC com diminuição da FE); a ecografia da VCI é um método não invasivo de estimar o status do volume intravascular; e a ecografia pulmonar permite detetar edema pulmonar intersticial através da visualização das linhas B ou sinal da cauda-de-cometa (≥ 10 linhas, neste estudo). A combinação do ecocardiograma e da ecografia da VCI têm a mesma performance diagnóstica, mas a ecografia pulmonar permite uma avaliação do estado do pulmão (44) e, como referido anteriormente, permite excluir as causas não-cardiogénicas de dispneia e confirmar a existência de edema pulmonar intersticial.

Conclui-se que a ecografia pulmonar com avaliação das linhas B (ou cauda-de cometa) é um método simples e não invasivo para avaliação do conteúdo extra-vascular em água no pulmão, mesmo em doentes não internados (20). Um cut-off de ≥ 15 linhas B sugere acuradamente uma IC descompensada(20), embora outros estudos sugiram um cut-off mais baixo (≥ 10 linhas B).(44) Estes dados validam o uso da ecografia pulmonar como meio complementar de diagnóstico nos doentes com dispneia de origem cardiogénica e nos doentes com IC e edema pulmonar, sendo que a última situação inclui os doentes com AC. As vantagens desta abordagem são várias, uma vez que é um método de baixo custo e fácil disponibilidade/acesso.

3.5 A Influência da Obesidade na Função Pulmonar dos Doentes com Insuficiência Cardíaca

A Obesidade define-se como um Índice de Massa Corporal ≥ 30 kg/m², constituindo um dos fatores modificáveis de risco cardiovascular, e consequentemente fator de risco para o desenvolvimento de IC, como já foi referido. Portanto, é aceitável pensar que existe uma relação entre a obesidade e a função pulmonar nos doentes com AC que, como discutido, está alterada.

O estudo de Gagnon-Audet *et al.* (47) revelou dados de interesse clínico nesta temática. Está provado que a função pulmonar está, efetivamente, alterada nos indivíduos obesos, pois existe redução da Capacidade Residual Funcional (CRF) e do Volume Corrente (VC), bem como encerramento das pequenas vias aéreas com a respiração. Tanto a gordura visceral como a subcutânea podem contribuir para a redução do volume pulmonar e aumentar a responsividade brônquica (47), o que, num doente com AC e respetiva fisiopatologia a nível pulmonar, pode piorar a situação clínica e o prognóstico, bem como dificultar o tratamento. Os mecanismos pelos quais a Obesidade altera a função pulmonar são, possivelmente, fatores mecânicos, aumento do estado inflamatório e influência das co-morbidades que lhe estão frequentemente associadas, como por exemplo Diabetes Mellitus, Dislipidémia e HTA.(47) A Obesidade pode ser considerada como um estado de inflamação crónica, associado frequentemente a marcadores de inflamação sistémica elevados; contudo, não se provou ainda que este estado tenha um impacto localizado no pulmão. (47)

Há evidências que apontam no sentido de que a hiperinsulinémia pode induzir um fenótipo de hipercontractilidade do músculo liso, se bem que a relação do metabolismo anormal da glicose com a hiperresponsividade das vias aéreas ainda não é clara. O mesmo estudo releva ainda que as alterações subtis da função cardíaca, a hiperglicémia ou a dislipidémia não estão, aparentemente, associadas com a hiperresponsividade brônquica nos obesos severos.

Contudo, a Proteína C-Reativa (PCR), marcador de inflamação sistêmica, estava elevada neste grupo de doentes, estando estes níveis relacionados com a hiperresponsividade brônquica nos obesos severos. Estes dados podem correlacionar-se com a fisiopatologia da Asma Brônquica (47) e, provavelmente, com a da AC, na qual a inflamação tem, sem dúvida, uma papel relevante (4), como referido anteriormente.

Embora os doentes com obesidade severa apresentem graus mais marcados de hipertrofia ventricular esquerda, a função cardíaca alterada não teve influência, globalmente, no teste de provocação com a metacolina, (47) o que está de acordo com a conclusão de que a disfunção cardíaca não apresenta uma relação com a hiperresponsividade brônquica nestes doentes.

