

MARCELO VILLAÇA LIMA

**Vasodilatação induzida pelo calor
através de dispositivo portátil no leito na
insuficiência cardíaca descompensada**

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

Programa de: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Pereira Barretto

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Lima, Marcelo Villaça

Vasodilatação induzida pelo calor através de dispositivo portátil no leito na insuficiência cardíaca descompensada / Marcelo Villaça Lima. -- São Paulo, 2014.

Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: Antonio Carlos Pereira Barretto.

Descritores: 1.Insuficiência cardíaca 2.Termoterapia 3.Hipertermia induzida
4.Vasodilatação 5.Raios infravermelhos/uso terapêutico 6.Hemodinâmica
7.Cateterismo de Swan-Ganz

USP/FM/DBD-017/14

EPÍGRAFE

*“... a filosofia por trás da medicina chinesa é de que o homem vive entre o céu e a terra e inclui um universo em miniatura nele. Esta teoria é usada para descrever o sistema de funções do corpo. A passagem das estações e mudanças no tempo podem influenciar no corpo humano. O vento (feng), o frio (han), o **calor** (shu), a umidade (shih), a seca (tsao) e o **calor interno** (fogo huo) são os que têm maior efeito. Estes seis fatores causais formam a fundação teórica da doença. São usados para analisar a constituição do paciente, sua enfermidade e para diagnosticar a natureza exata de sua perda global de equilíbrio psicológico e físico...”*

<http://www.chinaonline.com.br>

Fonte de Financiamento:

FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

DEDICATÓRIA

*A meus queridos pacientes, pela coragem, esperança
e confiança depositada neste trabalho.*

*A Deus, por todas as coisas maravilhosas
que me foram concedidas.*

*A minha amada esposa Daniela, sempre presente em
todos os momentos, companheira, cúmplice.
O verdadeiro amor nos torna lúcidos!*

*As minhas pequeninas filhas Julia e Thais, tão doces e
fortes, pedaços de mim, razões de minha vida.*

*A meu pai Eduardo, por sempre me mostrar o caminho
certo. Na verdade, poucos filhos são semelhantes aos
pais, a maioria é inferior...*

A minha mãe Néia, pela proteção e amor incondicional.

*A minha querida irmã Pati, pela alegria e apoio
constantes e, sobretudo, tão generosa em demonstrar
sempre tanto amor e respeito por mim.*

*A meus avós Achilles, Durvalina, Armênio e Yedda.
Dizem que netos são filhos com açúcar,
foi assim que me senti...*

AGRADECIMENTOS

A meu orientador Prof. Dr. Antonio Carlos Pereira Barretto, pela simplicidade, paciência, honestidade, conhecimento e motivação. Mais que um pesquisador, um exemplo!

Ao Dr. Marcelo Eidi Ochiai, co-idealizador desta tese e responsável pelos ensinamentos que motivaram a conclusão deste estudo.

À Enfermeira Kelly, incansável, sempre disposta a ajudar e fundamental em todas as etapas desta jornada.

Ao amigo Airton Scipioni, sempre alegre e prestativo.

*A todos os colegas de trabalho do Hospital Auxiliar de Cotoxó:
Dr. Juliano Novaes Cardoso, Dr. Paulo Cesar Morgado,
Dr. Robinson Tadeu Munhoz e demais funcionários.*

A todos os meus professores, muito obrigado, por despertar a alegria de trabalhar e de conhecer.

A todos meus amigos que durante minha vida fizeram meu coração sorrir.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Listas de Figuras

Listas de Tabelas

Resumo

Abstract

1	Introdução	1
2	Objetivos	10
3	Métodos	12
3.1	Descrição do estudo	13
3.2	População estudada	14
3.3	Metodologia	16
3.3.1	Swan-Ganz	16
3.3.2	Medidas hemodinâmicas não-invasivas	17
3.3.3	Dosagem do BNP	19
3.3.4	Manta térmica	19
4	Análise estatística	24
4.1	Amostra e randomização	26
5	Considerações éticas	28
6	Resultados	30
7	Discussão	45
7.1	Limitações do estudo	54
8	Conclusões	56
9	Anexos	58
10	Referências	62

LISTAS

ABREVIATURAS E SIGLAS

ADHERE	<i>Acute Decompensated Heart Failure National Registry</i>
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i>
CD34	<i>Cluster of Differentiation 34</i>
CDI	Cardiodesfibrilador implantável
CI	Índice cardíaco
DC	Débito cardíaco
DDH	Decúbito dorsal horizontal
DVA	Droga vasoativa
eNOS	Enzima óxido nítrico sintase
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
IC	Insuficiência cardíaca
ICD	Insuficiência cardíaca descompensada
mmii	Membros inferiores
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PAP	Pressão arterial pulmonar
PCP	Pressão capilar pulmonar
PVC	Pressão venosa central
RSV	Resistência vascular sistêmica
VE D	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
VE S	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo

FIGURAS

Figura 1 -	Esquematização da classificação hemodinâmica de Stevenson.....	3
Figura 2 -	Sessões de sauna portátil através de dispositivo infravermelho (terapia Waon)	6
Figura 3 -	(A) detalhe do <i>cuff</i> posicionado no dedo médio da mão do paciente; (B) detalhe do monitor (Nexfin HD BMEYE®).....	18
Figura 4 -	Paciente em repouso no leito. Uso do calor através de dispositivo portátil infravermelho (manta térmica) à beira do leito sob monitorização hemodinâmica contínua não invasiva.....	20
Figura 5 -	Perfil do estudo.....	32
Figura 6 -	PAM – pressão arterial média pré e pós-intervenção	35
Figura 7 -	PCPm – pressão capilar pulmonar média pré e pós-intervenção	35
Figura 8 -	CI – índice cardíaco médio pré e pós-intervenção.....	36
Figura 9 -	RVS – resistência vascular sistêmica média pré e pós-intervenção	36
Figura 10 -	FC – frequência cardíaca média do paciente conforme os dias de avaliação	38
Figura 11 -	PAM – pressão arterial média conforme os dias de avaliação	39
Figura 12 -	PCPm – pressão capilar pulmonar média (Swan-Ganz) conforme os dias de avaliação	40
Figura 13 -	CI – índice cardíaco médio (BMEYE) conforme os dias de avaliação	41
Figura 14 -	CI – índice cardíaco médio (Swan-Ganz) conforme os dias de avaliação	41
Figura 15 -	RVS – resistência vascular sistêmica média (BMEYE) conforme os dias de avaliação	42
Figura 16 -	RVS – resistência vascular sistêmica média (Swan-Ganz) conforme os dias de avaliação	42
Figura 17 -	BNP – média conforme os dias de avaliação	43

TABELAS

Tabela 1 - Características dos pacientes separados por grupo..... 33

Tabela 2 - Correlação entre os métodos..... 44

RESUMO

Lima MV. *Vasodilatação induzida pelo calor através de dispositivo portátil no leito na insuficiência cardíaca descompensada* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Fundamento: medidas adjuvantes têm sido propostas para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca, algumas não farmacológicas, como o uso do calor. Apesar dos resultados positivos para pacientes clinicamente estáveis, não existem trabalhos relacionados ao tratamento com calor na fase descompensada da insuficiência cardíaca em pacientes em uso de drogas vasoativas. **Objetivos:** avaliar os efeitos hemodinâmicos agudos do calor aplicado através da manta térmica em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada (ICD) refratária. Para isso foi estabelecido como desfechos o aumento do índice cardíaco e a redução da resistência vascular sistêmica no primeiro dia de seguimento. Como objetivo secundário, avaliar se sessões repetidas de calor por cinco dias consecutivos promoveria ou sustentaria os efeitos hemodinâmicos obtidos agudamente e, se reduziria os níveis de BNP ao longo do seguimento. **Métodos:** ensaio clínico randomizado aberto, prospectivo, com grupo controle em pacientes portadores de ICD. O estudo foi dividido em duas fases. Na primeira fase foram estudados pacientes em um único dia e foi avaliado o efeito agudo do calor antes e após a intervenção. Na segunda fase o calor foi avaliado através de sessões diárias por cinco dias consecutivos. Foi utilizada a manta térmica por radiação infravermelha para o aquecimento dos pacientes. As medidas hemodinâmicas foram avaliadas por método invasivo através do cateter de Swan-Ganz e de maneira não invasiva pelo método de *modelflow*. Os pacientes estavam em uso de inotrópico endovenoso contínuo, no perfil hemodinâmico C segundo a classificação clínico-hemodinâmica de Stevenson e foram considerados refratários após tentativa de retirada da droga vasoativa sem sucesso. A população do estudo foi dividida em 2 grupos: grupo T (termoterapia) e grupo C (controle). O grupo T foi submetido à vasodilatação térmica através da manta térmica na temperatura de 50°C por 40 minutos adicionalmente ao tratamento medicamentoso. Os pacientes do grupo C mantiveram o tratamento medicamentoso e a manta térmica foi posicionada da mesma maneira por 40 minutos, porém desligada. **Análise estatística:** as variáveis foram analisadas pelo teste exato de Fisher ou razão de verossimilhança. A normalidade foi avaliada com o teste de Komogorov-Smirnov. As variáveis quantitativas foram apresentadas por média e desvio padrão. As médias foram avaliadas com análise de variância para medidas repetidas (ANOVA). Quando significativa, utilizou-se contrastes para discriminar as diferenças entre os momentos. As medidas avaliadas em um único momento foram comparadas com teste t-Student. Foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson para a análise da correlação entre as medidas. Foram considerados estatisticamente significantes os valores de p

< 0,05. **Resultados:** entre outubro de 2007 e abril de 2013, 165 pacientes foram avaliados para possível elegibilidade. Destes, 12 pacientes recusaram participar do estudo e 105 foram excluídos pelos critérios de exclusão. Foram incluídos 48 pacientes, entretanto, 10 pacientes foram excluídos pré-randomização. Foram avaliados inicialmente 8 pacientes que foram submetidos a sessões de calor para segurança e validação do método e 30 pacientes foram randomizados até o término do estudo. No total, 38 pacientes foram estudados. Não houve diferença nas características basais entre os grupos estudados. Na primeira fase foram avaliados 38 pacientes, pré e pós-intervenção. A vasodilatação térmica foi capaz de aumentar o índice cardíaco em 24,1% e de reduzir a resistência vascular sistêmica em 16%. Na segunda fase os pacientes foram seguidos por 5 dias consecutivos conforme randomização e apresentaram melhora hemodinâmica significativa somente nos primeiros dois dias. O maior aumento do índice cardíaco foi de 23,3% e a maior redução da resistência vascular sistêmica foi de 19,3% no grupo tratado com calor. A partir do terceiro dia não houve mais benefício da termoterapia. Da mesma forma, não verificamos diferença entre os níveis de BNP dosados entre o primeiro e quinto dias de seguimento entre os grupos. **Conclusões:** o calor como vasodilatador foi capaz de aumentar o índice cardíaco e diminuir a resistência vascular sistêmica nos primeiros dias de tratamento na ICD. Entretanto, não houve benefício adicional em sessões repetidas por cinco dias consecutivos ou melhora dos níveis de BNP. Os dados sugerem que a termoterapia pode vir a representar uma abordagem terapêutica adjuvante para o tratamento dos pacientes com ICD. No entanto, um ensaio clínico randomizado com número maior de pacientes é necessário para explorar sua potencial efetividade clínica.

Descritores: 1. Insuficiência cardíaca 2. Termoterapia 3. Hipertermia induzida 4. Vasodilatação 5. Raios infravermelhos/uso terapêutico 6. Hemodinâmica 7. Cateterismo de Swan-Ganz

ABSTRACT

Lima MV. *Thermal vasodilation using a portable infrared thermal blanket in decompensated heart failure* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2014.

