

CAPÍTULO 16

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE ALTO DÉBITO: CAUSAS, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ESTRATÉGIAS DE GERENCIAMENTO

Bruno Max Borguezan;
Carlos Alberto Ferreira;
Nicolli da Mota Mossini Furtado;
Claudia Gomes Domingues Barcelos;
João Batista Cherene Junior;
Maicon Lima Antonio;
Tecla Maria de Castro Rangel Tenório;
Vinicius Issa Rizk Furlan;
Deivison Thiago Aquino Freitas.

RESUMO

A insuficiência cardíaca de alto débito é uma condição cardiovascular caracterizada por um estado de hipervolemia e um débito cardíaco aumentado. Ao contrário da insuficiência cardíaca comum, onde há uma diminuição no débito cardíaco, na insuficiência cardíaca de alto débito, o coração não consegue bombear eficientemente o volume sanguíneo, resultando em um aumento na quantidade de sangue bombeada para a circulação. Essa condição pode ser causada por vários fatores, incluindo anemia, hipertireoidismo, fístulas arteriovenosas e doenças pulmonares crônicas. Em muitos casos, a insuficiência cardíaca de alto débito é consequência de uma condição subjacente que leva a um aumento do débito cardíaco como uma resposta compensatória. Seus sintomas podem incluir dispneia, fadiga, edema periférico, ganho de peso e ortopneia. O diagnóstico geralmente é feito com base no histórico clínico do paciente, exame físico, exames laboratoriais e testes de imagem, como ecocardiograma. O tratamento, por sua vez, visa tratar a causa subjacente da condição, além de controlar os sintomas e melhorar a função cardíaca. Isso pode incluir o uso de medicamentos para controlar a pressão arterial, diuréticos para reduzir o acúmulo de líquidos no corpo, tratamento da condição subjacente, intervenções cirúrgicas para corrigir anormalidades cardíacas ou vasculares, e mudanças no estilo de vida, como dieta e exercícios.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca. Débito cardíaco. Anemia. Hipertireoidismo. Fístula arteriovenosa.

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) corresponde a uma síndrome clínica progressiva com sintomas e sinais complexos e variáveis, incluindo dispneia, taquipneia, taquicardia, intolerância ao exercício, estertores pulmonares e edema periférico¹. A maioria dos pacientes acometidos é classificada com disfunção sistólica e/ou diastólica com débito cardíaco baixo ou normal, acompanhado por resistência vascular sistêmica elevada². Porém, em uma minoria dos pacientes pode ocorrer vários estados de alto débito. Quando o débito cardíaco é superior ao normal, a doença é reconhecida como IC de alto débito. Nesse caso, os pacientes apresentam função cardíaca normal e resistência vascular reduzida e, apesar do estado hiperdinâmico, o coração é incapaz de atender à demanda de perfusão do corpo³.

Apesar dos riscos relacionados, é evidente a falta de dados de ensaios clínicos para o manejo da IC de alto débito, sendo as informações atuais baseadas em séries de casos e relatórios. Além disso, na ausência de uma causa corrigível, as opções terapêuticas são limitadas. No entanto, com uma elevada taxa de mortalidade e uma prevalência crescente de obesidade, doenças hepáticas e renais, que são as principais etiologias da IC de alto débito, a compreensão da sua fisiopatologia, diagnóstico e gestão clínica tem se tornado cada vez mais relevante³⁻⁵.

2. DEFINIÇÃO

Normalmente, a IC descreve uma síndrome clínica caracterizada por defeitos estruturais e/ou funcionais no miocárdio, levando ao enchimento ventricular prejudicado ou à ejeção de sangue¹. Embora sua manifestação clínica predominante seja o baixo débito cardíaco, a síndrome ocorre em uma minoria de pacientes com estados de alto débito, definidos como débito cardíaco em repouso > 8 L/min ou índice cardíaco > 3,9/min/m²⁴. Apesar do estado hiperdinâmico, a IC de alto débito ocorre quando o débito cardíaco é insuficiente para atender à demanda corporal de perfusão acompanhada de sinais e sintomas de IC³.

Porém, o consenso sobre se a IC de alto débito é uma entidade clínica ou forma distinta de IC ainda permanece discutível. Alguns autores sugerem que o termo IC de alto débito é inapropriado, pois a função cardíaca é intrinsecamente normal e capaz de gerar alto débito cardíaco⁴, enquanto outros sugerem que a IC de alto débito não é uma forma distinta de IC, uma vez que se desenvolve apenas no cenário de uma doença sistêmica subjacente, causando um estado de alto débito. Apesar da falta de consenso, há evidências bem documentadas de IC em pacientes com estados crônicos de alto débito e resistência vascular sistêmica excessivamente deprimida³⁻⁵.

3. EPIDEMIOLOGIA

A carga epidemiológica da IC está bem estabelecida. É uma epidemia global e um importante problema clínico e de saúde pública, com

mortalidade, morbidade e gastos com saúde significativos⁶. Tem uma prevalência de 5,8 milhões de pessoas, nos Estados Unidos, 10 milhões na Europa e mais de 23 milhões em todo o mundo⁶⁻⁸. Essas estatísticas incluem todas as formas de IC, ou seja, de baixo e alto rendimento. No entanto, as taxas exatas de incidência e prevalência isoladas da IC de alto débito, uma forma muito menos comum de IC, permanecem em grande parte desconhecidas. Algumas das razões para a falta de dados epidemiológicos exatos incluem um debate sobre se trata-se de uma entidade clínica distinta, se ocorre secundariamente a patologias cardíacas e extracardíacas subjacentes, se precisa de diretrizes precisas para o diagnóstico e se a sua prevalência ou incidência pode estar relacionada a patologias subjacentes responsáveis por causar o estado de alto rendimento³⁻⁹.

4. ETIOLOGIA

Um amplo espectro de condições congênitas e iatrogênicas pode causar um estado de alto débito e levar à síndrome clínica de IC. Em um estudo da Mayo Clinic de 120 pacientes com diagnóstico de IC de alto débito, as causas mais comuns incluíram obesidade (31%), doença hepática (23%), derivações arteriovenosas (23%), doença pulmonar (16%) e doenças mieloproliferativas (8%)¹⁰.