Estas evidências refletem a necessidade de estudos futuros para esclarecerem a relação entre a obesidade e a componente pulmonar na IC, bem como reforçam a importância da adoção de estilos de vida saudáveis no combate às doenças cardiovasculares.

3.6 Apresentações Clínicas Atípicas de Asma Cardíaca

No seguimento da pesquisa científica efetuada para este trabalho, descobriu-se que nem sempre a AC se apresenta com o seu quadro clínico típico (já caracterizado anteriormente). Assim surgiu a necessidade de salientar alguns relatos de casos clínicos que descrevem apresentações atípicas de AC: um de causa iatrogénica, outro de causa infecciosa e outro relacionado com o tamponamento cardíaco.

O primeiro caso, publicado em 1990 (48), remete para um doente de 69 anos, sexo masculino, com história prévia de bronquite asmática crónica e HTA, sem história ou sinais prévios de IC, admitido numa unidade de cuidados intensivo por status asmático. A sua medicação habitual consistia em teofilina, beclometasona, fenoterol e nifedipina. Dois dias antes da admissão, começou com dispneia, que ia aumentando de intensidade e que cedia minimamente à medicação habitual. (48)

Aquando a admissão, o doente apresentava dispneia severa, cianose, diaforese, tiragem supra-costal, distensão jugular e edema periférico. A auscultação pulmonar revelou sibilos difusos. O restante exame físico era normal. A terapêutica broncodilatadora efetuada, incluindo elevadas doses de adrenalina endovenosa (EV), falhou e o doente teve de ser entubado e realizou ventilação mecânica. Algumas horas depois, uma cateterização do coração direito revelou disfunção do VE (uma causa de IC) inesperada. Suspendeu-se a administração de adrenalina e o estado hemodinâmico do doente melhorou. (48)

Neste caso, a deterioração inicial da função do coração esquerdo foi potenciada pela infusão de altas doses de adrenalina EV, um fármaco com potente efeito broncodilatador e que levou ao aumento da resistência vascular periférica e consequente aumento da pós-carga do VE, podendo ainda piorar a doença cardíaca isquêmica. Durante a infusão de adrenalina, o doente apresentou anormalidades do segmento ST no ECG, que desapareceram logo após a descontinuação da infusão. Por outro lado, a pressão arterial média decaiu com a infusão, e o índice cardíaco aumentou; estes parâmetros normalizaram com a descontinuação da infusão.(48)

Concluiu-se então que o uso de adrenalina pode ser deletério no caso de doentes com AC, o que faz todo o sentido uma vez que este fármaco agrava a pós-carga. O efeito vasoconstritor α -adrenérgico pode ter algum benefício teórico na redução do edema bronquial, mas o efeito broncoconstritor também pode acontecer, o que torna a adrenalina um fármaco perigoso nesta situação clínica. Este efeito também se pode verificar nos doentes com diminuição do débito cardíaco ou com um certo grau de disfunção do VE concomitante com uma crise asmática, não se recomendando o seu uso quando existem estas possibilidades diagnósticas. Por outro lado, o salbutamol terá efeitos mais benéficos, pois aumenta o débito cardíaco através da dilatação arteriolar periférica.(48) Note-se que atualmente a Iniciativa Global para a Asma (GINA) não preconiza o uso de adrenalina nas crises asmáticas, mas sim o de salbutamol, que é um fármaco β_2 agonista de curta duração de ação.(49)

O segundo caso, publicado em 2012 (50), é o de um doente de 27 anos, sexo masculino, não-fumador, com antecedentes de rinite alérgica sem diagnóstico formal, admitido no hospital por febre ($T=38^\circ\text{C}$), dispneia, tosse, pieira e dor torácica à esquerda, após um episódio de infeção viral uma semana antes da admissão. Com base na anamnese, exame objetivo e exames complementares de diagnóstico, foi-lhe diagnosticada asma, bronquite viral aguda e pericardite, sendo efetuada terapêutica antivírica, broncodilatadora e anti-inflamatória, com a qual não houve melhoria das queixas do foro respiratório.(50)