Background: adjuvant measures have been proposed for the treatment of heart failure patients, some non-pharmacological, such as the use of heat. Despite the positive results for clinically stable patients, there are no studies related to use thermal therapy in patients with decompensated heart failure (DHF) and in use of vasoactive drugs. **Objectives:** To evaluate the acute hemodynamic effects of heat applied through the thermal blanket in patients with refractory decompensated heart failure. It was established as outcomes the increase of cardiac index and decrease of systemic vascular resistance on the first day of follow-up. Secondary objective was to evaluate whether repeated sessions of heat for five consecutive days would promote or sustain the hemodynamic effects obtained acutely, and if it would reduce BNP levels during the follow-up. **Methods:** open label randomized clinical trial, with control group, in patients with DHF. The study was divided into two phases. In the first phase, patients were studied in a single day and the acute effects of heat were evaluated before and after intervention. In the second phase, the effects of heat were evaluated by daily sessions for five consecutive days. An infrared thermal blanket was used to heating the patients. Hemodynamic measurements were assessed through invasive Swan-Ganz catheter and noninvasively by the method of modelflow. The patients were receiving continuous intravenous inotropic therapy and were classified in the profile C according to Stevenson's clinical and hemodynamic classification and were considered refractory after failure in the attempted of withdraw the vasoactive drugs. The study population was divided into 2 groups: group T (thermal therapy) and group C (control). Group T was submitted to vasodilation through the thermal blanket at 50 °C for 40 minutes in addition to drug treatment. Patients in group C maintained the drug treatment and the thermal blanket was positioned in the same way for 40 minutes, but turned off. **Statistical analysis:** The variables were analyzed by Fisher's exact test or likelihood ratio. Normality was assessed with Komogorov-Smirnov test. Quantitative variables were presented as mean and standard deviation. Means were evaluated using analysis of variance for repeated measures (ANOVA). When significant, contrasts were used to discriminate the differences between times. Measurements evaluated at a single time were compared with Student's t test. We used the Pearson correlation coefficient to analyze the correlation between the measurements. A p-value < 0.05 was considered statistically significant. **Results:** Between October 2007 and April 2013, 165 patients were evaluated for possible eligibility. Of these, 12 patients refused to participate in the study and 105 were excluded by the exclusion criteria. There were included 48 patients, however, 10 patients

were excluded in the pre-randomization. Eight patients were initially evaluated and were submitted to heart sessions for security and validation of the method and 30 patients were randomized until the end of the study. In total, 38 patients were studied. There were no differences in the baseline characteristics between the study groups. In the first phase, 38 patients were analyzed pre and post-intervention. The thermal vasodilation was able to increase the cardiac index by 24.1% and to reduce the systemic vascular resistance by 16%. In the second phase, patients were followed up for 5 consecutive days according to randomization and showed significant hemodynamic improvement only in the first two days. The largest increase in cardiac index was 23.3 % and the greatest reduction in systemic vascular resistance was 19.3 % in the group treated with heat. From the third day there was no benefit of thermal therapy. Likewise, there was no difference in the levels of BNP measured in the first and fifth day of follow-up between groups. **Conclusions:** heat as a vasodilator was able to increase the cardiac index and lower the systemic vascular resistance in the first days of treatment in the DHF. However, there was no additional benefit in repeated sessions for five consecutive days or improvement in the BNP levels. The data suggest that thermal therapy may come to represent a therapeutic approach for the adjuvant treatment of patients with DHF. Nonetheless, a randomized clinical trial with a larger number of patients is needed to explore its potential clinical effectiveness.

Descriptors: 1.Heart failure 2.Thermal therapy 3.Hyperthermia, induced 4.Vasodilation 5.Infrared ray/therapeutic use 6.Hemodynamics 7.Catheterization, Swan-Ganz

1 INTRODUÇÃO

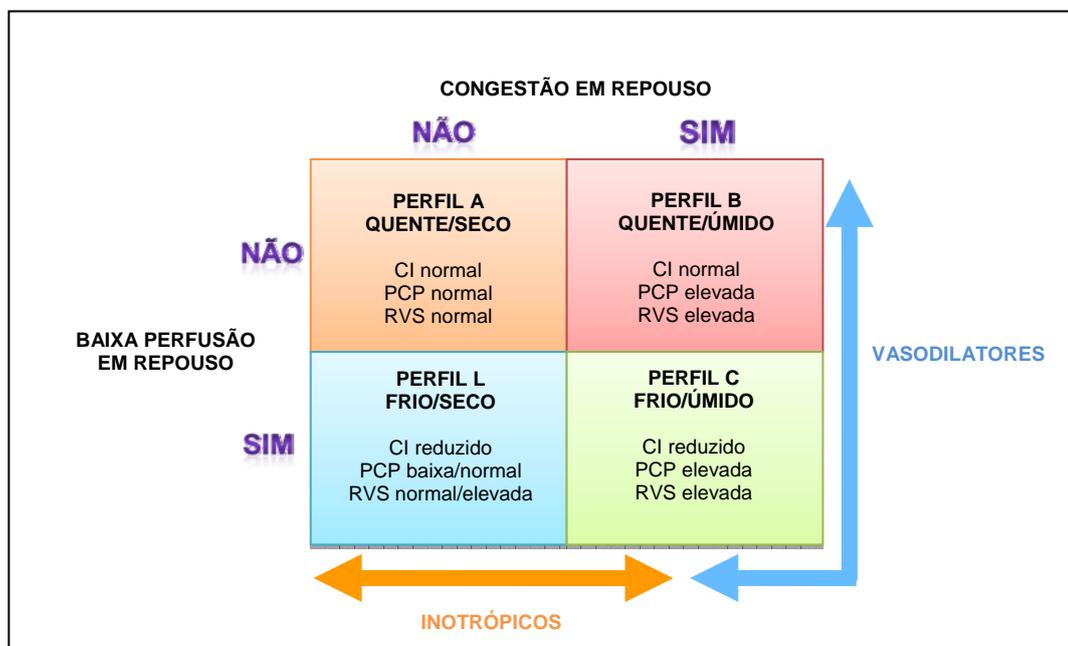
A insuficiência cardíaca (IC) é a via final da maioria das cardiopatias, e seus portadores apresentam altas taxas de internação hospitalar e mortalidade^(1, 2). A maior parte dos pacientes manifesta a forma leve da doença e evolui bem com o tratamento ambulatorial. No entanto, aqueles com formas avançadas necessitam de hospitalização em algum momento. A internação por insuficiência cardíaca descompensada (ICD) deve ser reconhecida como urgência e requer tratamento medicamentoso imediato.

A congestão pulmonar e a sistêmica são as principais manifestações apresentadas durante o período de descompensação. Já foi demonstrado que a apresentação clínica na ICD implica diretamente na conduta inicial e no tratamento⁽¹⁾.

Durante a descompensação, ocorre ativação do sistema neuro-hormonal, com conseqüente aumento da resistência vascular sistêmica, aumento da pressão capilar pulmonar e redução do débito cardíaco⁽³⁾. Nesta fase, os pacientes podem apresentar sintomas como hipotensão, má perfusão periférica, rebaixamento do nível de consciência, edema, congestão pulmonar e dispneia.

Para a avaliação dos pacientes com descompensação aguda, a classificação clínico-hemodinâmica proposta por Stevenson vem sendo utilizada⁽⁴⁾. Os pacientes com sintomas e sinais clínicos de congestão são denominados como úmidos ou congestos; na ausência dos mesmos, como secos; na presença de sinais de baixo débito, como frios e os com perfusão

periférica mantida, como quentes. Com esta proposta, ficaram definidos quatro perfis clínico-hemodinâmicos, como representados na Figura 1.



CI – índice cardíaco; PCP – pressão capilar pulmonar; RVS – resistência vascular sistêmica.

Figura 1 - Esquemática da classificação hemodinâmica de Stevenson

Esta classificação permite a instituição de medidas farmacológicas precoces, baseadas em critérios clínicos que são rapidamente obtidos à chegada do paciente ao serviço de emergência⁽⁵⁾.

Nos pacientes que se apresentam nos perfis C e L (“frios”), com frequência, há a necessidade da prescrição de inotrópicos associados ou não a vasodilatadores⁽⁴⁾.

Embora a avaliação clínico-hemodinâmica tenha um papel importante na definição da estratégia terapêutica a ser adotada nos pacientes com ICD, apresenta acurácia de 50% a 60% na capacidade de se estimar a real condição hemodinâmica quando comparada a métodos invasivos⁽⁵⁾. Isto se

deve ao fato do diagnóstico ser baseado na avaliação clínica por anamnese e exame físico, que apresentam usualmente baixa sensibilidade na estimativa diagnóstica. Assim, por vezes, é necessária a complementação da avaliação clínica com outros métodos diagnósticos. Desta maneira, evita-se a utilização inadequada de diuréticos e vasodilatadores em excesso em pacientes sem congestão ou o atraso no uso de inotrópicos em pacientes com baixo débito cardíaco⁽⁶⁾.

Mesmo assim, existe um subgrupo de pacientes que permanece dependente de inotrópicos e que não responde às medidas terapêuticas adotadas após o ajuste medicamentoso baseado na evolução clínica. Nestes casos, a avaliação da perfusão e da congestão somente por meio da observação clínica fica prejudicada, e a valorização de dados hemodinâmicos pelas medidas objetivas torna-se necessária. Este subgrupo pode ser considerado refratário ao tratamento^(7, 8).

A definição de refratariedade proposta pelas diretrizes latino-americanas para o tratamento da ICD corresponde à situação clínica na qual pacientes com diagnóstico prévio conhecido de IC apresentam-se com quadro de baixo débito e/ou congestão sistêmica e/ou limitação funcional persistente, refratário ao melhor tratamento possível⁽⁹⁾.

Nesta situação, em casos selecionados e de difícil tratamento, o uso do cateter de artéria pulmonar (Swan-Ganz) pode ser indicado^(7, 9-11). Esta intervenção pode auxiliar no tratamento por meio de medidas objetivas e pontuais, orientando o manejo das medicações pelos dados hemodinâmicos obtidos.

Mais recentemente, métodos não invasivos de monitorização hemodinâmica vêm sendo testados, como por exemplo, o método de *modelflow*⁽¹²⁾, que tem como vantagem a facilidade do uso sem a necessidade de cateteres ou vias invasivas, ainda com poucos estudos confirmando sua eficácia na fase descompensada da IC.

Nos pacientes com ICD, a manutenção do inotrópico por período prolongado ou a tentativa da retirada da droga sem sucesso aumentam o tempo de internação, complicações e custo do tratamento⁽¹³⁾. Respeitando-se todas as indicações e critérios de inclusão, o transplante cardíaco seria uma opção para o paciente descompensado e refratário ao tratamento⁽⁸⁾, entretanto, não se torna viável para todos pelos critérios de exclusão e pouco número de doadores.

Ao lado do tratamento medicamentoso, medidas adjuvantes vêm sendo propostas para o tratamento de pacientes com IC, algumas não farmacológicas, como o uso do calor⁽¹⁴⁻²²⁾.

O calor aumenta o fluxo sanguíneo pela produção de óxido nítrico por meio do aumento da atividade da enzima óxido nítrico sintase (eNOS) endotelial que atua na regulação do sistema nervoso simpático⁽²³⁾. Também foi demonstrado que o calor ativa as células endoteliais progenitoras CD34⁺, responsáveis por promover angiogênese e melhora da perfusão miocárdica⁽²⁴⁾. Com estas mudanças, ocorrem a diminuição das pressões de enchimento ventriculares, a diminuição da resistência vascular sistêmica e o aumento do débito cardíaco.

A vasodilatação térmica ou termoterapia inicialmente foi utilizada para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca classes funcionais III e IV (NYHA). Os primeiros estudos foram realizados com banhos quentes de imersão⁽¹⁷⁾. Com o aprimoramento do método, os pacientes passaram a ser tratados com sessões de sauna por radiação infravermelha (Figura 2).



Figura 2 - Sessões de sauna portátil através de dispositivo infravermelho (terapia Waon)

Banhos quentes de imersão durante 10 minutos a uma temperatura de 41°C ou sessões de sauna durante 15 minutos a 60°C diminuíram a resistência vascular sistêmica e pulmonar e promoveram o aumento do índice cardíaco, com melhora da função ventricular esquerda e direita⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Houve diminuição da regurgitação mitral, embora em graus diferentes, durante as sessões de calor. Outros dados confirmaram que a vasodilatação térmica diminui a resistência vascular coronariana com melhora do metabolismo miocárdico durante e após as sessões de calor em pacientes com miocardiopatia dilatada isquêmica⁽¹⁹⁾.

Inicialmente, os benefícios e a resposta ao calor foram bem documentados em publicações por Tei et al.⁽¹⁷⁻²⁰⁾. O tratamento baseado no uso do calor foi chamado de Terapia Waon (“Wa”=calmante/reconfortante; “On”=calor), definida como sessões diárias de 15 minutos de sauna por radiação infravermelha a 60°C e manutenção dos pacientes por 30 minutos adicionais sob mantas de lã após as sessões, para a preservação do calor. Pela monitorização hemodinâmica invasiva com o cateter de Swan-Ganz, foram demonstrados os efeitos agudos do calor, com melhora do índice cardíaco e redução da resistência vascular sistêmica e pulmonar⁽¹⁸⁾.

Em publicações posteriores, os autores demonstraram os efeitos prolongados da termoterapia no seguimento por 4 semanas de pacientes avaliados por medidas ecocardiográficas. Houve melhora dos sintomas clínicos e reversão do remodelamento cardíaco com aumento da fração de ejeção e diminuição do diâmetro ventricular esquerdo⁽²⁵⁾.

Mais adiante, foi avaliado o impacto da termoterapia no prognóstico de pacientes submetidos ao tratamento com sauna na insuficiência cardíaca. A termoterapia reduziu os eventos cardíacos (morte ou hospitalização) relacionados à IC no seguimento de 60 meses⁽²⁶⁾. Outros estudos relacionados ao prognóstico demonstraram a eficácia do método na redução dos níveis de BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) em pacientes com IC⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Apesar dos resultados positivos para pacientes estáveis, não existem trabalhos relacionados ao tratamento com calor na fase avançada da insuficiência cardíaca em pacientes descompensados e em uso de drogas endovenosas. Nesta fase, pacientes que necessitam de inotrópicos estão

restritos ao leito e não apresentam condições de realizar sessões de sauna ou banhos quentes de imersão. Estes pacientes requerem repouso e facilmente podem piorar com a mudança do decúbito ou necessidade de transferência do leito para a realização de exames ou terapias complementares.