Esse estudo, no entanto, utilizou uma coorte selecionada – excluindo pacientes com estado de alto débito relacionado à anemia e hipertireoidismo – que subapresentou muitas das etiologias clássicas da IC de alto débito que não requerem avaliação invasiva. Os resultados, por sua vez, forneceram informações relevantes sobre mecanismos patológicos compartilhados, que podem ser classificados em duas categorias: vasodilatação e mecanismos de desvio arteriovenoso^{3,9}.

Essas duas categorias raramente são exclusivas, com muitas doenças apresentando uma combinação das duas. Em muitos casos, o estado de alto débito começa como ajustes fisiológicos adaptativos e, quando os ajustes persistem, levam ao comprometimento da função cardíaca¹⁰. A Tabela 1 resume as causas mais comuns de IC de alto débito, classificadas como etiologias de vasodilatação e shunt arteriovenoso.

Tabela 1. Causas comuns de insuficiência cardíaca de alto débito.

VASODILATAÇÃO	DESVIO ARTERIOVENOSO
---------------	----------------------

-
- **Anemia crônica**
 - **Doença pulmonar obstrutiva crônica**
 - **Tireotoxicose**
 - **Sepse**
 - **Doença cardíaca beribéri**
 - **Gravidez**
 - **Obesidade**
 - **Doença hepática (cirrose)***
 - **Síndrome carcinoide***
 - **Distúrbios de pele (psoríase)**
- **Fístula arteriovenosa sistêmica (fístula de hemodiálise, ferimento por bala, pós-punção femoral)**
 - **Múltiplos pequenos shunts arteriovenosos (telangiectasia hemorrágica hereditária, doença de Paget ou carcinoma de células renais)**
 - **Mieloma múltiplo**
 - **Doença de Albright**
 - **Doença hepática***
 - **Síndrome carcinoide (compartilhar, nesse caso, categorias de vasodilatação e desvio arteriovenoso)**
-

Fonte: Dharmendra et al⁹

4.2 VASODILATAÇÃO

As etiologias de vasodilatação levam à IC de alto débito por meio do relaxamento das células musculares no interior das paredes dos vasos sanguíneos, fazendo com que se dilatam, reduzam a resistência ao fluxo sanguíneo e, por fim, aumentem o volume do fluxo sanguíneo^{3,5,9}. A vasodilatação é consequência de um aumento na demanda corporal por perfusão, devido ao aumento do metabolismo. As etiologias da vasodilatação podem ser ainda caracterizadas em condições metabólicas, miocárdicas e outras³.

5. CONDIÇÕES ASSOCIADAS À INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE ALTO DÉBITO

A IC de alto débito exige um diferencial diagnóstico em pacientes com dispneia, pois algumas etiologias podem ser curáveis. Suas causas mais frequentes são listadas abaixo e todas as comorbidades devem ser tratadas de acordo com as diretrizes estabelecidas, sendo alguns tratamentos específicos para o manejo da IC de alto débito¹¹.

5.1 ANEMIA CRÔNICA

A baixa viscosidade sanguínea causa redução da resistência vascular sistêmica, estimulando a vasodilatação para manutenção da oxigenação dos tecidos pela regulação positiva da sintase do óxido nítrico renal e vascular e da resposta neuro-hormonal¹¹. A anemia falciforme apresenta forma inicial única de cardiomiopatia com disfunção diastólica, dilatação atrial esquerda e fração de ejeção preservada, com fisiologia restritiva e hiperdinâmica. Além disso, conta com frequência cardíaca normal, dispersão QT anormal e pressão arterial diastólica mais baixa com disfunção autonômica cardiovascular¹²⁻¹⁶.

5.2 DOENÇA DO BERIBÉRI

O diagnóstico do beribéri é essencialmente clínico – anorexia, mal-estar geral, prisão de ventre, desconforto abdominal, plenitude pós-prandial, irritabilidade, neuropatia periférica, até edema e palpitações. Pode ser confirmado pela resposta terapêutica da tiamina, e a confirmação laboratorial pode ser realizada pela dosagem sérica e medição da excreção urinária de tiamina ou estimulação da atividade da transcetolase eritrocitária com um agregado de pirofosfato de tiamina^{17,18}.

Os casos graves estão frequentemente associados ao abuso de álcool. A deficiência de tiamina leva a várias manifestações cardiovasculares. Grande volume sistólico e baixa resistência vascular periférica ocorrem devido a lesões dos núcleos simpáticos. A tiamina é um fator importante para a inotropia do ventrículo e, nesse caso, a etiologia da IC ocorre devido à depleção de ATP e à vasodilatação para aumentar a liberação sistêmica de adenosina^{17,18}.

5.3 TIREOTOXICOSE

Aumentos no hormônio tireoidiano afetam tanto o tecido cardíaco quanto o sistêmico, causando aumento da frequência cardíaca e da contratilidade, com sobrecarga de volume e resistência vascular sistêmica reduzida. O estado de IC de alto débito ocorre devido à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, causada por cardiomiopatia induzida por taquicardia, secundária à taquicardia sinusal prolongada ou fibrilação atrial com resposta ventricular rápida¹⁹⁻²¹.

5.4 OBESIDADE

A obesidade é um importante fator de risco para IC, principalmente a IC com fração de ejeção preservada²². Na realidade, a obesidade é considerada a causa mais comum de IC de alto débito, com reduções na resistência arterial, aumento da perfusão capilar para o tecido adiposo com superprodução de moléculas de sinalização celular derivadas de adipócitos e adipocinas vasoativas, que promovem a retenção de sódio e aumentam o trabalho cardíaco¹¹.

Alterações na estrutura e função cardíaca podem resultar da hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático, hiperleptinemia devido à resistência à leptina, baixos níveis circulantes de adiponectina, resistência à insulina com hiperinsulinemia e possivelmente lipotoxicidade cardíaca²¹. Essas condições contribuem para a dilatação e recrutamento capilar, vasodilatação induzida por insulina e disfunção microvascular²³⁻²⁵.