Procedeu-se a nova anamnese e exame objetivo duas semanas depois, que revelou antecedentes pessoais patológicos de rinite alérgica (sem diagnóstico definitivo), antecedentes familiares de asma, pieira marcada em ambos os pulmões na auscultação pulmonar, taquicardia sinusal na auscultação cardíaca, aumento nos parâmetros inflamatórios analíticos e das enzimas cardíacas. Os parâmetros auto-ímmunes eram negativos. Como o ECG não foi específico, fez-se ecocardiograma, que revelou diminuição da FE ($< 40\%$) e hipocinesia do VE, confirmando IC. Após o início de terapêutica adequada, com um diurético e um IECA, houve melhoria do quadro clínico. O ecocardiograma de controlo realizado 1 mês depois revelou melhora da função sistólica do VE. (50)

Este caso aponta para a necessidade de se pensar em patologia cardíaca, nomeadamente AC, quando não há resposta ao tratamento de uma crise de asma brônquica, uma vez que esta se

pode apresentar como mimetizando uma crise de asma. Daí, é necessário despistar todas as possíveis causas de IC, como por exemplo a miocardite, que é uma das causas de IC congestiva aguda, e quando se apresenta com pieira, traduz uma situação de AC. Como é sabido, normalmente a AC é mais comum em doentes idosos, nunca tendo sido reportada em doentes jovens com miocardite viral, como relata este caso.(50) Nos doentes jovens, o diagnóstico mais comum é mesmo o de Asma Brônquica, e este doente em particular cumpre diversas características do quadro típico de asma, como por exemplo a história familiar de asma, a pieira, dispneia e tosse apresentadas e os testes alérgicos positivos. (50) Ou seja, aquando da suspeita de um caso de AC, é importante descartar a hipótese de Asma Brônquica, como já foi salientado.

Por último, o terceiro caso data de 2013 (51), e remete para uma doente de 40 anos, de nacionalidade ganesa, residente numa zona rural, que recorreu ao médico por uma exacerbação de asma, apresentando queixas de dispneia ligeira em repouso, mas severa quando na posição ereta desde há um mês e que tinha vindo a aumentar de intensidade nas últimas 2 semanas, apesar da medicação de base e ajustes terapêuticos. A doente tinha história de HTA não tratada (nunca tomou medicação por constrangimentos financeiros) e malária, bem como história familiar de asma. A sua medicação habitual era um inalador de salbutamol, mas tinham sido adicionados budesonido, montelucaste, fluticasona/salmeterol e prednisona para controlo desta exacerbação.(51)

Ao exame físico, apresentou-se taquipneica (frequência respiratória de 22 ciclos/min), subfebril (T=37°C) e hipotensa (106/70 mmHg). A auscultação pulmonar revelou sibilos bilaterais no final da expiração em todo o campo pulmonar, com prolongamento do tempo expiratório e crepitações inspiratórias bibasais. O restante exame físico não revelou alterações relevantes.(51)

Dada a falta de outros meios complementares de diagnóstico no hospital da aérea de residência, foi feito um ecocardiograma, que mostrou sinais de tamponamento pericárdico. Foi efetuada uma pericardiocentese de emergência e drenados 750 cc de líquido, o que levou à melhoria dos sintomas respiratórios. Ao repetir o ecocardiograma, a função ventricular estava normalizada.(51) Houve ainda outras evoluções no quadro clínico, que não são relatadas aqui por se enquadrarem no tema deste estudo.

Este caso particular retrata o tamponamento cardíaco como causa não-pulmonar de broncoespasmo. O aumento da pressão nas cavidades cardíacas devido a existência de fluído intrapericárdico leva à diminuição do fluxo sanguíneo que entra nos ventrículos, e consequentemente à diminuição da FE.(51) Gera-se assim uma situação de IC Esquerda aguda, relacionada com o tamponamento cardíaco. Com a descompensação aguda, a membrana dos capilares alveolares cede às pressões aumentadas, levando ao acúmulo de fluídos no interstício pulmonar e consequente compressão bronquiolar, ou seja, a uma situação de AC.