No entanto, seria possível o uso de um método que permitisse o aquecimento do paciente à beira do leito, como um dispositivo portátil que emitisse ondas de calor sem a necessidade de mobilização do paciente. Sendo assim, para este estudo foi proposto o uso de uma manta térmica capaz de gerar calor por radiação infravermelha envolvendo diretamente o paciente.

Considerando que não existem dados que comprovem a eficácia da termoterapia na fase aguda da IC, seria importante analisar seu papel nas condições hemodinâmicas dos pacientes no momento da descompensação. Neste estudo, propusemos a aplicação do calor nos pacientes descompensados, verificando seu impacto nas medidas hemodinâmicas por meio de método invasivo com o cateter de Swan-Ganz e também com medidas não invasivas, comparando os dois métodos durante o estudo. Métodos não invasivos promissores, como o modelo de *modelflow* ainda requerem mais estudos que documentem sua eficácia no monitoramento dos pacientes⁽¹³⁾.

Para tal foram selecionados pacientes com IC avançada, refratários ao tratamento, em uso contínuo de droga vasoativa endovenosa. Primeiramente, o método foi avaliado na fase aguda. Em seguida,

procuramos avaliar os efeitos hemodinâmicos do calor, após sessões repetidas, no seguimento de pacientes por 5 dias consecutivos.

2 OBJETIVOS

Objetivo principal

Avaliar os efeitos hemodinâmicos agudos do calor gerado através da manta térmica em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada refratária.

Para isso, foram estabelecidos como desfechos o aumento do índice cardíaco e a redução da resistência vascular sistêmica.

Objetivo específico

Avaliar se as sessões repetidas de calor por 5 dias consecutivos promoveriam ou sustentariam os efeitos hemodinâmicos obtidos agudamente e, se reduziriam os níveis de BNP ao longo do seguimento.

3 MÉTODOS

3.1 DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Ensaio clínico randomizado aberto, prospectivo, com grupo controle em pacientes portadores de ICD realizado entre outubro de 2007 e abril de 2013.

O estudo foi dividido em duas fases. Na primeira, foram estudados pacientes em 1 único dia e foi avaliado o efeito agudo do calor antes e após a intervenção. Na segunda fase, chamada de seguimento, o calor foi avaliado por meio de sessões diárias por 5 dias consecutivos. Para o aquecimento, foi utilizada a manta térmica que gerou calor através de radiação infravermelha.

Para a avaliação do objetivo primário, foram estudadas as variáveis: resistência vascular sistêmica e índice cardíaco. Para a avaliação do objetivo específico foram estudadas as mesmas variáveis hemodinâmicas e analisado o comportamento dos níveis de BNP colhidos nos primeiro e quinto dias de seguimento.

As medidas hemodinâmicas foram avaliadas por método invasivo através do cateter de Swan-Ganz e de modo não invasivo pelo método de *modelflow*. Aproveitando-se o fato de termos realizado medidas invasivas e não invasivas nos pacientes, ao final do estudo verificou-se a correlação entre as medidas hemodinâmicas obtidas com os dois métodos.

3.2 POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram selecionados pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca descompensada internados no Hospital Auxiliar de Cotoxó, provenientes da Unidade de Emergência do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para continuidade do tratamento, conforme os critérios de inclusão e exclusão descritos abaixo. Os pacientes estavam em uso de inotrópico endovenoso contínuo, no perfil hemodinâmico C conforme a classificação de Stevenson e foram considerados refratários após a tentativa de retirada da droga vasoativa sem sucesso.

Todos estavam em uso de, pelo menos, um vasodilatador oral. O diurético de escolha para o tratamento da congestão foi a furosemida endovenosa, presente em 100% dos pacientes avaliados.

Critérios de inclusão

- Idade > 18 anos;
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 40% comprovada por ecocardiograma pelo método de Simpson ou Teicholz;
- Uso de inotrópico positivo endovenoso (dobutamina ou milrinone) há, no mínimo, 5 dias;
- Uso de uma ou mais drogas vasodilatadoras orais (captopril; enalapril; losartana; hidralazina; mononitrato de isossorbida);
- Perfil hemodinâmico C, conforme a classificação de Stevenson.

Critérios de exclusão

- Intolerância ao calor;
- Intolerância ao decúbito < 45°;
- Febre (definida como temperatura corporal acima de 37,8°C);
- Vigência de antibiótico;
- Alergia ao tecido da manta térmica;
- Presença de úlcera de decúbito;
- Varizes de grosso calibre;
- Edema acentuado de membros inferiores;
- Marca-passo cardíaco ou cardiodesfibrilador implantável (CDI); e
- Dificuldade técnica para obtenção do acesso venoso profundo.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo T (termoterapia) e grupo C (controle), sendo que os oito primeiros pacientes foram direcionados ao grupo T para análise de segurança e validação do método proposto. A partir de então, os pacientes foram alocados nos grupos de forma randomizada, passaram para a fase seguimento e foram acompanhados por 5 dias consecutivos.

O grupo T foi submetido à vasodilatação térmica através do dispositivo portátil à beira do leito (manta térmica) na temperatura de 50°C por 40 minutos, adicionalmente ao tratamento medicamentoso. Os do grupo C mantiveram o tratamento medicamentoso e a manta térmica foi posicionada da mesma maneira por 40 minutos, porém, desligada. As medidas hemodinâmicas foram realizadas pelo cateter de Swan-Ganz. Na fase seguimento, as medidas hemodinâmicas foram avaliadas também por método não invasivo.

3.3 METODOLOGIA

3.3.1 SWAN-GANZ

A passagem e a obtenção das medidas pelo cateter de Swan-Ganz seguiram as recomendações já estabelecidas⁽³⁰⁾.

Para a obtenção das medidas pelo cateter de Swan-Ganz utilizou-se o módulo de débito cardíaco (DX-AJDEC-0) compatível com o monitor da marca Dixtal[®] modelo DX 2023, pelo método de termodiluição. Neste método, o "indicador" é a solução resfriada. Uma quantidade conhecida da solução indicadora (soro fisiológico 0,9% - 10 mL), que no caso é mais fria que o sangue, foi injetada na via proximal do cateter de Swan-Ganz. A solução indicadora foi introduzida rápida e continuamente em um *bolus* no átrio direito (via proximal) até passar para o ventrículo direito e atingir a artéria pulmonar. A temperatura central do paciente foi estabelecida e apresentada pelo computador, antes da injeção. Durante a medida, a temperatura do sangue misturada com a solução indicadora foi identificada pelo sensor, localizado próximo à via distal e apresentada pelo computador. Formou-se uma curva por meio do diferencial da temperatura, na qual foram representados o tempo do sangue resfriado na horizontal e a temperatura na vertical. O volume do débito cardíaco foi inversamente proporcional à área formada pela curva. O resultado do débito cardíaco foi apresentado de forma digital na tela do monitor.

Durante o procedimento invasivo, os pacientes ficaram monitorizados continuamente por meio do eletrocardiograma, oximetria de pulso e pressão arterial aferida automaticamente a cada 5 minutos pelo manguito de braço. No monitor cardíaco, era possível verificar a temperatura ambiente e, pelo cateter, a temperatura do paciente durante a intervenção.

As medidas hemodinâmicas foram realizadas nos períodos pré e pós-intervenção, com intervalo de 40 minutos entre elas, conforme randomização. As medidas da pressão venosa central, pressão da artéria pulmonar, pressão capilar pulmonar, débito cardíaco, índice cardíaco, resistência vascular pulmonar e resistência vascular sistêmica foram analisadas.

3.3.2 MEDIDAS HEMODINÂMICAS NÃO INVASIVAS

As medidas hemodinâmicas não invasivas foram obtidas pela monitorização contínua da pressão arterial sistêmica pelo modelo de ondas de pulso – *modelflow* – (BMEYE, Nexfin HD[®], Amsterdam, Holanda). Este método ou modelo de Windkessel estendido é baseado na análise de três componentes:

1. Oposição da aorta ao fluxo pulsátil;
2. Oposição da aorta a seu aumento de volume; e
3. Oposição da circulação periférica ao fluxo sanguíneo.

O *cuff* posicionado no dedo médio da mão do paciente calcula o débito cardíaco e a resistência vascular sistêmica batimento a batimento,

sendo os dados apresentados diretamente no monitor, sem a necessidade de conversões ou cálculos (Figura 3A). Na mesma tela, são apresentados o índice cardíaco e os gráficos das médias das medidas obtidas (Figura 3B). A qualquer momento novos cálculos podem ser feitos ou ainda pode ser selecionado o momento ideal para que as médias obtidas sejam rerepresentadas.

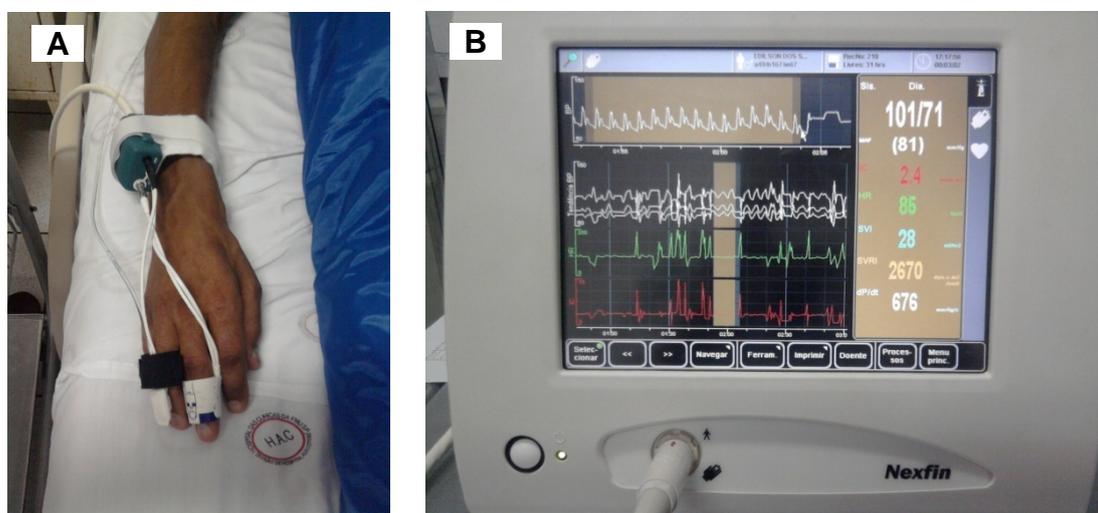


Figura 3 - (A) detalhe do *cuff* posicionado no dedo médio da mão do paciente; **(B)** detalhe do monitor (Nexfin HD BMEYE®)

O método consiste no desenvolvimento de ondas de pulso geradas pela parede arterial do dedo por meio do enchimento do *cuff* pela pletismografia fotoelétrica. Enquanto a medida da pressão arterial é obtida continuamente, o monitor calcula o débito cardíaco. O método foi descrito em detalhes por Wilde et al.⁽¹²⁾.

Os valores foram comparados simultaneamente com os valores obtidos pela monitorização hemodinâmica invasiva.

3.3.3 DOSAGEM DO BNP

A dosagem do BNP foi feita durante a passagem do introdutor (acesso central) no primeiro dia e após a última intervenção no quinto dia, por meio do método de imunoenensaio automatizado (quimiluminescência direta), sistema ADVIA Centaur® (Bayer, Leverkusen, Alemanha).

3.3.4 MANTA TÉRMICA

Para o aquecimento, foi utilizada a manta térmica Esthetics Infravermelho (Bio Term confecção e comércio de produtos térmicos LTDA), representada na Figura 4.

A manta térmica gera calor através de 44 pastilhas de infravermelho, emitindo ondas de 4 a 14 microns, sendo aquecida por uma única zona de resistência, revestida em nylon 100% impermeável, impossibilitando a penetração de líquidos e secreções na parte interna, sendo de fácil manutenção e limpeza. A regulagem da temperatura foi feita por meio de um controle digital que pode atingir até 50°C.

As sessões de vasodilatação térmica foram administradas diariamente com as presenças de um médico e um profissional de enfermagem, conforme a randomização, com monitorização cardíaca contínua, descontinuada a qualquer momento, caso houvesse desconforto do paciente ou instabilidade hemodinâmica. A temperatura foi ajustada 5 minutos antes

do paciente iniciar a sessão, com o objetivo de se alcançar 50°C do início ao fim do procedimento.

A manta térmica possui um termostato capaz de desligar automaticamente o equipamento, caso o sensor de temperatura do controlador digital pare de funcionar. Além do termostato, um termômetro digital foi colocado dentro da manta para garantir a temperatura proposta.

Entre o paciente e a manta térmica, foi colocado um lençol de algodão para a prevenção de queimaduras.



Figura 4 - Paciente em repouso no leito. Uso do calor através de dispositivo portátil infravermelho (manta térmica) à beira do leito sob monitorização hemodinâmica contínua não invasiva

PRIMEIRA FASE

DIA 1

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para assinatura (anexo 1). O leito foi preparado, e a manta térmica adequadamente posicionada, onde o paciente foi colocado deitado em repouso. Com o paciente monitorizado, foi passado o cateter de Swan-Ganz e foram obtidas as medidas hemodinâmicas: pressão do átrio direito ou pressão venosa central, pressão do ventrículo direito, pressão da artéria pulmonar, pressão de oclusão da artéria pulmonar ou capilar pulmonar, resistência vascular pulmonar, resistência vascular sistêmica, débito cardíaco e índice cardíaco.