Como resultado, a expansão do volume pode ocorrer devido a vários mecanismos, como a produção de aldosterona e a regulação positiva da neprilisina e do transportador 2 de sódio-glicose (SGLT2)²⁶. O estado inflamatório observado em indivíduos obesos causa disfunção endotelial e redução acentuada da densidade capilar, não apenas no coração, mas também no fígado, pulmões e rins²⁴. Além disso, a leptina pode contribuir para a expansão do volume plasmático, assim como a dilatação e hipertrofia ventricular excêntrica^{27,28}.

Os níveis de peptídeos natriuréticos em indivíduos obesos normalmente estão abaixo dos pontos de corte diagnósticos tradicionais, devido a uma grande expressão de receptores C pelo tecido adipocitário, resultando em degradação mais rápida dos peptídeos natriuréticos em comparação com pacientes não obesos²⁹. Pacientes obesos apresentam expansão de volume, mas a distensibilidade ventricular é limitada, devido, principalmente, à rarefação microvascular cardíaca em conjunto com fibrose miocárdica e pericárdica²⁶.

A fibrose é a consequência comum da inflamação e da disfunção endotelial relacionada ao estresse oxidativo no envelhecimento, hipertensão, diabetes e obesidade, caracterizada pelo crescimento anormal e expansão do interstício miocárdico, contribuindo para o início e a progressão da doença^{25,29}. Em pacientes obesos, os bloqueadores dos receptores mineralocorticoides diminuem o estresse oxidativo, reduzem a inflamação e a fibrose cardíaca e melhoram as pressões de enchimento diastólico cardíaco aumentadas, além de desempenharem um papel no manejo desses pacientes²⁶.

A obesidade está relacionada a uma relação E/e' elevada e à presença de hipertensão, levando à hipertrofia significativa dos cardiomiócitos, com regulação negativa de MYH6 e regulação positiva de MYH7 e outros genes que podem promover disfunção diastólica. Isso enfatiza a necessidade de caracterização fenotípica específica da comorbidade, uma vez que algumas dessas comorbidades podem contribuir para um pior prognóstico³⁰.

A obesidade e a hipertensão podem contribuir para o desenvolvimento de disfunção diastólica, anormalidades da função mitocondrial, fibrose e inflamação, capazes de exercer um grande impacto na progressão da doença³⁰. Quando a glicemia e a pressão arterial são alteradas, os resultados cardiovasculares adversos aumentam acentuadamente, contribuindo para hipertrofia ventricular, insuficiência

cardíaca e dano glomerular^{24,31}. Em estudo de base populacional com adolescentes, Park et al³² atribuíram à hipertensão arterial a uma combinação de alto débito cardíaco e alta resistência periférica total.

Existem algumas limitações mecânicas na fisiologia respiratória em pacientes obesos, contribuindo para hipoventilação, diminuição da complacência torácica, episódios de apneia e hipopneia durante o sono, policitemia, hipóxia, vasoconstrição pulmonar, hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca. A disfunção diastólica pode ocorrer tanto em homens quanto em mulheres e parece depender do grau de obesidade e ter implicações nos sintomas de dispneia, além de dores articulares, diminuição da fricção muscular e cutânea, que favorecem a diminuição da capacidade de exercício. A atividade física e a redução de peso podem reverter esses sintomas^{22,33,34}.

Os inibidores do SRAA podem ser benéficos no tratamento de pacientes obesos com hipertensão, insuficiência cardíaca e doença renal crônica com albuminúria ou proteinúria. Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT-2) também podem diminuir a reabsorção tubular proximal de sódio, induzindo assim a contração do volume plasmático sem ativação do sistema nervoso simpático. Além disso, eles também reduzem a adiposidade visceral, perda de peso e os níveis de pressão arterial^{22,24,27}. Em estudo, Burke et al³⁵ levantaram a hipótese de que sacubitril-valsartana pode bloquear a ativação e proliferação de fibroblastos cardíacos, levando à melhora funcional e à hipertrofia induzida por sobrecarga de pressão significativamente melhorada. Considera-se que esse ponto de vista fisiopatológico poderia contribuir em pacientes obesos.

A cirurgia bariátrica, por sua vez, levou à melhora da IC para evitar a necessidade de transplante cardíaco ou perda de peso suficiente para elegibilidade cardíaca. A melhora potencial dos parâmetros relacionados ao diabetes e hipertensão após a cirurgia bariátrica é bem conhecida³⁶.

5.5 DOENÇA RENAL CRÔNICA

Pacientes com doença renal crônica (DRC) apresentam volume sistólico elevado, doença intrínseca do parênquima renal, anemia, ativação dos sistemas neuro-hormonais natriuréticos e antidiuréticos que contribuem para baixa resistência vascular sistêmica e estados de alto débito¹¹. Pacientes com IC de alto débito, por sua vez, têm uma área pressão-volume (PVA) marcadamente aumentada e relação PVA/volume sistólico, que estão diretamente correlacionados com o débito cardíaco. O paciente urêmico apresenta disfunção endotelial e redução da capacidade dos capilares pulmonares para acomodar o aumento do débito cardíaco da fístula, podendo desenvolver hipertensão pulmonar, associada a alterações de remodelamento na vasculatura pulmonar³⁷.

O uso criterioso de diuréticos e a redução da ingestão alimentar de sal e água resultam em redução do volume intravascular. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina demonstraram ser úteis no controle da IC

de alto débito¹¹. A oclusão da fístula arteriovenosa (FAV), por sua vez, leva à redução do débito cardíaco e melhora do fornecimento de oxigênio, mesmo em pacientes assintomáticos, sendo a diferença mais marcante na FAV de alto fluxo^{38,39}. A anemia secundária à DRC é um importante fator de risco para o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda. A terapia com eritropoietina pode ter um papel na prevenção de IC de alto débito nesses indivíduos⁴⁰.

5.6 GRAVIDEZ E PRÉ-ECLÂMPسيا

Gestantes podem apresentar aumento de 30 a 40% da massa ventricular, ocorrendo hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo (VE) desde o primeiro ou segundo trimestre de gravidez. O diâmetro do átrio esquerdo já está significativamente aumentado durante as primeiras semanas de gestação^{41,42}. Os diuréticos podem ser úteis no tratamento da pré-eclâmpsia de início tardio, indicando que um aumento na retenção de água pode desempenhar um papel no desenvolvimento da pré-eclâmpsia de início tardio. Se o volume intravascular e o débito cardíaco estiverem elevados e a resistência vascular for baixa na pré-eclâmpsia com crescimento fetal normal, os vasodilatadores podem não ser eficazes, mas os diuréticos sim⁴³.