Neste caso, o tamponamento cardíaco deveu-se a uma insuficiência renal não diagnosticada, e resultou num quadro de AC numa doente que tinha previamente Asma Brônquica. Esta situação clínica ressalta a ideia de que nem todas as situações de broncoespasmo têm origem pulmonar, e quando este é refratário, devemos pensar em AC. (51)

Este três casos demonstram a importância do raciocínio clínico e a necessidade de conhecer os vários espectros de apresentação da AC, bem como efetuar um estudo adequado dos doentes para que consigamos diagnosticar corretamente esta entidade e melhorar a qualidade de vida dos doentes.

Conclusões

O presente trabalho teve como objetivo fazer uma revisão sobre Asma Cardíaca, nomeadamente as suas características clínicas, mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas, condições clínicas associadas e a sua inter-relação, meios complementares de diagnóstico utilizados e atitudes terapêuticas em vigor. Pretendeu-se ainda abordar os novos desenvolvimentos científicos nesta área e fazer um ponto da situação sobre o estado da arte.

A AC caracteriza-se por pieira, tosse, dispneia e sibilos, na vigência de um quadro prévio de Insuficiência Cardíaca Esquerda, representando 33% das apresentações clínicas de IC em doentes idosos, e 10-15% em doentes não-idosos. Verificou-se que os doentes com IC são mais comumente internados por sinais e sintomas de congestão pulmonar do que por diminuição do débito cardíaco, e esses doentes apresentam maior taxa de mortalidade. A relevância desta entidade clínica faz com que a pieira seja incluída nos critérios clínicos de diagnóstico de IC da Escala de Boston.

A etiologia da AC está intimamente relacionada com a da IC, mas nesta revisão não se descobriu nenhuma associação entre uma etiologia particular de IC e o surgimento de AC.

No que toca à fisiopatologia da AC, esta consiste em obstrução brônquica causada pela congestão ou edema pulmonar resultantes da hipertensão pulmonar venosa que advém do aumento da pressão de enchimento do VE que se verifica na IC. O aumento das pressões hidrostáticas nos capilares pulmonares resulta em acumulação de fluídos no interstício do pulmão e atingimento das pequenas vias aéreas, com inundação alveolar e edema. A congestão pulmonar resulta em alterações funcionais restritivas e obstrutivas, sendo que na AC, a obstrução brônquica é consequência da conjugação entre a compressão peribrônquica pelo edema e fluídos intersticiais, a dilatação dos vasos brônquicos, a broncoconstrição e a hiperreatividade brônquica. Também ocorre remodelação das vias aéreas, mediada pela α -SMA e ainda pelo TGF- β , segundo as últimas evidências. Estudos recentes destacam ainda o papel da posição supina e da elevação crónica dos marcadores inflamatórios em doentes com IC na fisiopatologia da AC, situações que também se traduzem em alterações a nível pulmonar.

Em termos de diagnóstico, todas as evidências afirmam que este é clínico; mesmo assim, é conveniente fazer ECG, ecocardiograma e a radiografia do tórax a estes doentes, pois são indispensáveis Exames de 2ª linha como a Tomografia Computorizada também podem ser utilizados.

As provas de função pulmonar estão alteradas, mesmo nos doentes com IC com FE preservada. Os estudos revelam que a maioria destas anormalidades pode ser corrigida pela terapêutica médica e pelo transplante cardíaco, à exceção da DLCO. Importa destacar que os defeitos na função pulmonar têm valor prognóstico e influência nas taxas de mortalidade dos doentes internados por IC.

O BNP sérico é medido rotineiramente nestes doentes: a elevação do BNP e do NT-pró-BNP advogam em favor do diagnóstico de dispneia de origem cardiogénica e têm valor prognóstico negativo, sendo que estudos recentes confirmam o seu valor como exame diagnóstico. A medição de parâmetros como o CO₂ e o NO já foi testada, mas estes métodos têm pouca aplicabilidade clínica. Apesar disso, um estudo concluiu que os doentes com AC são mais hipercápnicos que os doentes com IC congestiva apenas.