Para o cálculo do débito cardíaco, foram realizadas sete medidas consecutivas em cada abordagem, calculando-se a média e considerando-a como resultado para a análise estatística, evitando-se a variabilidade dos resultados ou um valor de diferença maior que 10% entre as medidas. Durante a monitorização invasiva, a temperatura corporal central foi medida continuamente. As medidas não invasivas foram obtidas simultaneamente.

Nesta fase, os oito primeiros pacientes foram alocados no grupo intervenção e foram avaliados pontualmente pré e pós termoterapia no primeiro dia e, a partir do nono paciente, a alocação ocorreu de forma randomizada.

Após a randomização, o paciente foi submetido ou não à termoterapia por 40 minutos, e todas as medidas realizadas anteriormente foram

repetidas para comparação. Caso fosse randomizado para o grupo T, o paciente era envolvido pela manta térmica ligada. Caso fosse para o grupo C, a manta térmica permanecia desligada. Após o término do procedimento, o cateter de Swan-Ganz foi retirado, e o paciente permaneceu mais 30 minutos coberto com cobertor de lã sintética no leito.

SEGUNDA FASE – SEGUIMENTO

Nesta fase, 30 pacientes foram seguidos por 5 dias para a avaliação dos efeitos hemodinâmicos do calor ao longo do tempo, conforme a descrição abaixo. Além disso, nos primeiro e quinto dias de seguimento foi feita a coleta do BNP⁽³¹⁾ para comparação e análise dos resultados. As medidas hemodinâmicas invasivas e não invasivas obtidas nos primeiro e quinto dias foram analisadas para estabelecimento de um índice de correlação.

DIAS 2, 3 e 4

Nos segundo, terceiro e quarto dias, o seguimento clínico foi feito por intermédio das medidas hemodinâmicas não invasivas, respeitando-se 24 horas entre as medidas do dia anterior. Da mesma maneira, o paciente foi posicionado no leito envolto pela manta térmica e monitorizado pelo BMEYE. As medidas (frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica, índice cardíaco e resistência vascular sistêmica) foram adquiridas com o paciente em repouso e após 40 minutos da intervenção. Após o procedimento, o paciente

permaneceu coberto com cobertor de lã sintética por mais 30 minutos. A temperatura corporal foi aferida por termômetro convencional digital, antes e depois da intervenção.

DIA 5

No quinto dia, todas as medidas realizadas no primeiro dia foram repetidas. O BNP foi colhido após a intervenção. Realizados os cálculos hemodinâmicos (medidas invasivas e não invasivas), o introdutor do Swan-Ganz foi retirado e se necessário trocado por um cateter de duplo lúmen para a manutenção do acesso central.

Após a fase de seguimento os pacientes ainda foram observados por mais 5 dias sob os cuidados do médico assistente sem a intervenção dos pesquisadores.

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram tabulados e analisados, utilizando-se o software Microsoft Excel[®] 2010 (Microsoft Corporation, Seattle, WA, USA). Os cálculos foram realizados com o software SPSS[®] versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

As variáveis classificatórias foram apresentadas em tabelas contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre estas variáveis foi avaliada com o teste exato de Fisher ou razão de verossimilhança. A normalidade das variáveis quantitativas foi avaliada com o teste de Komogorov-Smirnov.

As variáveis quantitativas foram apresentadas descritivamente em tabelas e gráficos contendo média e desvio padrão (DP).

As médias das variáveis foram avaliadas com análise de variância para medidas repetidas (ANOVA). Quando significativa, foram usados contrastes para discriminar as diferenças entre os momentos. As medidas avaliadas em um único momento (basal) foram comparadas com teste t-Student.

O coeficiente de correlação de Pearson para a análise da correlação entre as medidas foi utilizado.

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes⁽³²⁾.

4.1 AMOSTRA E RANDOMIZAÇÃO

A amostra foi calculada ⁽³³⁾ em 64 pacientes com poder de 80% conforme as estimativas transferidas do trabalho de Tei et al.⁽¹⁸⁾ mostrando variação do índice cardíaco de $2,7 \pm 0,5$ para $4,0 \pm 0,5$ L/min.m² e da resistência vascular sistêmica de 1.795 ± 468 para 1.205 ± 320 dynas/seg.cm⁻⁵. O n calculado é capaz de detectar um aumento de $0,7$ L/min.m⁻² no índice cardíaco e uma redução de 400 dynas/seg.cm⁻⁵ na resistência vascular sistêmica. Com base nos dados apresentados em 2008⁽³⁴⁾, para detectar o aumento do índice cardíaco de $2,18 \pm 0,81$ para $3,29 \pm 1,57$ L/min.m² são necessários 21 pacientes e, para uma redução da resistência vascular sistêmica de 2.151 ± 578 para 1.631 ± 699 dynas/seg.cm⁻⁵ são necessários 23 pacientes.

Dessa forma, foi proposta uma amostra de 64 pacientes, com uma análise preliminar ao se completar 23 pacientes, permitindo avaliar ambas as estimativas. Este número foi determinado por tratar-se de um projeto inicial com esse tipo de intervenção. Na literatura, não havia parâmetro que permitisse um cálculo direcionado para a avaliação de desfechos clinicamente relevantes na fase descompensada da insuficiência cardíaca.

Os pacientes foram randomizados em blocos permutáveis de quatro em dois grupos: termoterapia (grupo T) e controle (grupo C). A sequência da randomização foi construída com alocação aleatória por blocos por intermédio de tabelas de números com o auxílio de um sistema computadorizado para randomização, como exemplo: 1=TTCC, 2=TCTC,

3=TCCT, 4=CTCT, 5=CCTT, 6=CTTC, etc. A sequência foi fechada em envelopes opacos individuais, numerados e lacrados⁽³⁵⁾. Os processos de montagem dos envelopes e lacração foram realizados por pessoa independente ao estudo. Os envelopes foram abertos à beira do leito minutos antes da intervenção.

5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo está em conformidade com os princípios expressos na Declaração de Helsinki⁽³⁶⁾ e pelas normas regidas por meio da Resolução nº 196/96 pelo Ministério da Saúde⁽³⁷⁾.

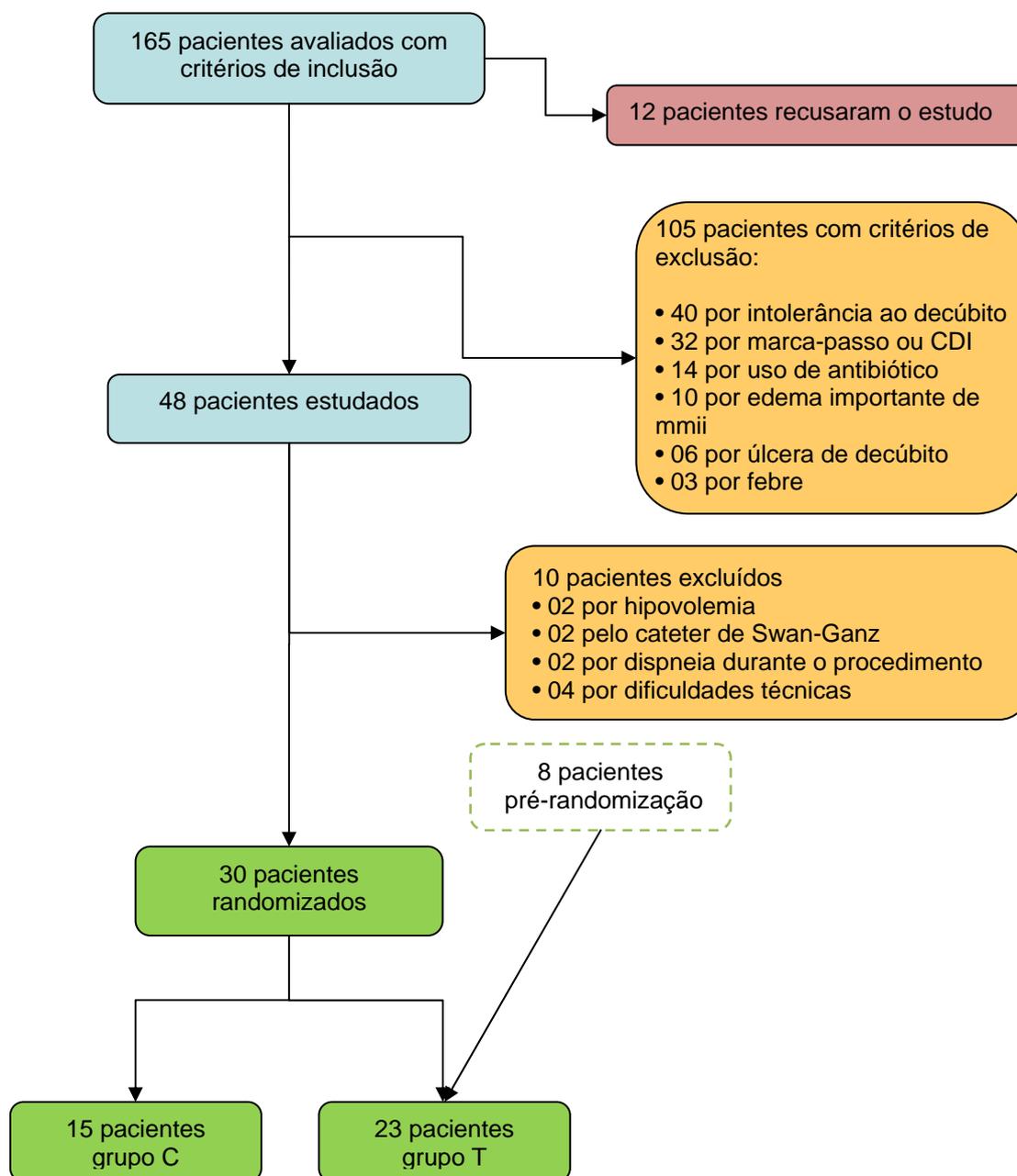
Os pacientes foram informados a respeito de todos os benefícios e complicações que poderiam decorrer do tratamento proposto. Foi assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 1), aprovado pela Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração e pela Comissão de Auxílio à Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq – HCFMUSP). Este estudo está registrado sob o número 0653/08.

6 RESULTADOS

Um total de 165 pacientes foi avaliado para possível elegibilidade. Destes, 12 recusaram o estudo e 105 foram excluídos pelos critérios de exclusão.

Foram incluídos 48 pacientes, entretanto, dez foram excluídos pré-randomização. Dentre os motivos, dois pacientes apresentavam hipovolemia, em dois não foi possível a medida do débito cardíaco pelo cateter de Swan-Ganz por dificuldades técnicas, dois apresentaram dispneia intensa durante o procedimento, não permitindo a continuidade da intervenção, enquanto em quatro pacientes não foi possível o acesso venoso profundo. Houve um caso de óbito no grupo termoterapia (anexo 2).

Inicialmente, oito pacientes que foram submetidos a sessões de calor para a segurança e validação do método foram avaliados e 30 pacientes foram randomizados até o término do estudo. No total, 38 pacientes foram estudados. O perfil do estudo está representado na Figura 5.



DDH: decúbito dorsal horizontal; CDI: cardiodesfibrilador implantável; mmii: membros inferiores.

Figura 5 - Perfil do estudo

Não houve diferença nas características basais entre os grupos, como demonstrado na tabela 1.

Tabela 1 - Características dos pacientes separados por grupo

Variável	Controle (n=15)	Termoterapia (n=23)	p
SEXO			0,979
Masculino, n (%)	13 (86,7)	20 (86,9)	
Feminino, n (%)	2 (13,3)	3 (13,1)	
IDADE (anos)	54,4 ± 11,2	59,4 ± 9,3	0,150
ETNIA			0,399
Branca, n (%)	9 (60,0)	12 (52,2)	
Outras, n (%)	6 (40,0)	11 (47,8)	
ETIOLOGIA			0,692
Isquêmica, n (%)	5 (33,3)	6 (26,1)	
Não isquêmicos, n (%)	10 (66,7)	17 (73,9)	
DVA (dias)	14 ± 10,6	18,6 ± 13,5	0,418
Dobutamina, n (mcg/Kg/min)	15 (7,75 ± 4,22)	23 (10,79 ± 3,85)	1,000
Milrinone, n (mcg/Kg/min)	0	1 (0,375)	-
ECOCARDIOGRAMA			
Aorta (mm)	32,1 ± 3,8	31,6 ± 1,9	0,821
Átrio esquerdo (mm)	48,9 ± 4,9	52,7 ± 7,4	0,123
VE D (mm)	68,4 ± 8,4	69,3 ± 8,0	0,872
VE S (mm)	58,7 ± 8,0	60,6 ± 9,5	0,872
FEVE (%)	24,0 ± 6,9	22,8 ± 7,2	0,551
FIBRILAÇÃO ATRIAL, n (%)	4 (26,7)	7 (30,4)	0,441
BNP (pg/mL)	1.235,9 ± 1.181,8	1.556,6 ± 1.079,3	0,568
VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS			
FC (bpm)	82,5 ± 17,2	85,7 ± 16,0	0,441
PAS (mmHg)	93,1 ± 13,8	97,4 ± 10,3	0,507
PAM (mmHg)	73,4 ± 11,1	76,3 ± 9,2	0,390
PAD (mmHg)	63,1 ± 10,8	65,6 ± 9,3	0,805
PVCm (mmHg)	17,5 ± 8,4	19,1 ± 7,2	0,610
PAPm (mmHg)	34,6 ± 9,1	40,8 ± 8,8	0,055
PCPm (mmHg)	25,4 ± 8,7	31,2 ± 8,2	0,074
DC (L/min)	5,66 ± 0,97	4,92 ± 1,33	0,320
CI (L/min.m ²)	3,18 ± 0,68	2,94 ± 0,75	0,638
RVS (dynas/seg.cm ⁻⁵)	1.479,1 ± 444,5	1.707,0 ± 573,6	0,675

DVA: droga vasoativa; VE D: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VE S: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; BNP: *brain natriuretic peptide*; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAM: pressão arterial média; PAD: pressão arterial diastólica; PVCm: pressão venosa central média; PAPm: pressão da artéria pulmonar média; PCPm: pressão capilar pulmonar média; DC: débito cardíaco; CI: índice cardíaco; RVS: resistência vascular sistêmica.