Betabloqueadores contam com propriedades cronotrópicas e inotrópicas negativas e podem reduzir o débito cardíaco, o que pode ser prejudicial em mulheres com restrição de crescimento fetal. Os antagonistas dos canais de cálcio, por sua vez, possivelmente são mais eficazes na pré-eclâmpsia com restrição de crescimento fetal. Em uma mulher com hipertensão e débito cardíaco elevado, o labetalol e os diuréticos podem ser terapêuticamente mais adequados do que o vasodilatador, uma vez que essas pacientes já estão vasodilatadas e alterações na unidade feto-placentária podem ter consequências graves. As medições cardiográficas de impedância não invasivas do débito cardíaco materno se correlacionam com o percentil de peso ao nascer e estão associadas a diferentes funções do coração, artérias e veias, podendo definir o tratamento na pré-eclâmpsia de baixo e alto débito cardíaco⁴³.

5.7 DOENÇAS HEPÁTICAS

Pacientes cirróticos com hipertensão portal podem apresentar, em estágios tardios de evolução, uma síndrome hiperdinâmica, que cursa com alto débito cardíaco, aumento da frequência cardíaca, elevação do volume sanguíneo e redução da resistência vascular sistêmica total. Anormalidades na excreção de sódio e água e vasodilatação sistêmica podem causar ascite e síndrome hepatorenal⁴⁴⁻⁴⁶.

As derivações arteriovenosas e a redução da degradação dos vasodilatadores circulantes também podem contribuir para a diminuição da resistência vascular sistêmica e a ativação de neuro-hormônios vasoconstritores^{44,45}. A associação entre disfunção autonômica e fadiga foi

identificada em pessoas com cirrose biliar primária, doença hepática gordurosa não alcoólica e hepatite crônica. As células imunes ativadas secretam citocinas que influenciam a atividade do sistema nervoso central que, por sua vez, ativa a saída por meio do sistema nervoso periférico para regular a magnitude de uma resposta imune⁴⁶.

5.8 DOENÇAS PULMONARES

A retenção de líquidos, a vasodilatação e a hipercapnia podem diminuir a resistência vascular sistêmica e desenvolver alto débito cardíaco na maioria dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica¹¹. Esses pacientes podem ser tratados com oxigênio, o que melhora o descompasso ventilação-perfusão, broncodilatadores, antibióticos e diuréticos, se necessário. Existe uma combinação de um estado de alto fluxo devido à vasodilatação sistêmica no contexto de remodelação vascular e vasoconstrição pulmonar hipóxica⁴⁷.

5.9 SHUNTS ARTERIOVENOSOS

A FAV pode causar IC de alto débito devido à diminuição da resistência vascular sistêmica, o que leva a um aumento compensatório do débito cardíaco. A FAV pode ser congênita – endotelioma hepático, envolvimento pulmonar ou hepático na telangiectasia hemorrágica hereditária – ou adquirida – iatrogênica ou devido a trauma⁵. A combinação de hipertensão pulmonar e IC de alto débito sugere uma doença cardíaca congênita subjacente com shunt da esquerda para a direita. A presença de fístulas arteriovenosas sistêmicas também tem sido associada à IC de alto débito. Nesse caso, o tratamento de escolha é a excisão cirúrgica do shunt causador, mas algumas vezes a lesão pode ser difícil de localizar ou pode ser demasiado extensa para ser completamente removida⁴⁷.

5.10 ACROMEGALIA

A cardiomiopatia na acromegalia tem sido relatada há muito tempo⁴⁸. A acromegalia afeta significativamente o coração, sendo uma doença de longa duração, caracterizada por aumento da massa ventricular esquerda, com remodelamento excêntrico e função diastólica normal. A acromegalia inicialmente poderia ser caracterizada por massa ventricular esquerda aumentada, com espessura relativa da parede normal, associada a índices Doppler de função diastólica na faixa normal. Além disso, em pacientes acromegálicos, o índice de acidente vascular cerebral e o índice cardíaco são significativamente elevados e a resistência vascular sistêmica é reduzida⁴⁹.

6. DIAGNÓSTICO DE IC DE ALTO DÉBITO

O diagnóstico definitivo de IC de alto débito continua a ser um importante desafio clínico. Embora diretrizes internacionais tenham sido publicadas até o momento para o diagnóstico e tratamento da IC⁵⁰⁻⁵², elas são específicas para IC de baixo débito, com nenhuma ou apenas uma referência

vaga à IC de alto débito. Além disso, a IC de alto débito ocorre frequentemente na presença de doenças cardíacas ou extracardíacas subjacentes, o que complica o desenvolvimento de um algoritmo diagnóstico comum^{10,12}.

Além do diagnóstico, a identificação da etiologia específica do estado de alto débito é importante por diversas razões. Muitas das etiologias são curáveis ou podem causar retenção de líquidos, uma condição refratária à terapia convencional de IC, que pode potencialmente agravar a doença pré-existente⁴. Como a redução da resistência vascular periférica é o mecanismo patológico característico da IC de alto débito, o uso de terapia vasodilatadora indicada para o tratamento da IC congestiva pode reduzir ainda mais a resistência vascular⁵³.

As etapas iniciais no diagnóstico da IC de alto débito se baseiam no exame físico e no histórico do paciente, que dão o direcionamento sobre quais exames devem ser realizados. Pistas diagnósticas adicionais são obtidas a partir de exames laboratoriais e imagens cardíacas – geralmente radiografia de tórax e ecocardiografia⁵⁴. Exames laboratoriais como a avaliação dos níveis séricos de peptídeos natriuréticos (NPs) também são benéficos quando o diagnóstico de IC não é claro, pois níveis elevados sugerem a presença de IC^{51,52}.

A imagem cardíaca também é útil para visualizar e caracterizar anormalidades na função e/ou estrutura cardíaca. Em contraste com a IC de baixo débito, pacientes com IC de alto débito apresentam alto débito cardíaco e/ou índice cardíaco. A detecção de IC clínica no cenário de estado de alto débito confirma o diagnóstico de IC de alto débito^{10,54}.