Em termos de tratamento, a prática corrente indica que o uso de diuréticos e inotrópicos (tal como para a IC) pode atenuar alguns dos sintomas de AC, não os resolvendo por completo, pois existe sempre um componente fixo de obstrução das vias aéreas que não responde à medicação. Dados recentes comprovam a eficácia dos broncodilatadores inalados, especificamente do brometo de ipatrópio. De realçar é o fato de que o maior efeito broncodilatador se verifica nas situações de exacerbação aguda da IC. Os β_2 -agonistas podem ter algum efeito na reabsorção dos fluídos das vias aéreas distais e na diminuição do edema pulmonar, mas o seu uso deve ser ponderado caso a caso, devido aos efeitos cardíacos deletérios. Quanto ao transplante cardíaco, este resulta na melhoria do FEV₁, CVF e CPT, o que leva ao alívio dos sintomas de AC e a melhor tolerância ao exercício físico.

O prognóstico dos doentes com AC é sobreponível aos doentes com IC apenas; os resultados das taxas de morbidade e mortalidade a curto e longo prazo são semelhante entre estes doentes e os doentes com edema pulmonar cardiogénico de outra etiologia. Durante a pesquisa para este trabalho, não se encontraram dados específicos em termos de prognóstico e mortalidade dos doentes com AC.

O presente estudo refletiu também sobre a relação entre a AC e duas patologias pulmonares muito frequentes: a Asma Brônquica e a DPOC.

A AC e a Asma Brônquica partilham várias semelhanças ao nível da sintomatologia e apresentação clínica, fatores de risco, fisiopatologia e terapêutica. Mas enquanto a Asma Brônquica aparece mais frequentemente na infância, a AC é mais comum em idosos. Na fisiopatologia, a obstrução das vias aéreas da AC tem um componente reversível e outro irreversível; já na Asma Brônquica, verifica-se apenas a existência de um componente reversível. As alterações estruturais ocorrem nos dois casos, só que na Asma Brônquica são devidas à resposta imunológica crónica por sensibilização a alérgenos inalados. A distinção clínica entre estas patologias é feita facilmente, à exceção dos doentes com doença pulmonar

crônica e IC coexistentes. A história prévia de IC na anamnese aponta para o diagnóstico de AC, e o componente de sensibilização alérgica é favorável à Asma Brônquica, sendo que a hiperreatividade das vias aéreas pode existir em ambos os casos. Importa destacar que a IC Crônica pode agravar um quadro pré-existente de Asma Brônquica.

A DPOC coexiste frequentemente com a IC: a prevalência desta doença em doentes com IC é de 20-32%. Esta associação tem um prognóstico sombrio; contudo, não está provado que a IC conduza a exacerbações da DPOC. O tabagismo é um fator de risco determinante para ambas as doenças, bem como a idade avançada e a inflamação crônica. Na DPOC também se verifica metaplasia de células escamosas nas vias aéreas e obstrução, tal como na AC. As características clínicas sobrepõem-se, o que enfatiza a importância dos exames complementares de diagnóstico. Ao nível do tratamento, não existe evidência atualmente de que a oxigenoterapia de longa duração reduza a dispneia, a frequência de internamentos ou a taxa de mortalidade nos doentes com IC; mesmo assim, recomenda-se a sua prescrição em doentes com IC severa. Estudos recentes indicam claramente que a DPOC não é uma contra-indicação ao uso de β -bloqueantes na IC; a deterioração leve da função pulmonar e sintomas respiratórios que daí advêm não devem levar à descontinuação destes fármacos, mas sim ao uso de esquemas terapêuticos de baixas doses corretamente tituladas. Outros estudos apontam no sentido de que a seletividade destes fármacos não influencia o prognóstico destes doentes, uma vez que é dose-dependente. Fármacos como o carvedilol, bisoprolol, metoprolol e nebivolol são usualmente recomendados. Outros estudos suportam evidências contrárias: os β -bloqueantes cardiosseletivos e não-cardiosseletivos causam diminuição dos volumes respiratórios clinicamente relevante. Ou seja, o uso destes fármacos deve ser ponderado caso a caso com cuidado. Outros fármacos benéficos para estes doentes são as estatinas e IECA's.

Por fim, esta revisão vem destacar os novos avanços relativos à Asma Cardíaca. Estudos recentes indicam que a circulação brônquica tem um papel importante no desenvolvimento da congestão pulmonar, e consequentemente na fisiopatologia da AC.