No primeiro dia, foram avaliados 38 pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, sendo a maioria do sexo masculino (86,8%), com idade média de 56,9 anos, etiologia não isquêmica (71%), FEVE de 23,4% e todos em uso de dobutamina com dose média de 9,27 mcg/Kg/min e tempo de uso médio de 16,3 dias. Houve a associação de Milrinone em um caso do grupo termoterapia.

A fibrilação atrial esteve presente em 28,5% dos casos.

O BNP médio inicial foi de 1.396 pg/mL.

Em relação às variáveis hemodinâmicas iniciais, os pacientes do estudo apresentavam PAM de 74,8 mmHg, PCPm de 28,3 mmHg, CI de 3,06 L/min.m² e RVS de 1.593 dynas/seg.cm⁻⁵.

Para os resultados, foram analisadas as variáveis hemodinâmicas apresentadas nos gráficos abaixo (Figuras 6 a 9).

Pressão arterial média (PAM)

Não foram encontradas diferenças significativas no comportamento dos dois grupos pós-intervenção ($p = 0,968$).

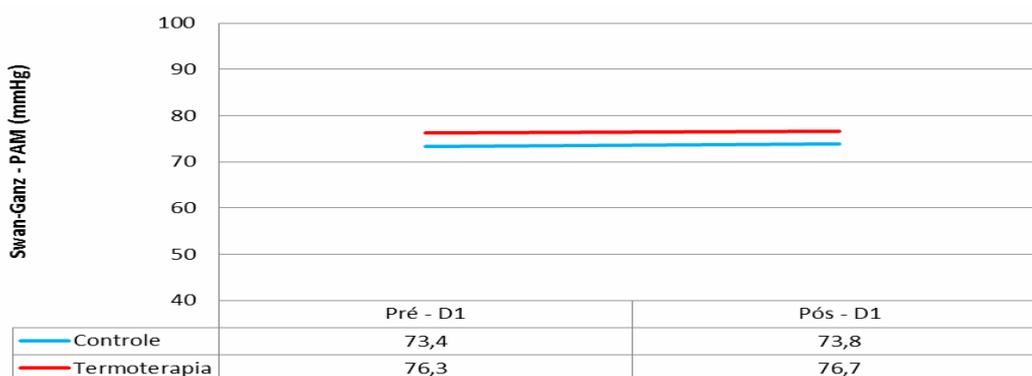


Figura 6 - PAM – pressão arterial média pré e pós-intervenção

Pressão Capilar Pulmonar (PCPm)

Não foram encontradas diferenças significativas no comportamento dos dois grupos pós-intervenção ($p = 0,521$).



Figura 7 - PCPm – pressão capilar pulmonar média pré e pós-intervenção

Índice cardíaco (CI)

Foi encontrado aumento do CI no grupo T pós-intervenção ($p = 0,009$).

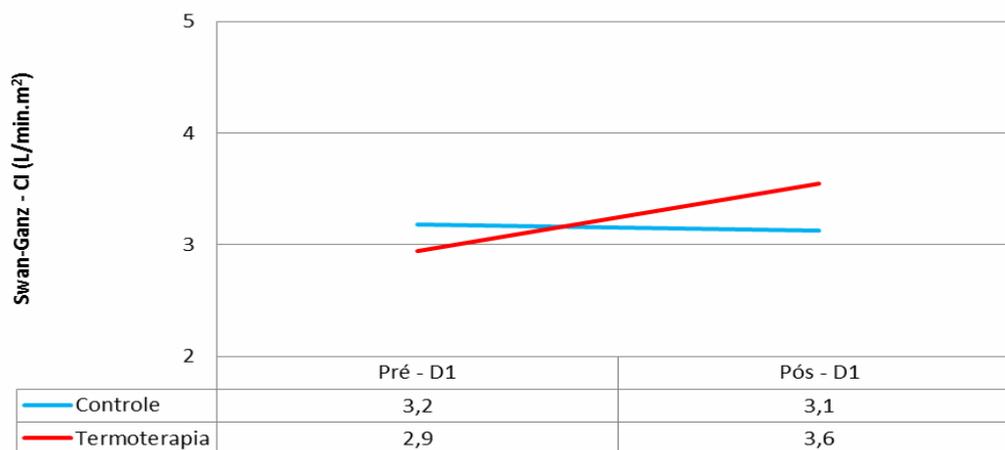


Figura 8 - CI – índice cardíaco médio pré e pós-intervenção

Resistência vascular sistêmica (RVS)

Foi encontrada diminuição da RVS no grupo T pós-intervenção ($p = 0,024$).

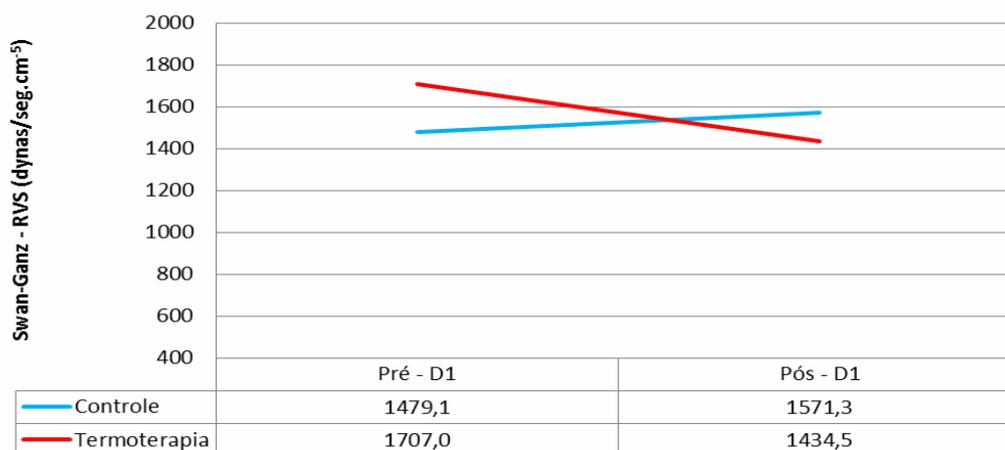


Figura 9 - RVS – resistência vascular sistêmica média pré e pós-intervenção

Na fase de seguimento, os pacientes foram avaliados igualmente no primeiro dia, seguidos durante 5 dias consecutivos por meio da monitorização hemodinâmica não invasiva e, no quinto dia, novamente pela passagem do cateter de Swan-Ganz em paralelo. Os gráficos abaixo correspondem às avaliações hemodinâmicas feitas pelo BMEYE ao longo dos 5 dias e pelo cateter de Swan-Ganz nos primeiro e quinto dias (Figuras 10 a 16). A frequência cardíaca, a pressão arterial média, a pressão capilar pulmonar, o índice cardíaco e a resistência vascular sistêmica foram analisadas.

Ao final do estudo as medidas hemodinâmicas invasivas e não invasivas foram comparadas para estabelecimento de um índice de correlação.

O BNP foi dosado nos primeiro e quinto dias de seguimento (Figura 17).

Frequência cardíaca (FC)

BMEYE: não foram encontradas diferenças significativas no comportamento da FC nos dois grupos ao longo dos períodos ($p = 0,148$) ou no comportamento dos dois grupos ao longo dos dias ($p = 0,917$).

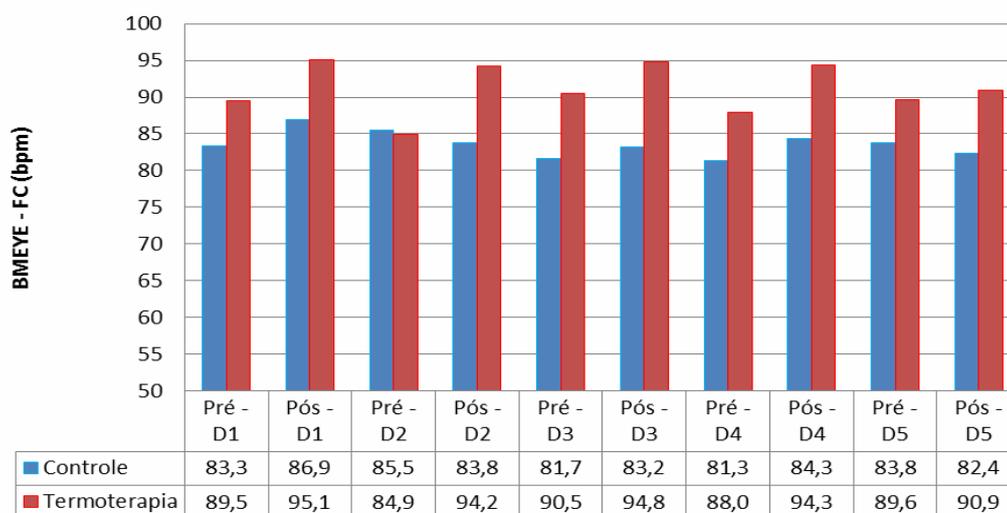


Figura 10 - FC – frequência cardíaca média do paciente, conforme os dias de avaliação

Pressão arterial média (PAM)

BMEYE: não foram encontradas diferenças significativas no comportamento da PAM nos dois grupos ao longo dos períodos ($p = 0,142$) ou no comportamento dos dois grupos ao longo dos dias ($p = 0,137$).

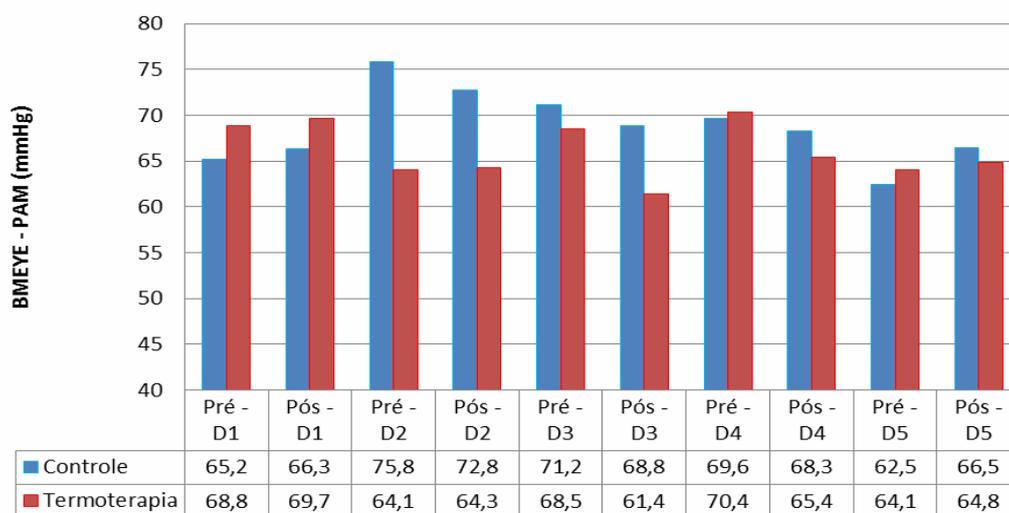


Figura 11 - PAM – pressão arterial média, conforme os dias de avaliação

Pressão capilar pulmonar (PCPm)

Swan-Ganz: foi encontrada diferença significativa da PCPm ao longo dos dias somente no grupo T ($p = 0,028$). Entretanto, houve diferença estatística entre as médias da PCPm nas medidas iniciais no primeiro dia de avaliação entre os grupos (*).