6.1 HISTÓRICO E EXAME FÍSICO

O histórico e o exame físico completos são muito importantes na avaliação inicial da IC de alto débito. A avaliação do histórico de um paciente sobre condições crônicas anteriores pode auxiliar a determinar a etiologia subjacente da IC de alto débito. Assim como os pacientes com IC de baixo débito, aqueles com IC de alto débito geralmente apresentam queixas de piora progressiva da dispnéia em repouso ou aos esforços, intolerância ao exercício, fadiga e retenção de líquidos. Alguns podem apresentar queixas de palpitações ou batimentos cardíacos acelerados⁵⁵.

No exame físico podem estar presentes taquicardia, taquipneia, pressão venosa jugular elevada, estertores pulmonares, derrame pleural e edema pulmonar ou periférico⁵². Em contraste com a IC de baixo débito, as características que levantam a suspeita clínica e/ou o diagnóstico de IC de alto débito incluem periferias quentes, função VE preservada (>45 a 50%), débito cardíaco >8L/min, saturação venosa mista de oxigênio (SvO₂) >70 a 75% e etiologia consistente com estado de alto débito cardíaco⁵⁴. A Tabela 2 mostra as principais diferenças entre IC de baixo e alto débito.

Tabela 2. Diferenças entre sinais e sintomas de IC de baixo e alto débito

SINAIS OU SINTOMAS	SUSPEITA DE IC DE ALTO DÉBITO	SUSPEITA DE IC DE BAIXO DÉBITO
Periferias	Esquentar	Frio
Função VE	Preservada	Disfunção sistólica
Débito cardíaco	>8 L/min	< 4 L/min
Saturação venosa mista de oxigênio (SvO ₂)	>70-75%	<65%
Etiologia consistente com:	Estado de alta produção	Estado de baixa produção

Fonte: Mehta & Dubrey⁵

Os sinais físicos também podem ser úteis no diagnóstico da etiologia subjacente do estado de alto débito. Os sintomas cardíacos da IC de alto débito podem ser secundários ou incidentais em pacientes inicialmente com sintomas da doença subjacente. O hipertireoidismo apresenta uma ampla gama de sintomas cardíacos, como taquicardia, palpitações e dispneia, assim como sinais físicos, como febre, retração palpebral, atraso da pálpebra, tremor, hiperreflexia, hiperatividade e aumento da glândula tireoide⁵⁶⁻⁶⁰.

Os sinais físicos comuns nas doenças mieloproliferativas incluem febre, fadiga, dispneia, aumento dos períodos de sangramento e sinais de esplenomegalia⁴. Pacientes com sepse podem apresentar febre, calafrios, fadiga, perda de apetite, palpitações e alteração do estado mental. No exame físico, esses indivíduos também podem manifestar febre, taquicardia, taquipneia e periferias quentes, enquanto os estágios avançados mostram piora da disfunção miocárdica, insuficiência VE e IC sistólica⁶¹⁻⁶³.

O beribéri cardíaco pode se apresentar com histórico de paciente desnutrido, alcoólatra, em dieta ou bariátrico. No exame físico, as queixas frequentes são dispneia, ortopneia, palpitações e edema periférico, assim como dor em queimação nas periferias e fraqueza muscular^{5,9}. Pacientes com FAV congênita podem apresentar telangiectasia hemorrágica hereditária, na primeira infância, ou síndrome de Osler-Weber-Rendu, na fase adulta, com episódios de sangramento mucocutâneo ou gastrointestinal, enquanto aqueles com FAV adquirida – iatrogênica ou traumática – manifestam dispneia progressiva, ortopneia e edema, além de emoções palpáveis e sopros audíveis sobre a própria FAV⁹.

Pacientes com cirrose hepática geralmente têm histórico de causas como abuso de álcool, hepatite viral, obesidade e doenças autoimunes e os sintomas apresentados incluem fadiga, fraqueza geral, aumento do inchaço, dispnéia, distensão abdominal, amarelamento da pele e dos olhos e hemorragia gastrointestinal⁹. Os pacientes obesos mórbidos, por sua vez, têm um índice de massa corporal (IMC) elevado ≥ 30 kg/m² e no exame físico podem apresentar sinais clínicos de IC com taquicardia^{4,9}. A Tabela 3 fornece um resumo dos sinais físicos cardíacos e extracardíacos relacionados à IC de alto débito.

Tabela 3. Sinais físicos relacionados à doença subjacente causando estado de alto débito

DOENÇA SUBJACENTE	SINTOMAS CARDÍACOS	SINAIS FÍSICOS
Hipertireoidismo	Taquicardia, palpitações e dispnéia	Febre, retração palpebral, lagrimeira palpebral, tremor, hiperreflexia, hiperatividade e aumento da glândula tireoide
Distúrbios mieloproliferativos	Fadiga, dispnéia	Febre, aumento dos períodos de sangramento, sinais de esplenomegalia e alterações no esfregaço de sangue periférico
Sepse	Taquicardia, taquipnéia e periferias quentes	Febre, calafrios, fadiga, perda de apetite, palpitações e alteração do estado mental
Beribéri cardíaco	Dispnéia, ortopnéia, palpitações e edema periférico	História de paciente desnutrido, alcoólatra, em dieta ou bariátrico, dor em queimação nas periferias e fraqueza muscular
Fístula arteriovenosa	Dispnéia, ortopnéia e edema, bem como sopros palpáveis e sopro audíveis sobre própria FAV	Telangiectasia hemorrágica hereditária ou síndrome de Osler-arrepios e Weber-Rendu com episódios de sangramento mucocutâneo ou gastrointestinal
Cirrose hepática	Fadiga, fraqueza geral, aumento do inchaço e dispnéia.	História de abuso de álcool, hepatite viral, obesidade e doenças autoimunes. Distensão abdominal, amarelecimento da pele e dos olhos e hemorragia gastrointestinal

Obesidade	Sinais de insuficiência cardíaca clínica com taquicardia	Índice de massa corporal (IMC) elevado ≥ 30 kg/m ²
-----------	--	--

6.2 IMAGEM CARDÍACA NÃO INVASIVA

As atuais diretrizes de consenso sobre o diagnóstico de IC recomendam exames de imagem cardíacos para avaliar anormalidades na função e estrutura cardíaca^{64,65}. A radiografia de tórax é importante na avaliação clínica da IC, pois pode indicar cardiomegalia, congestão pulmonar e acúmulo de líquido pleural⁶⁶. Os achados de doença pulmonar e sepse no contexto de pneumonia também são relevantes no diagnóstico de IC de alto débito⁶¹⁻⁶³.