Um estudo recente sobre os recetores β -adrenérgicos no pulmão e coração vem centrar-se no papel do recetor β_3 -AR na IC, uma vez que os níveis séricos do anticorpo para o β_3 -AR têm correlação com a gravidade desta doença, e podem ser encarados futuramente como índice prognóstico para os doentes com IC, e também com AC, no futuro.

Destacam-se ainda novas evidências na área dos exames complementares de diagnóstico. A análise computadorizada dos sons pulmonares permite obter informação clínica de maior utilidade relativamente à auscultação pulmonar apenas, e pode ainda distinguir entre a IC, a Asma Brônquica e a DPOC, o que auxilia no diagnóstico diferencial entre estas patologias. As alterações verificadas na análise dos doentes com IC e edema pulmonar refletem um padrão

particular que, quando comparado com os da Asma Brônquica e DPOC, facilita o diagnóstico diferencial. As únicas desvantagens deste método são a sua disponibilidade e custo associado.

A ecografia pulmonar tem-se revelado como a nova ferramenta ao serviço do diagnóstico de AC. A deteção das linhas B indica a presença de edema pulmonar intersticial, característico numa situação de AC; a conjugação deste método, de fácil acesso e baixo custo, com os outros exames complementares aumenta a sensibilidade e especificidade do diagnóstico de AC, através da evidência dos sinais de congestão que a caracterizam.

Evidências recentes apontam ainda no sentido de que a função pulmonar está, efetivamente, alterada nos indivíduos obesos, pois existe redução da Capacidade Residual Funcional (CRF) e do Volume Corrente (VC), bem como encerramento das pequenas vias aéreas com a respiração. Ou seja, num doente com AC e respetiva fisiopatologia a nível pulmonar, a obesidade pode piorar a situação clínica e o prognóstico, bem como dificultar o tratamento. Aguardam-se mais estudos nesta área para esclarecer a relação entre estas patologias, mas enfatiza-se a necessidade de adotar estilos de vida saudáveis.

Por fim, ao abordar alguns relatos de apresentações clínicas atípicas de AC neste trabalho, concluiu-se ainda que o raciocínio clínico integrado é extremamente importante para estes doentes, uma vez que numa asma com características refratárias deve sempre pensar-se em AC, e nem todos os casos seguem a apresentação clínica mais comum.

Note-se que, durante a pesquisa para este estudo, não foram encontradas guidelines para guiarem a ação dos médicos perante um caso de AC, sendo que esta entidade também não é referida nas guidelines mais atuais para IC.

Após a realização desta revisão, conclui-se que, apesar de existirem estudos e revisões recentes e atuais de elevada qualidade sobre a Asma Cardíaca, este é um tema em que vale a pena continuar a investigar, pois os resultados obtidos até aqui permitirão melhorar a prática clínica e a qualidade de vida dos doentes.

A título pessoal, este trabalho permitiu-me abordar e consolidar vários conceitos que fui adquirindo durante o curso, bem como familiarizar-me com novas abordagens nesta área. Além disso, através da realização desta revisão, pude exercitar a pesquisa científica, o que me permitiu compreender a importância da investigação científica e me motivou para continuar a fortalecer os meus conhecimentos através dela no futuro.