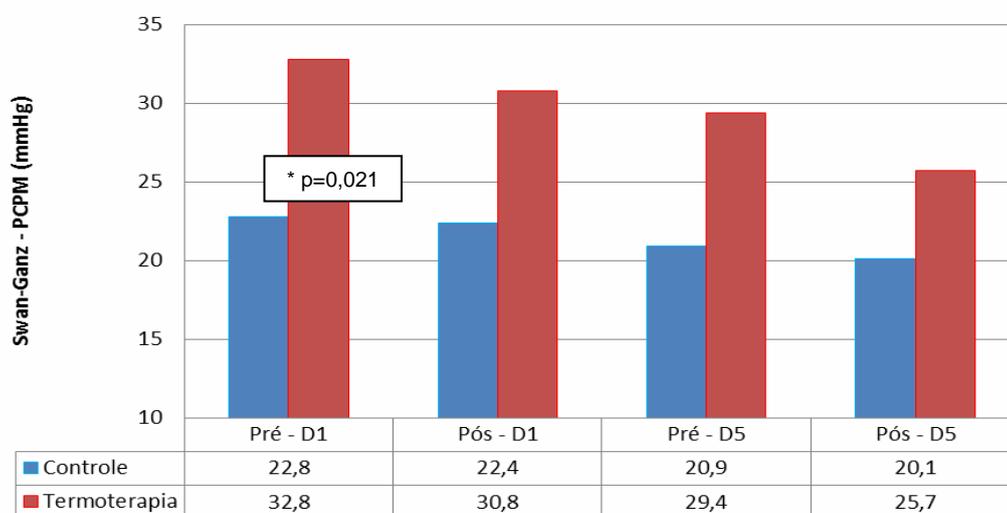


Figura 12 - PCPm – pressão capilar pulmonar média (Swan-Ganz), conforme os dias de avaliação

Índice cardíaco (CI)

BMEYE: foi encontrado aumento do CI no dia 1 ($p = 0,021$) e no dia 2 ($p = 0,030$) no grupo T. Nos demais dias, não houve diferença estatística.

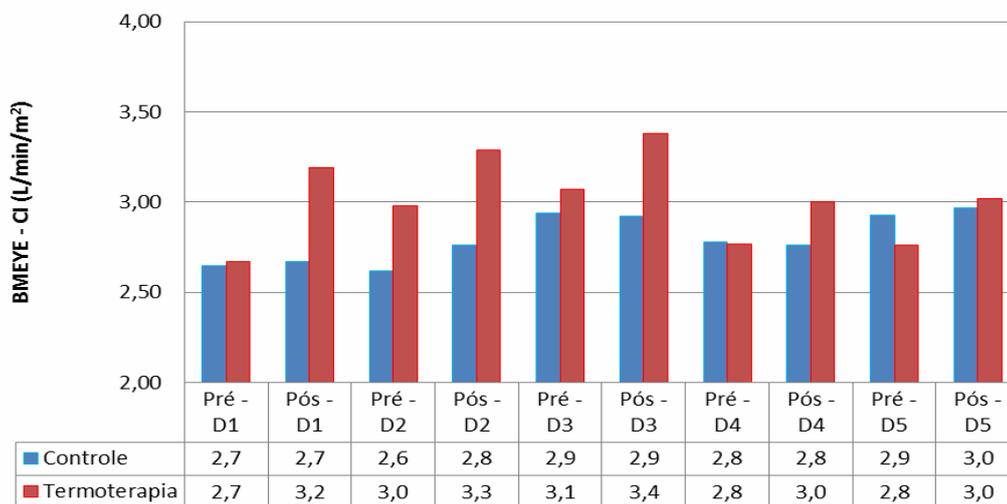


Figura 13 - CI – índice cardíaco médio (BMEYE), conforme os dias de avaliação

Swan-Ganz: foi encontrado aumento do CI no dia 1 ($p = 0,048$) no grupo T. Não houve diferença estatística nos demais períodos.

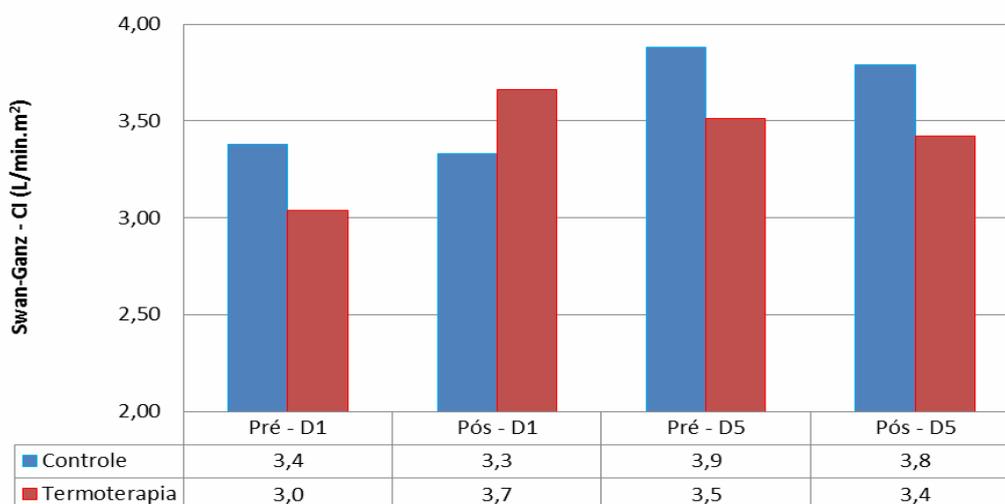


Figura 14 - CI – índice cardíaco médio (Swan-Ganz), conforme os dias de avaliação

Resistência vascular sistêmica (RVS)

BMEYE: foi encontrada diminuição da RVS nos dias 1 ($p = 0,004$), 2 ($p = 0,024$) e 3 ($p = 0,001$) no grupo T. Não houve diferença estatística nos demais dias.

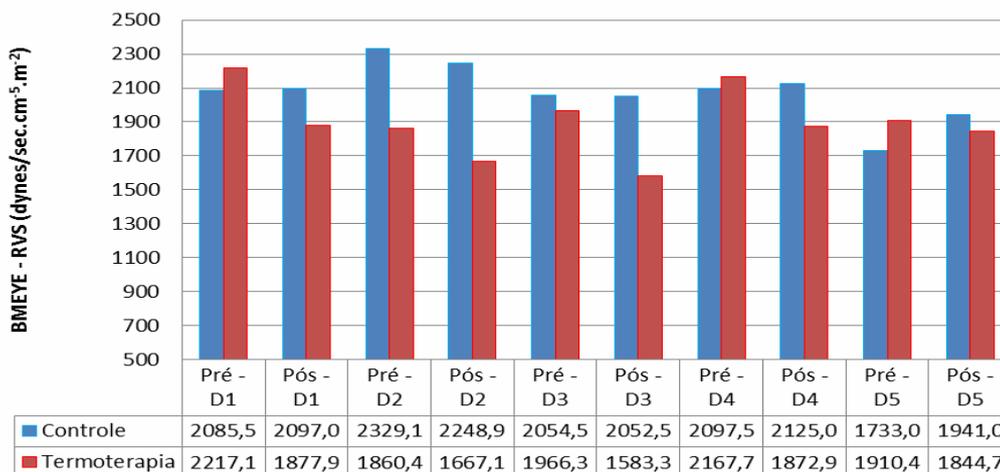


Figura 15 - RVS – resistência vascular sistêmica média (BMEYE), conforme os dias de avaliação

Swan-Ganz não foram encontradas diferenças significativas da RVS, entre os períodos, em nenhum dia em ambos os grupos ($p = 0,512$).

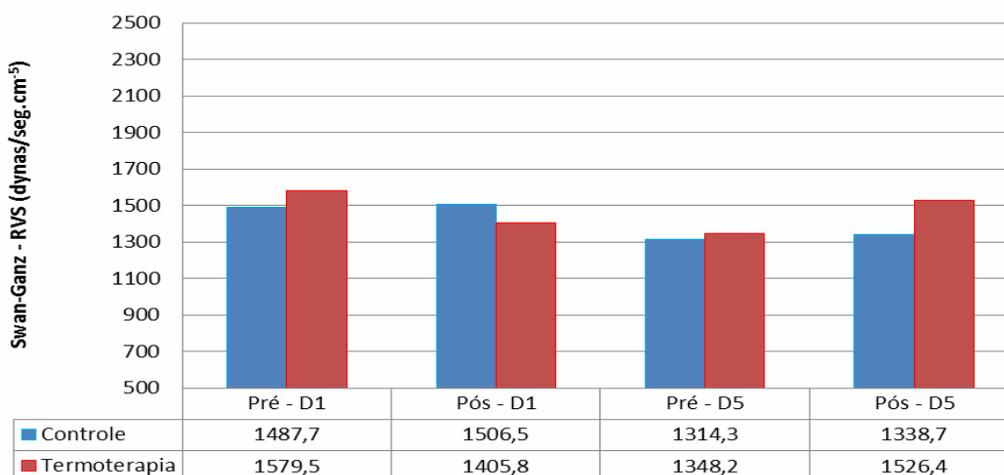


Figura 16 - RVS – resistência vascular sistêmica média (Swan-Ganz), conforme os dias de avaliação

BNP

Houve tendência a maior queda dos níveis de BNP no grupo T após 5 dias de seguimento, entretanto sem diferença estatística ($p = 0,087$).

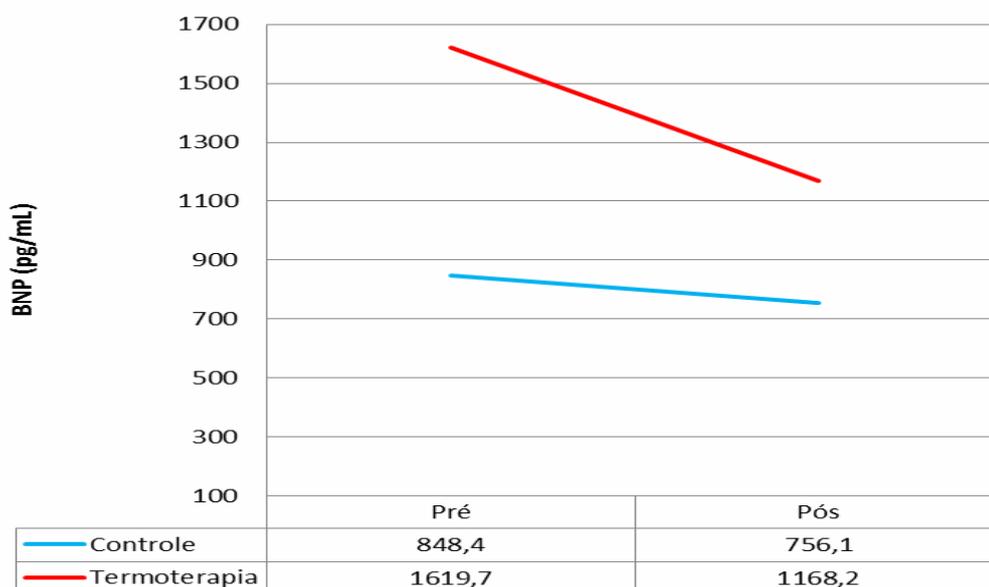


Figura 17 - BNP – média, conforme os dias de avaliação

Correlação entre os métodos invasivo e não invasivo

As correlações entre as medidas invasivas e não invasivas foram realizadas. A FC e a PAM foram comparadas pela aferição do método tradicional por meio do manguito de braço com as medidas obtidas pelo *cuff* do BMEYE. As variáveis hemodinâmicas (CI e RVS) foram comparadas entre as medidas obtidas pelo Swan-Ganz e pelo método de *modelflow*.

Houve correlação entre as medidas da frequência cardíaca e da pressão arterial média entre os métodos. Houve correlação entre as medidas invasivas e não invasivas do índice cardíaco. Não houve correlação entre as medidas da resistência vascular sistêmica. Os resultados estão representados nos dados da Tabela 2.

Tabela 2 - Correlação entre os métodos

Variável	Coefficiente de correlação de Pearson	p
FC	0,72	< 0,001
PAM	0,42	< 0,001
CI	0,37	0,001
RVS	0,21	0,065

FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; CI: índice cardíaco; RVS: resistência vascular sistêmica

7 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo envolvendo a termoterapia como método não farmacológico para o tratamento da insuficiência cardíaca descompensada em pacientes internados em fase avançada da doença, dependentes de droga vasoativa e considerados refratários ao tratamento convencional.

Os pacientes estudados encontravam-se em baixo débito cardíaco, vasoconstritos e com tempo prolongado de uso de droga vasoativa. Muitas vezes, esse tipo de paciente não se enquadra nas diretrizes e trabalhos publicados a respeito do tratamento da insuficiência cardíaca, por se tratar de uma população considerada grave e com alta mortalidade intra-hospitalar. Portanto, especificamente sobre o uso do calor como medida adjuvante para o tratamento da descompensação cardíaca, este trabalho pode ser considerado inédito pelo perfil da população estudada.

Primeiramente, foi demonstrado a segurança e a exequibilidade do método em um grupo de pacientes graves, já que não havia dados nesse tipo de cenário. Os resultados preliminares apontavam para melhora hemodinâmica já no primeiro dia de intervenção⁽³⁴⁾, pelo aumento do índice cardíaco e redução da resistência vascular sistêmica com o uso do calor. Entretanto, não se sabia ao certo como seria o comportamento clínico dos pacientes internados por ICD na vigência da termoterapia.

Na primeira fase do estudo, foram avaliados 38 pacientes, pontualmente no dia 1, pré e pós-intervenção. A melhora hemodinâmica apresentada pelos pacientes submetidos à termoterapia ficou evidente. A

vasodilatação térmica foi capaz de aumentar o índice cardíaco em 24,1% e reduzir a resistência vascular sistêmica em 16%, sem interferir na pressão arterial ou frequência cardíaca dos pacientes. Acredita-se que haja um efeito hemodinâmico imediato ao uso do calor em razão da vasodilatação periférica, sobretudo pelo tipo de radiação utilizada. A radiação infravermelha foi escolhida pelos trabalhos que antecederam este, pela sua maior transferência de calor comparada a outros métodos⁽³⁸⁾.