A ecocardiografia, por sua vez, é obrigatória em pacientes com suspeita de IC. Na IC de alto débito, é capaz de demonstrar a função cardíaca normal definida como fração de ejeção do VE [FEVE] >45 a 50% ^{2,64,65}, uma vez que a IC de alto débito pode ocorrer apesar da função sistólica do VE preservada. Os pacientes podem subsequentemente desenvolver dilatação compensatória do VE com ou sem hipertrofia, com consequências deletérias de piora da IC⁵.

6.3 AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA INVASIVA

A avaliação da gasometria venosa por medição hemodinâmica invasiva em pacientes com IC é frequentemente necessária quando métodos de medição direta, como o método Fick – consumo de oxigênio/diferença de oxigênio arterial-venoso – ou termodiluição para confirmar o estado de alto débito, não estão disponíveis¹¹. A avaliação da saturação venosa mista de oxigênio (SvO₂) oferece uma estimativa da relação consumo/fornecimento de oxigênio pelo corpo e uma aproximação do débito cardíaco. SvO₂ $>65\%$, por sua vez, está associado a baixo débito cardíaco, enquanto SvO₂ $>75\%$ elevado sugere alto débito cardíaco⁵.

7. PROGNÓSTICO

Embora o prognóstico de pacientes com IC de alto débito não seja bem compreendido, o estudo prospectivo de Reddy et al¹¹ sobre as etiologias da IC associa a etiologia subjacente e o grau de vasodilatação a um mau prognóstico. Os resultados revelam que os pacientes com IC de alto débito tiveram uma taxa de mortalidade aumentada em 3 anos em comparação com controles saudáveis. A taxa de mortalidade diferiu com base na etiologia subjacente. A menor taxa de mortalidade em 5 anos foi associada à obesidade (19%), enquanto as maiores taxas de mortalidade estavam relacionadas à doença hepática (58%) e IC associada à formação de shunt (59%). A vasodilatação excessiva, independentemente da etiologia subjacente, foi associada a um prognóstico suspeito. A mortalidade foi maior em 61% dos pacientes com resistência vascular muito baixa (1.030

dine/m² por s/cm⁵) (61%) em comparação com 36% dos pacientes com resistência vascular sistêmica levemente deprimida ou normal.

8. MÉTODOS DE TRATAMENTO

8.1 TERAPIA PARA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A terapia médica continua sendo o tratamento primário para pacientes com IC, mas a maioria dos medicamentos são contraindicados ou não são aconselháveis para pacientes com IC de alto débito. O motivo é que, embora tanto na IC de baixo como de alto débito a patogênese final seja a retenção de sal e água, elas diferem no grau de resistência vascular sistêmica^{5,9}. A IC de baixo débito tem resistência vascular sistêmica normal a alta com vasoconstritores circulantes elevados e o tratamento recomendado são antagonistas neuro-hormonais, como inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), antagonistas da aldosterona e betabloqueadores, que foram documentados para melhorar a mortalidade e a morbidade⁶⁵.

Os pacientes com IC de alto débito, por sua vez, apresentam baixa resistência vascular sistêmica e o uso de terapias vasodilatadoras estabelecidas, como IECA, BRA e betabloqueadores com propriedades vasodilatadoras, como carvedilol e nebivolol, são contraindicados, pois podem agravar o quadro da doença. O uso de inotrópicos positivos para receptores beta-adrenérgicos também não é aconselhável em pacientes com IC de alto débito⁶⁴.

Embora as opções de tratamento sejam limitadas para IC de alto débito, existem algumas terapias de suporte, como restrição dietética de sal e água e uso criterioso de diuréticos. O manejo clínico geralmente começa com a intervenção aguda da IC. Com base na gravidade, o tratamento deve ter como alvo a insuficiência respiratória aguda por sobrecarga de volume e hipotensão, quando presente. A medicação inicial pode variar desde terapia diurética intermitente e suplementação de oxigênio até infusão contínua de diurético, ventilação não invasiva com pressão positiva ou intubação. A intervenção respiratória usando alta pressão expiratória final de pico do ventilador para edema pulmonar resistente pode ser útil⁵.

Se houver hipotensão e diminuição da perfusão de órgãos, medicamentos inotrópicos podem ser indicados. Vários adrenérgicos vasoconstritores intravenosos estão disponíveis, incluindo noradrenalina, efedrina, metaraminol e fenilefrina. Esses medicamentos aumentam a resistência vascular sistêmica, agindo nos receptores alfa-adrenérgicos para contrair os vasos sanguíneos periféricos. Porém, são úteis como adjuvantes de curto prazo em situações agudas, enquanto o tratamento da etiologia subjacente está em andamento. Seu uso prolongado não é recomendado, pois podem levar à redução da perfusão de órgãos vitais e taquicardia, devido à ativação de receptores beta-adrenérgicos, como a efedrina⁵.

8.2 TERAPIA PARA CONDIÇÕES SUBJACENTES

Em pacientes que foram estabilizados pela medicação para IC e que não estão mais em estado descompensado, o manejo pode direcionar a etiologia subjacente específica para corrigir a causa da baixa resistência vascular sistêmica ou pode ser administrado juntamente com a medicação para IC^{8,9}. O tratamento do hipertireoidismo visa reduzir os níveis de hormônios tireoidianos circulantes por meio de medicação, radioterapia ou cirurgia, se necessário. Para doenças mieloproliferativas, o cuidado depende da doença subjacente específica e pode envolver o transplante de células hematopoiéticas com base na gravidade dos sintomas⁵⁸⁻⁶⁰.