Referências Bibliográficas

1. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2012;21(5):365-71.
2. Leroy S, Martinez S, Mocerri P, Sanfiorenzo C. Pseudoasthme cardiaque. *Revue Française d'Allergologie*. 2013;53(1):32-7.
3. Jorge S, Becquemin MH, Delerme S, Bennaceur M, Isnard R, Achkar R, et al. Cardiac asthma in elderly patients: incidence, clinical presentation and outcome. *BMC cardiovascular disorders*. 2007;7:16.
4. Tanabe T, Rozycki HJ, Kanoh S, Rubin BK. Cardiac asthma: new insights into an old disease. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2012;6(6):705-14.
5. Base de dados de Portugal contemporâneo, PORDATA. Óbitos por algumas causas de morte (%) em Portugal. www.pordata.pt2014 [atualizado em 2014-02-19; citado em 2014-02-24].
6. Ceia, F., Fonseca, C. Insuficiência Cardíaca- internamento e ambulatório, unidades especializadas integradas em rede. *Revista Factores de Risco*. 2007;5:39 -45.
7. Ceia F, et al. Prevalence of Chronic Heart Failure in Southwestern Europe- The EPICA Study. *The European Journal of Heart Failure*. 2002;4:531-9.
8. I. Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease - A Textbook Of Cardiovascular Medicine*. 2012;1.
9. Pazos-Lopez P, Peteiro-Vazquez J, Carcia-Campos A, Garcia-Bueno L, de Torres JP, Castro-Beiras A. The causes, consequences, and treatment of left or right heart failure. *Vascular health and risk management*. 2011;7:237-54.
10. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2012;33(14):1787-847.
11. Writing Committee M, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., 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. *Circulation*. 2013;128(16):e240-327.
12. Haydock PM, Cowie MR. Heart failure: classification and pathophysiology. *Medicine*. 2010;38(9):467-72.
13. Herr JK, Salyer J, Lyon DE, Goodloe L, Schubert C, Clement DG. Heart Failure Symptom Relationships: A Systematic Review. *The Journal of cardiovascular nursing*. 2013.
14. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Steingart RM, Wexler JP, Budner N, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation*. 1988;77(3):607-12.

15. Fiorista F. Goya's cardiac asthma. *Giornale italiano di cardiologia*. 2011;12(10):690.
16. Potter P. Francisco José de Goya y Lucientes (1746-1828). Self-portrait with Doctor Arrieta (1820). *Emerging infectious diseases*. 2004;10(5):974.
17. Tonnel AB. Asthme de la femme âgée : réalité et diagnostics différentiels. *Revue Française d'Allergologie*. 2013;53(3):208-11.
18. Yoon HJ, Ahn Y, Kim KH, Park JC, Choi DJ, Han S, et al. The prognostic implication of metabolic syndrome in patients with heart failure. *Korean circulation journal*. 2013;43(2):87-92.
19. Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P, Tousoulis D, Katsilambros N, Stefanadis C. Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(13):1343-50.
20. Miglioranza MH, Gargani L, Sant'Anna RT, Rover MM, Martins VM, Mantovani A, et al. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography. *JACC Cardiovascular imaging*. 2013;6(11):1141-51.
21. Pappas L, Filippatos G. Pulmonary Congestion in Acute Heart Failure: From Hemodynamics to Lung Injury and Barrier Dysfunction. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2011;64(9):735-8.
22. Gehlbach BKG, E. The Pulmonary Manifestations of Left Heart Failure. *CHEST* 125669-682. 2004;125:669-82.
23. Sasaki, F. et al. Bronchial Hyperresponsiveness in Patients with Chronic Congestive Heart Failure. *CHEST*. 1990;97:534-8.
24. Borst, M. M. et al. Desensitization of the Pulmonary Adenylyl Cyclase System - A Cause of Airway Hyperresponsiveness in Congestive Heart Failure? *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(3).
25. Albu G, Petak F, Fontao F, Biton C, Pache JC, Habre W. Mechanisms of airway hyper-responsiveness after coronary ischemia. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2008;162(3):176-83.
26. Tanabe T, Kanoh S, Moskowitz WB, Rubin BK. Cardiac asthma: Transforming growth factor- β from the failing heart leads to squamous metaplasia in human airway cells and in the murine lung. *CHEST Journal*. 2012;142(5):1274-83.
27. Ceridon M, Wanner A, Johnson BD. Does the bronchial circulation contribute to congestion in heart failure? *Medical hypotheses*. 2009;73(3):414-9.
28. Hartupee J, Mann DL. Positioning of inflammatory biomarkers in the heart failure landscape. *Journal of cardiovascular translational research*. 2013;6(4):485-92.
29. Cattadori G, Wasserman K, Meloni C, Mustaq S, Contini M, Apostolo A, et al. Alveolar membrane conductance decreases as BNP increases during exercise in heart failure. Rationale for BNP in the evaluation of dyspnea. *Journal of cardiac failure*. 2009;15(2):136-44.
30. Andrea R, Lopez-Giraldo A, Falces C, Sobradillo P, Sanchis L, Gistau C, et al. Lung Function Abnormalities are Highly Frequent in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Heart, lung & circulation*. 2013.