A termoterapia começou a ser descrita por Tei et al.⁽¹⁷⁻²⁰⁾ no final da década de 80. Inicialmente foi descrita pelo uso de banhos quentes de imersão e aprimorada com o emprego de sauna por radiação infravermelha, o que foi chamada, a partir de 2007, de Terapia Waon. A Terapia Waon utiliza sauna por radiação infravermelha, diferentemente das saunas tradicionais, que são aquecidas por pedras quentes ou elementos elétricos. Nestes tipos de sauna, apenas cerca de 20% do calor são transferidos na forma de radiação. Em contraste, os elementos de aquecimento infravermelhos conseguem transferir cerca de 90% de sua energia por intermédio de radiação infravermelha. Tadashi Ishikawa inventou esses aquecedores "modernos" de infravermelho em 1965. A radiação infravermelha penetra profundamente no corpo e, provavelmente, seja responsável pelo maior efeito do calor nos tratamentos que a utilizam⁽³⁸⁾.

Em razão das condições hemodinâmicas dos pacientes deste estudo, não seria possível banhos quentes de imersão ou transferência dos pacientes para saunas durante o período de hospitalização. Por isso, a termoterapia foi aplicada por intermédio de uma manta térmica infravermelha

com as mesmas características encontradas nas saunas, com o benefício de ser portátil e de fácil aplicação à beira do leito. A manta foi capaz de gerar calor diretamente sobre os pacientes hospitalizados através de pastilhas de radiação infravermelha ligadas à tomada. Por meio do termostato, fomos capazes de ajustar a temperatura alvo (40°C), que foi mantida durante todo o procedimento.

Em todos os momentos, houve monitorização contínua dos pacientes. A utilização do cateter de Swan-Ganz permitiu controlar a temperatura dos pacientes adicionalmente a um termômetro digital enquanto eram submetidos ao tratamento com calor. Não houve mudança significativa da temperatura corporal nos pacientes submetidos à termoterapia, o que poderia ser um preditor de risco ao procedimento. Um incremento máximo de até 1°C na temperatura central medida pelo Swan-Ganz nos pacientes submetidos ao calor foi observado.

Durante a monitorização contínua não invasiva com o BMEYE foi possível estabelecer nos estudos preliminares que o tempo ideal para a mudança hemodinâmica estaria em torno de 30 a 40 minutos por sessão, sendo adotado o tempo de 40 minutos para o estudo⁽³⁴⁾.

Na segunda fase, os pacientes foram seguidos por 5 dias, conforme a randomização. Nesta fase, foram avaliados no início e no fim do seguimento pelo cateter de Swan-Ganz e durante os 5 dias paralelamente pelo monitor não invasivo (BMEYE) com o objetivo de avaliar os efeitos do calor em dias consecutivos, já que em alguns estudos foram demonstrados os benefícios

do tratamento prolongado para pacientes com IC fora do ambiente hospitalar com mudança no prognóstico^(14-16, 18, 19, 22, 25, 26, 28, 39-41).

A maioria destes estudos foi publicada, envolvendo pacientes sintomáticos (classes III e IV da *NYHA*), entretanto sem a necessidade de drogas vasoativas. Kihara et al.⁽²⁷⁾ estudaram 20 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva que receberam a Terapia Waon (15 minutos de sauna por dia). Os sintomas melhoraram em 17 dos 20 pacientes, após 2 semanas de tratamento. Em uma segunda publicação, Kihara et al.⁽⁴⁰⁾, seguindo um protocolo semelhante ao do primeiro estudo avaliaram 30 pacientes com arritmia ventricular complexa (> 200 batimentos ectópicos ventriculares/dia). Após randomização, 20 pacientes receberam Terapia Waon 5 dias por semana, durante 2 semanas, enquanto dez ficaram no grupo controle, permanecendo 45 minutos em repouso em uma sala a 24°C. Houve redução estatisticamente significativa no número de batimentos ectópicos ventriculares no grupo que recebeu a termoterapia, sendo mais um dado importante para a explicação da melhora hemodinâmica dos pacientes.

Os resultados de um terceiro ensaio clínico realizado por Kihara et al.⁽²⁶⁾ foram publicados em abril de 2009. Nesse estudo, foram avaliados 129 pacientes com insuficiência cardíaca (classes funcionais III ou IV da *NYHA*) e 64 foram tratados pela terapia Waon por 5 dias durante a internação e, em seguida, pelo menos, duas vezes por semana após a alta. Os dados dos resultados foram compilados após 5 anos e analisados; 12 pacientes morreram no grupo controle e 8 morreram no grupo Waon. Ao longo dos 5 anos, 31% daqueles que receberam a terapia Waon foram re-hospitalizados

por insuficiência cardíaca ou morreram de doença cardíaca em comparação com 69% no grupo não tratado ($p < 0,01$).

Em nosso estudo, os pacientes que foram seguidos por 5 dias consecutivos apresentaram melhora hemodinâmica significativa (aumento do índice cardíaco e queda da resistência vascular sistêmica) nos primeiros 2 dias. O maior aumento do índice cardíaco foi de 23,3%, e a maior redução da resistência vascular sistêmica foi de 19,3% no grupo tratado com calor. Houve redução da pressão capilar pulmonar no grupo termoterapia após 5 dias de calor, permitindo afirmar que a termoterapia promove uma melhora tardia dessa variável. Entretanto, ao compararmos os valores iniciais entre os grupos, verificamos que a PCP basal no grupo termoterapia era maior que no grupo controle. Apesar dessa diferença, o estudo foi randomizado e a redução da PCP intragrupo pôde ser considerada.

Os pacientes foram avaliados, tanto pelas medidas do cateter de Swan-Ganz como pelas medidas obtidas pela monitorização não invasiva. Nos dois métodos, foi possível verificar os mesmos resultados. Ao contrário dos trabalhos analisados em pacientes com IC sem a gravidade encontrada em nosso estudo, os efeitos do calor não foram sustentados ao longo do tempo em nosso trabalho.

Da mesma forma, não verificamos diferença entre os níveis de BNP dosados entre os primeiro e quinto dias de seguimento entre os grupos, embora houvesse uma tendência maior de queda no grupo tratado com calor. O pequeno intervalo entre as avaliações poderia explicar esse resultado. Observamos que parâmetros hemodinâmicos e laboratoriais em

pacientes com tempo de internação prolongado perdem valor diagnóstico, a partir do momento que se tornam refratários ao tratamento convencional. Muitas vezes, os valores de BNP permanecem elevados e condizem com a situação grave em que se encontram os pacientes⁽⁴²⁾.

Diferentemente de nosso estudo, Miyata et al.⁽²⁸⁾ realizaram um estudo multicêntrico prospectivo, a fim de confirmar os resultados da termoterapia com marcadores laboratoriais. Um total de 188 pacientes recebeu durante uma semana o tratamento convencional para a IC e, então, foram randomizados, de modo que 112 receberam Terapia Waon e 76 foram para o grupo controle. O grupo Waon recebeu o mesmo protocolo (15 minutos de sauna por dia a 60°C seguidos de repouso por 30 minutos, 5 dias por semana, durante 2 semanas). Foram avaliados por intermédio de ecocardiograma e da dosagem do BNP, antes e depois do início do tratamento e, novamente, 2 semanas após. Houve melhora estatisticamente significativa em todas as medidas nos pacientes do grupo Waon, após o tratamento.

Fujita et al.⁽²¹⁾ demonstraram diminuição do estresse oxidativo em pacientes submetidos à terapia Waon. Quarenta pacientes foram divididos em grupo controle (n = 20) e terapia Waon (n = 20). Após 4 semanas de sessões diárias, as concentrações de peróxido de hidrogênio e de BNP do grupo Waon diminuíram significativamente, enquanto os metabólitos do óxido nítrico aumentaram. Não foram observadas mudanças no grupo controle.

Acreditamos que a fase avançada da insuficiência cardíaca, sobretudo na dependência de drogas vasoativas e na refratariedade ao tratamento seja um momento no qual pequenas variações hemodinâmicas possam ocorrer muitas vezes ao longo dos dias, implicando na evolução dos pacientes, o que dificulta o tratamento. Mesmo que haja compensação circulatória, a perda da função dos barorreceptores responsáveis pela supressão da atividade simpática e pela inibição da liberação de vasopressina prolonga a descompensação⁽⁴³⁾. Vasodilatadores como as prostaglandinas e o óxido nítrico são liberados com o objetivo de compensar a vasoconstrição. Nesse contexto, o calor atuaria como mais um vasodilatador no processo de adaptação hemodinâmica.

Já foi demonstrado por Ochiai et al.⁽⁴⁴⁾ que pacientes internados por ICD que recebiam mais de dois vasodilatadores orais, durante a internação (vasodilatação múltipla), comparados aos tratados com apenas um vasodilatador tinham índice cardíaco maior e resistência vascular sistêmica menor. Estes dados corroboram para que a termoterapia seja encarada como mais uma opção de vasodilatação frente à descompensação. Desta forma, na descompensação e já na presença de vasodilatadores orais em que o tratamento usual não está surtindo efeito, a adição de outros vasodilatadores pode ser eficaz para mudar o prognóstico.

Em um primeiro momento, o calor pode ser um tratamento adjuvante importante na melhora hemodinâmica do paciente com ICD. Talvez fosse necessária a instituição de sessões intercaladas e não diárias de calor para promover com o tratamento farmacológico a melhora esperada. Nossos

resultados não deixam dúvidas de que a termoterapia promove melhora hemodinâmica nos primeiro e segundo dias. Com sessões repetidas de calor nos dias subsequentes não foram observados os mesmos efeitos, sugerindo que com este tipo de intervenção esgotamos o mecanismo de ação verificado na fase aguda da ICD. Este achado é importante para futuras pesquisas. Não temos elementos para saber se o calor aplicado de modo intercalado poderia ser efetivo na vasodilatação e consideramos esta uma ideia para novos estudos.

Com relação à avaliação hemodinâmica, o padrão ouro na IC ainda é o cateter de artéria pulmonar (Swan-Ganz) e vários estudos compararam a avaliação hemodinâmica invasiva ao exame clínico, mostrando a limitação deste último para a definição de congestão ou baixo débito cardíaco⁽⁵⁾. Nos últimos anos, o uso da monitorização hemodinâmica invasiva vem diminuindo⁽¹¹⁾. Com isso, a avaliação clínica e hemodinâmica não invasiva ficou em evidência. A classificação clínico-hemodinâmica de Stevenson, em quatro perfis hemodinâmicos, de acordo com os achados do exame físico de congestão e perfusão periférica é útil no diagnóstico de ICD e tem valor prognóstico nessa população⁽⁴⁾. Entretanto, como já exposto, a correlação com a avaliação invasiva é questionável.

Em nosso estudo procuramos estabelecer medidas invasivas e não invasivas para a avaliação dos pacientes. Primeiramente, foram avaliados pela classificação clínica à chegada à sala de emergência. Quando transferidos, após a inclusão no estudo foram avaliados por meio do cateter de Swan-Ganz e, paralelamente, pelo BMEYE. Ao final do estudo, estas

medidas foram correlacionadas e apresentaram um índice de correlação positivo, com exceção da resistência vascular sistêmica.

Acreditamos que o método não invasivo tem valor agregado e espaço no diagnóstico e seguimento dos pacientes internados por tempo prolongado e seria mais uma opção de avaliação hemodinâmica nos casos de evolução complicada ou refratariedade ao tratamento convencional, porém, não podendo substituir em definitivo um método consagrado como o Swan-Ganz.

7.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Conforme a descrição da análise estatística, quando atingido o número de 23 pacientes no estudo, foi realizada uma análise preliminar para estabelecermos um número de pacientes a ser estudado e contemplar os desfechos. Verificou-se que seria necessário mais do que o dobro dos pacientes previstos inicialmente para que houvesse uma possível correlação positiva entre termoterapia e melhora hemodinâmica, após 5 dias de tratamento. Do mesmo modo, foi observado que existia esta correlação já com os mesmos 23 pacientes nos primeiros dias de tratamento, o que foi aceito como efetivo para o objetivo principal. Por este motivo, o estudo foi interrompido com 38 pacientes após discussão entre a equipe.

Além disso, algumas variáveis nesta exploração inicial deixaram de ser analisadas. Dentre elas, consideramos importantes as variáveis ecocardiográficas, que não foram repetidas, após o uso do calor.

Entendemos que apenas com um ensaio clínico randomizado de longo prazo, com amostra mais robusta e voltado a desfechos clinicamente relevantes, obteremos respostas sobre a efetividade da termoterapia na insuficiência cardíaca descompensada.

8 CONCLUSÕES

O calor – termoterapia – foi capaz de aumentar o índice cardíaco e diminuir a resistência vascular sistêmica nos primeiros 2 dias de tratamento na insuficiência cardíaca descompensada refratária (fase aguda).

Não houve benefício adicional em sessões repetidas de calor ou redução dos níveis de BNP por meio da termoterapia, após 5 dias consecutivos de seguimento.