O tratamento da sepse é baseado nas recomendações das diretrizes da Surviving Sepsis Campaign, que envolve reconhecimento precoce, reanimação imediata e agressiva com fluidos intravenosos e terapia antibiótica com investigação para encontrar a fonte da infecção^{62,63}. Em pacientes com beribéri cardíaco, por sua vez, a deficiência de tiamina é controlada por terapia de reposição de tiamina por um período mínimo de duas semanas⁹. Para o estado de alto débito secundário à doença pulmonar crônica, o tratamento tem como alvo a doença pulmonar subjacente, enquanto pacientes com hipóxia e hipercapnia podem ser tratados com terapia sintomática que visa retardar a progressão da doença subjacente³.

O tratamento da FAV congênita depende da causa subjacente exata e pode incluir terapia médica, embolização invasiva ou incisão cirúrgica. Já o tratamento da FAV adquirida consiste no fechamento ou redução do fluxo sanguíneo. A cirrose hepática em estágio terminal – que é suficiente para causar IC de alto débito – é tratada por transplante de fígado^{3,9}. O uso de terapia dupla de diuréticos de alça e antiminerlocorticoides para gerenciamento de fluidos em pacientes com hipervolemia para limitar o fluxo através de shunts⁶⁵.

9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A base do diagnóstico diferencial de IC de alto débito envolve uma combinação de evidências clínicas de IC – anomalias demonstradas na função e/ou estrutura cardíaca –, estado de alto débito cardíaco e etiologia subjacente consistente com estado de alto débito. As evidências clínicas de IC incluem sintomas cardíacos típicos de IC, sinais físicos e achados de imagem. Os sintomas cardíacos comuns incluem dispneia progressiva aos esforços, edema das extremidades inferiores, edema pulmonar, fadiga e fraqueza geral, enquanto os sinais comuns no exame físico correspondem a pressão venosa jugular elevada, refluxo hepatojugular, terceira bulha cardíaca (ritmo de galope), impulso apical deslocado lateralmente e crepitação. Outros são taquicardia, cardiomegalia e sopro cardíaco. Os sintomas e sinais cardíacos levantam a suspeita de IC, enquanto os exames de imagem cardíacos confirmam o diagnóstico. O diagnóstico diferencial se baseia no elevado débito cardíaco ou índice cardíaco e na presença de extremidades quentes⁶⁷⁻⁷⁰.

10. GESTÃO CLÍNICA

A ênfase no manejo clínico da IC de alto débito é o tratamento da doença subjacente, enquanto o objetivo do tratamento é diminuir/normalizar o débito cardíaco, aumentar a resistência vascular sistêmica e resolver os sintomas cardíacos. Em pacientes com IC de alto débito secundária a FAV sistêmica e sintomas cardíacos refratários à terapia médica máxima, o tratamento se concentra na remoção endovascular ou cirúrgica da FAV. A terapia endovascular é segura e eficaz na resolução dos sintomas cardíacos e na normalização do débito cardíaco na IC de alto débito secundária à FAV iatrogênica^{68,71} e hemangiomas congênitos do couro cabeludo⁷⁰.

Nos casos em que as fístulas são muito grandes para o fechamento endovascular, a remoção cirúrgica pode ser eficaz. A remoção cirúrgica, ligadura ou reparo é eficaz por meio de transplante de fígado em pacientes com doença hepática^{72,73}, nefrectomia em pacientes com doenças renais ou FAV associada à diálise⁷⁴⁻⁷⁶, ligadura e reparos cirúrgicos em FAV pós-traumática⁷⁷, reparo cirúrgico após artroplastia total do joelho⁷⁸ e implante cirúrgico de endoprótese em FAV associada ao implante de marcapasso⁶⁷.

Para pacientes com IC de alto débito secundária à doença com fisiopatologia vasodilatadora, o tratamento médico é uma opção comum. Além da resolução dos sintomas cardíacos, os medicamentos antitireoidianos restauram o estado eutireoidiano em pacientes com hipertireoidismo⁷⁹, metoprolol, furosemida e espironolactona, alívio da dor abdominal na gravidez⁸⁰ e bifosfonatos orais na doença de Paget⁶⁹. Diuréticos e/ou antiangiogênese não são eficazes na resolução de sintomas cardíacos em pacientes com doença hepática⁷³, mas são eficazes na normalização do débito cardíaco em pacientes com mieloma múltiplo e IC de alto débito⁸¹.

REFERÊNCIAS

1. Inamdar A, Inamdar A. Heart failure diagnosis, management and utilization. *J Clin Med*. 2016;5:62.
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:803-869.
3. Singh S, Sharma S. High-Output Cardiac Failure. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2018.
4. Anand IS, Florea VG. High output cardiac failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2001;3:151-159.
5. Mehta PA, Dubrey SW. High output heart failure. *QJM: Int J Med*. 2009;102:235-241.
6. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113:646-659.

7. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18-209.
8. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1115-1140.
9. Dharmendra J, Subramanian G, Aviraj C, Balaji V. High-Output Heart Failure: Diagnosis and Management. 2016:501-507.
10. Gonzalez J, Delafosse C, Fartoukh M, et al. Comparison of bedside measurement of cardiac output with the thermodilution method and the fick method in mechanically ventilated patients. *Crit Care* 2003; 7(2): 171-8.
11. Reddy YNV, Melenovsky V, Redfield MM, Nishimura RA, Borlaug BA. High-output heart failure: A 15-Year Experience. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(5): 473-82.
12. Fattori A, Oliveira DC, Castilho RF, Coelho OR. Sickle-cell anemia and latent diastolic dysfunction: Echocardiographic alterations. *Arq Bras Cardiol* 2015; 104(4): e30-3.
13. Mehari A, Alam S, Tian X, et al. Hemodynamic predictors of mortality in adults with sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(8): 840-7.
14. Detterich JA, Sangkatumvong S, Kato R, et al. Patients with sickle cell anemia on simple chronic transfusion protocol show sex differences for hemodynamic and hematologic responses to transfusion. *Transfusion* 2013; 53(5): 1059-68.
15. Martins WdeA, Lopes HF, Consolim-Colombo FM, Gualandro SdeF, Arteaga-Fernández E, Mady C. Cardiovascular autonomic dysfunction in sickle cell anemia. *Auton Neurosci* 2012; 166(1-2): 54-9.
16. Martins WA, Mesquita ET, Cunha DM, Pinheiro LAF, Pareto RC Junior, Romeo JLM. Estudo ecodopplercardiográfico em adolescentes e adultos jovens portadores de anemia falciforme. *Arq Bras Cardiol* 1999; 73(6): 463-8.
17. Gabrielli A, Caruso L, Stacpoole PW. Early recognition of acute cardiovascular beriberi by interpretation of hemodynamics. *J Clin Anesth* 2001; 13(3): 230-8.
18. Akpan T, Peschard S, Brinkane AH, Bergheul S, Leroy-Terquem E, Levy R. Right heart failure caused by thiamine deficiency (cardiac beriberi). *Presse Med* 2000; 29(5): 240-1.