31. Shaikh, K. et al. Pro-Brain Natriuretic Peptide Plasma Levels, Left Ventricular Dimensions and Ejection Fraction in Acute Dyspnoea. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2012;22(12):751-5.
32. Minasian AG, van den Elshout FJ, Dekhuijzen PN, Vos PJ, Willems FF, van den Bergh PJ, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with chronic heart failure. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2013;42(3):208-14.
33. Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *European journal of heart failure*. 2005;7(3):309-16.
34. Suskovic S, Kosnik M, Lainscak M. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: Two for tea or tea for two? *World journal of cardiology*. 2010;2(10):305-7.
35. Kudo M, Ishigatsubo Y, Aoki I. Pathology of asthma. *Frontiers in microbiology*. 2013;4:263.
36. Möhlenkamp S, Weinreich G, Neumann T, Voshaar T, Teschler H. Medical therapy of heart and lung diseases: Effects on the respective other organ. *Herz*. 2014.
37. Minasian AG, van den Elshout FJ, Dekhuijzen PN, Vos PJ, Willems FF, van den Bergh PJ, et al. COPD in chronic heart failure: Less common than previously thought? *Heart & lung : the journal of critical care*. 2013;42(5):365-71.
38. Zeng Q, Jiang S. Update in diagnosis and therapy of coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Journal of thoracic disease*. 2012;4(3):310-5.
39. Mentz RJ, Wojdyla D, Fiuzat M, Chiswell K, Fonarow GC, O'Connor CM. Association of beta-blocker use and selectivity with outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease (from OPTIMIZE-HF). *The American journal of cardiology*. 2013;111(4):582-7.
40. Loth DW, Brusselle GG, Lahousse L, Hofman A, Leufkens HG, Stricker BH. beta-Adrenoceptor blockers and pulmonary function in the general population: the Rotterdam Study. *British journal of clinical pharmacology*. 2014;77(1):190-200.
41. Miao G, Chen Z, Fang X, Liu M, Hao G, An H, et al. Relationship between the autoantibody and expression of beta3-adrenoceptor in lung and heart. *PloS one*. 2013;8(7):e68747.
42. Wang Z, Xiong YX. Lung sound patterns help to distinguish congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma exacerbations. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2012;19(1):79-84.
43. Wang Z, Xiong YX. Computerized lung sound analysis following clinical improvement of pulmonary edema due to congestive heart failure exacerbations. *Chinese Medical Journal* 2010;123(9):1127-32.
44. Anderson KL, Jenq KY, Fields JM, Panebianco NL, Dean AJ. Diagnosing heart failure among acutely dyspneic patients with cardiac, inferior vena cava, and lung ultrasonography. *The American journal of emergency medicine*. 2013;31(8):1208-14.
45. Prosen G, Klemen P, Strnad M, Grmec S. Combination of lung ultrasound (a comet-tail sign) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in differentiating acute heart failure from chronic obstructive pulmonary disease and asthma as cause of acute dyspnea in prehospital emergency setting. *Critical care*. 2011;15(2):R114.

46. Rempell JS, Noble VE. Using lung ultrasound to differentiate patients in acute dyspnea in the prehospital emergency setting. *Critical care*. 2011;15(3):161.
47. Gaugnon-Audet et al. Influence of cardiac dysfunction and systemic inflammation on pulmonary function and airway responsiveness in obese subjects. *Clin Invest Med*. 2013;36(5):E255-E63.
48. D. Fletcher et al. Cardiac asthma presenting as status asthmaticus - deleterious effect of epinephrine. *Intensive Care Medicine*. 1990;16:466-8.
49. Bateman E, Hurd S, Barnes P, Bousquet J, Drazen J, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *European Respiratory Journal*. 2008;31(1):143-78.
50. Sertogullarindan B, Ozbay B, Gumrukcuoglu HA, Akil MA, Bilgin MH, Yasar M. A case of viral myocarditis presenting with acute asthma attack. *Journal of clinical medicine research*. 2012;4(3):224-6.
51. Rosen S. Cardiac tamponade presenting as Refractory Asthma. *Global Advances in Health and Medicine*. 2013;2(1):18-21.