Os dados oriundos desta amostra sugerem que a termoterapia pode vir a representar uma abordagem terapêutica adjuvante para o tratamento dos pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. No entanto, um ensaio clínico randomizado com número maior de pacientes é necessário para explorar sua potencial efetividade clínica.

9 ANEXOS

ANEXO 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-
HCFMUSP

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M () F ()
DATA NASCIMENTO:
ENDEREÇO: Nº:
 APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: ()

2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M () F ()
DATA NASCIMENTO:
ENDEREÇO: Nº:
 APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: ()

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:
Vasodilatação induzida pelo calor através de dispositivo portátil no leito para o manejo da insuficiência cardíaca descompensada.

PESQUISADOR: Dr. Marcelo Villaça Lima

CARGO/FUNÇÃO: Médico Pesquisador

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 112.678

UNIDADE DO HCFMUSP: Hospital Auxiliar de Cotoxó, Instituto do Coração (InCor), HCFMUSP

AValiação DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO () RISCO MÉDIO ()
RISCO BAIXO (X) RISCO MAIOR ()

DURAÇÃO DA PESQUISA: 36 meses

O objetivo deste estudo é o tratamento da insuficiência cardíaca descompensada através do uso do calor. Nesta fase ocorre o aumento da resistência das artérias do corpo, em que o paciente fica dependente das medicações endovenosas.

Convidamos o Sr. (a) a participar deste estudo para avaliar os efeitos do aquecimento sobre a sua doença. A participação é voluntária. Para isso será realizada uma punção da veia jugular do seu pescoço para a passagem de um cateter que medirá as pressões do coração. Este cateter será retirado assim que o procedimento acabar, permanecendo somente o introdutor no pescoço. Após a passagem do cateter, através de sorteio, o Sr. (a) será aquecido até 50°C ou não. O calor proporcionado poderá dilatar as artérias do corpo e melhorar o bombeamento do coração. Será realizada 1 sessão diária de 40 minutos por 5 dias ou não.

As medicações em uso não serão retiradas. O calor será um tratamento adicional.

A punção da veia jugular do pescoço é simples, causando um leve desconforto. Um pequeno sangramento esperado poderá acontecer e a formação de um hematoma local poderá ocorrer. A anestesia local poderá causar dor de leve intensidade. Após a anestesia, a punção para a passagem do cateter não causará dor, apenas

sensação de pressão. O calor de 50°C poderá ser desconfortável, mas em geral os pacientes sentem bem estar, sem risco de queimaduras. A sensação térmica é comparável com um banho bem quente ou com o calor de uma sauna, porém o Sr. (a) estará coberto até o tórax, com a cabeça descoberta. Se sentir desconforto, o Sr. (a) terá total liberdade para solicitar a interrupção do procedimento.

O possível benefício é a utilização das medidas de bombeamento cardíaco para orientar seu tratamento.

A alternativa ao tratamento deste estudo é o tratamento padrão para a insuficiência cardíaca.

Em qualquer etapa do estudo, o Sr. (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Marcelo Villaça Lima que pode ser encontrado no endereço: Rua Cotoxó, 1142 – São Paulo/SP Telefone: 3069-5326. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

O Sr. (a) terá total liberdade para retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

O Sr. (a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais desta pesquisa;

O Sr. (a) não será remunerado pela participação neste estudo. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Vasodilatação induzida pelo calor através de dispositivo portátil no leito para o manejo da insuficiência cardíaca descompensada".

Eu discuti com o Dr. Marcelo Villaça Lima sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Assinatura da testemunha

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /

ANEXO 2: DESCRIÇÃO DO CASO DE ÓBITO

Paciente P.C.S.N. de 60 anos, sexo masculino, internado no Hospital Auxiliar de Cotoxó em setembro de 2011, há 37 dias com diagnóstico de insuficiência cardíaca descompensada idiopática, perfil C, desde então em uso de dobutamina com dose média de 15 mcg/Kg/min e há 8 dias associado milrinone com dose média de 0,375 mcg/Kg/min. Já em uso de vasodilatadores orais e diuréticos, sem melhora clínica. Tentativa de retirada das drogas vasoativas por 3 vezes no período, com instabilidade hemodinâmica e refratariedade. Tinha ecocardiograma que evidenciava diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo de 70 mm e sistólico de 63 mm, com fração de ejeção de 21% (Simpson), hipocinesia importante difusa e sem trombos intracavitários. Randomizado para o grupo termoterapia. No sexto dia de seguimento apresentou parada cardiorrespiratória em AESP, assistida prontamente, evoluindo para óbito. Não foi realizada necropsia.

10 REFERÊNCIAS

1. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, LeJemtel TH, Cheng ML, Wynne J; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators; ADHERE Study Group. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(1):57-64.
2. Liu L, Eisen HJ. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiol Clin.* 2014;32(1):1-8.
3. Brancalhão EO, Ochiai ME, Cardoso JN, Vieira KR, Puig RN, Lima MV, Barretto AP. Haemodynamic effects of aliskiren in decompensated severe heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012;13(1):128-32.
4. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, Stevenson LW. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(10):1797-804.
5. Almeida Junior GL, Xavier SS, Garcia MI, Clausell N. Hemodynamic assessment in heart failure: role of physical examination and noninvasive methods. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1):e15-21.
6. Nohria A, Mielniczuk LM, Stevenson LW. Evaluation and monitoring of patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96(6a):32g-40g.

7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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):e240-319.
8. Kittleson MM, Kobashigawa JA. Management of the ACC/AHA Stage D Patient: Cardiac Transplantation. *Cardiol Clin*. 2014;32(1):95-112.
9. Montera MW, Almeida DR, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LA, Réa-Neto Á, Pereira SB, Mangini S, Braga FG, Albuquerque DC, Stefanini E, Saad EB, Vilas-Boas F, Silva FB, Ramires FJ, Soriano FG, Westphal G, Ribeiro GC, Almeida Júnior GL, Júnior HV, Neto JD, Costa JL, Neto JM, Baracioli LM, Neto LB, Camanho LE, Bittencourt MI, Garcia MI, Moreira Mda C, Moritz RD, Gusmão R, Martins SM, Bordignon S, Fiorelli AI. [II Brazilian Guidelines on Acute Cardiac Insufficiency]. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3 Suppl 3):2-65.
10. Allen LA, Rogers JG, Warnica JW, Disalvo TG, Tasissa G, Binanay C, O'Connor CM, Califf RM, Leier CV, Shah MR, Stevenson LW; Escape Investigators and Coordinators. High mortality without ESCAPE: the registry of heart failure patients receiving pulmonary artery catheters without randomization. *J Card Fail*. 2008;14(8):661-9.
11. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, Stevenson LW, Francis GS, Leier CV, Miller LW; ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *Jama*. 2005;294(13):1625-33.

12. de Wilde RB, Schreuder JJ, van den Berg PC, Jansen JR. An evaluation of cardiac output by five arterial pulse contour techniques during cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2007;62(8):760-8.
13. Lima MV, Ochiai ME, Vieira KN, Cardoso JN, Brancalhao EC, Puig R, Barretto AC. Continuous noninvasive hemodynamic monitoring in decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(3):843-7.
14. Ikeda Y, Miyata M, Tei C. [Thermal therapy for patients with chronic heart failure]. *Nihon Rinsho*. 2007;65 Suppl 5:273-9.
15. Kisanuki A, Daitoku S, Kihara T, Otsuji Y, Tei C. Thermal therapy improves left ventricular diastolic function in patients with congestive heart failure: a tissue doppler echocardiographic study. *J Cardiol*. 2007;49(4):187-91.
16. Miyata M, Tei C. Waon therapy for cardiovascular disease: innovative therapy for the 21st century. *Circ J*. 2010;74(4):617-21.
17. Tei C, Horikiri Y, Park JC, Jeong JW, Chang KS, Tanaka N, Toyama Y. [Effects of hot water bath or sauna on patients with congestive heart failure: acute hemodynamic improvement by thermal vasodilation]. *J Cardiol*. 1994;24(3):175-83.
18. Tei C, Horikiri Y, Park JC, Jeong JW, Chang KS, Toyama Y, Tanaka N. Acute hemodynamic improvement by thermal vasodilation in congestive heart failure. *Circulation*. 1995;91(10):2582-90.
19. Tei C, Tanaka N. Comprehensive therapy for congestive heart failure: a novel approach incorporating thermal vasodilation. *Intern Med*. 1996;35(1):67-9.

20. Tei C, Tanaka N. Thermal vasodilation as a treatment of congestive heart failure: a novel approach. *J Cardiol.* 1996;27(1):29-30.
21. Fujita S, Ikeda Y, Miyata M, Shinsato T, Kubozono T, Kuwahata S, Hamada N, Miyauchi T, Yamaguchi T, Torii H, Hamasaki S, Tei C. Effect of Waon therapy on oxidative stress in chronic heart failure. *Circ J.* 2011;75(2):348-56.
22. Persiianova-Dubrova AL, Badalov NG. [Thermal therapy for the management of cardiovascular pathology]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2013(3):57-61.
23. Kuwahata S, Miyata M, Fujita S, Kubozono T, Shinsato T, Ikeda Y, Hamasaki S, Kuwaki T, Tei C. Improvement of autonomic nervous activity by Waon therapy in patients with chronic heart failure. *J Cardiol.* 2011;57(1):100-6.
24. Shinsato T, Miyata M, Kubozono T, Ikeda Y, Fujita S, Kuwahata S, Akasaki Y, Hamasaki S, Fujiwara H, Tei C. Waon therapy mobilizes CD34+ cells and improves peripheral arterial disease. *J Cardiol.* 2010;56(3):361-6.
25. Miyamoto H, Kai H, Nakaura H, Osada K, Mizuta Y, Matsumoto A, Imaizumi T. Safety and efficacy of repeated sauna bathing in patients with chronic systolic heart failure: a preliminary report. *J Card Fail.* 2005;11(6):432-6.
26. Kihara T, Miyata M, Fukudome T, Ikeda Y, Shinsato T, Kubozono T, Fujita S, Kuwahata S, Hamasaki S, Torii H, Lee S, Toda H, Tei C. Waon therapy improves the prognosis of patients with chronic heart failure. *J Cardiol.* 2009;53(2):214-8.

-
27. Kihara T, Biro S, Imamura M, Yoshifuku S, Takasaki K, Ikeda Y, Otuji Y, Minagoe S, Toyama Y, Tei C. Repeated sauna treatment improves vascular endothelial and cardiac function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(5):754-9.
28. Miyata M, Kihara T, Kubozono T, Ikeda Y, Shinsato T, Izumi T, Matsuzaki M, Yamaguchi T, Kasanuki H, Daida H, Nagayama M, Nishigami K, Hirata K, Kihara K, Tei C. Beneficial effects of Waon therapy on patients with chronic heart failure: results of a prospective multicenter study. *J Cardiol.* 2008;52(2):79-85.
29. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation.* 2004;110(15):2168-74.
30. Forrester JS, Diamond G, Swan HJ. Pulmonary artery catheterization. A new technique in treatment of acute myocardial infarction. *Geriatrics.* 1971;26(10):65-71.
31. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, Maisel A. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(2):386-91.
32. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics.* 7th ed., International ed. ed. Pacific Grove, Calif.: Brooks/Cole, Cengage Learning; 2011.
33. Motulsky H. *Intuitive biostatistics : a nonmathematical guide to statistical thinking.* Completely rev. 2nd ed. ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2010.

-
34. Lima MV, Ochiai ME, Cardoso JN, Vieira KRN, Brancalhão ECO, Morgado PC, Munhoz RT, Pereira-Barretto AC. Thermal vasodilation by portable device in decompensated severe heart failure with inotropic support. 12th Annual Scientific Meeting of the Heart Failure Society of America; Toronto, Canada: J Card Fail; 2008. p. S115.
35. Friedman LM, Furberg C, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials. New York: Springer; 2010.
36. World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. JAMA. 1997;277(11):925-6.
37. Ministério da Saúde (Brasil): Diretrizes e normas regulamentadoras sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília 1996.
38. Beever R. Far-infrared saunas for treatment of cardiovascular risk factors: summary of published evidence. Can Fam Physician. 2009;55(7):691-6.
39. Biro S, Masuda A, Kihara T, Tei C. Clinical implications of thermal therapy in lifestyle-related diseases. Exp Biol Med (Maywood). 2003;228(10):1245-9.
40. Kihara T, Biro S, Ikeda Y, Fukudome T, Shinsato T, Masuda A, Miyata M, Hamasaki S, Otsuji Y, Minagoe S, Akiba S, Tei C. Effects of repeated sauna treatment on ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure. Circ J. 2004;68(12):1146-51.
41. Tei C. Waon therapy: soothing warmth therapy. J Cardiol. 2007;49(6):301-4.

-
42. Pereira-Barretto AC, Carlo CH, Cardoso JN, Ochiai ME, Lima MV, Curiati MC, Scipioni AR, Ramires JA. Role of BNP levels on the prognosis of decompensated advanced heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(3):281-7.
43. Floras JS. Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation.* 1990;81(6):1860-73.
44. Ochiai ME, Barretto AC, Cardoso JN, Munhoz RT, Morgado PC, Ramires JA. [Angiotensin II receptor blocker add-on therapy for low cardiac output in decompensated heart failure]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(2):219-22, 35-8, 22-5.