19. Lozano HF, Sharma CN. Reversible pulmonary hypertension, tricuspid regurgitation and right-sided heart failure associated with hyperthyroidism: case report and review of the literature. *Cardiol Rev* 2004; 12(6): 299-305.
20. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 31-50.
21. Riaz K, Forker AD, Isley WL, Hamburg MS, McCullough PA. Hyperthyroidism: a “curable” cause of congestive heart failure—three case reports and a review of the literature. *Congest Heart Fail* 2003; 9(1): 40-6.
22. Zhai AB, Haddad H. The impact of obesity on heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2017; 32(2): 196-202.
23. Alpert MA, Karthikeyan K, Abdullah O, Ghadban R. Obesity and cardiac remodeling in adults: Mechanisms and clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 2018; 61(2): 114-23.
24. Singer GM, Setaro JF. Secondary hypertension: Obesity and the metabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10(7): 567-74.
25. Upadhyya B, Amjad A, Stacey RB. Optimizing the management of obese hfpef phenotype: Can we mind both the heart and the kidney? *J Card Fail* 2020; 26(2): 108-11.
26. Packer M, Kitzman DW. Obesity-related heart failure with a preserved ejection fraction: The mechanistic rationale for combining inhibitors of aldosterone, neprilysin, and sodium-glucose cotransporter- 2. *JACC Heart Fail* 2018; 6(8): 633-9.
27. Packer M. Leptin-aldosterone-neprilysin axis: Identification of its distinctive role in the pathogenesis of the three phenotypes of heart failure in people with obesity. *Circulation* 2018; 137(15): 1614-31.
28. Trivedi T, Liu J, Probst J, Merchant A, Jhones S, Martin AB. Obesity and obesity-related behaviors among rural and urban adults in the USA. *Rural Remote Health* 2015; 15(4): 3267.
29. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 2014; 176(3): 611-7.
30. Oatmen KE, Cull E, Spinale FG. Heart failure as interstitial cancer: Emergence of a malignant fibroblast phenotype. *Nat Rev Cardiol* 2019.
31. Brandt MM, Nguyen ITN, Krebber MM, et al. Limited synergy of obesity and hypertension, prevalent risk factors in onset and progression of heart failure with preserved ejection fraction. *J Cell Mol Med* 2019; 23(10): 6666-78.
32. Park C, Fraser A, Howe LD, et al. Elevated blood pressure in adolescence is attributable to a combination of elevated cardiac output and total peripheral resistance. *Hypertension* 2018; 72(5): 1103-8.

33. Sheriff DD. Role of mechanical factors in governing muscle blood flow. *Acta Physiol (Oxf)* 2010; 199(4): 385-91.
34. Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J* 2006; 13(4): 203-10.
35. Burke RM, Lighthouse JK, Mickelsen DM, Small EM. Sacubitril/- valsartan decreases cardiac fibrosis in left ventricle pressure overload by restoring pkg signaling in cardiac fibroblasts. *Circ Heart Fail* 2019; 12(4): e005565.
36. Albert CL. Morbid obesity as a therapeutic target for heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2019; 21(10): 52.
37. Yigla M, Abassi Z, Reisner SA, Nakhoul F. Pulmonary hypertension in hemodialysis patients: An unrecognized threat. *Semin Dial* 2006; 19(5): 353-7.
38. Ghio S, Fortuni F, Greco A, et al. Dobutamine stress echocardiography in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2018; 270: 331-5.
39. Aitken E, Kerr D, Geddes C, Berry C, Kingsmore D. Cardiovascular changes occurring with occlusion of a mature arteriovenous fistula. *J Vasc Access* 2015; 16(6): 459-66.
40. Sikole A, Polenakovic M, Spiroska V, Polenakovic B, Klinkmann H, Scigalla P. Recurrence of left ventricular hypertrophy following cessation of erythropoietin therapy. *Artif Organs* 2002; 26(2): 98-102.
41. Tamás P. Early and late preeclampsia are characterized by high cardiac output, but in the presence of fetal growth restriction, cardiac output is low: Insights from a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219(6): 627.
42. Lees C, Ferrazzi E. Relevance of haemodynamics in treating pre-eclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19(9): 76.
43. Tamás P, Hantosi E, Farkas B, Ifi Z, Betlehem J, Bódis J. Preliminary study of the effects of furosemide on blood pressure during late-onset pre-eclampsia in patients with high cardiac output. *Int J Gynaecol Obstet* 2017; 136(1): 87-90.
44. Licata A, Mazzola A, Ingrassia D, Calvaruso V, Cammà C, Craxì A. Clinical implications of the hyperdynamic syndrome in cirrhosis. *Eur J Intern Med* 2014; 25(9): 795-802.
45. La Villa G, Gentilini P. Hemodynamic alterations in liver cirrhosis. *Mol Aspects Med* 2008; 29(1-2): 112-8.
46. McAvoy NC, Semple S, Richards JM, et al. Differential visceral blood flow in the hyperdynamic circulation of patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43(9): 947-54
47. Acou WJ, De Buyzere M, De Pauw M. Pulmonary hypertension is not a diagnosis. *Acta Cardiol* 2010; 65(5): 575-9.

48. Kawamura Y, Yamazaki J, Okuzumi I, et al. Evaluation of myocardial blood flow and cardiac functional change in acromegaly. *Kaku Igaku* 1991; 28(1): 19-25.
49. Fazio S, Cittadini A, Biondi B, et al. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(1): 179-82.
50. Werawatganon T, Punyatavorn S, Chatkaew P, Bunburaphong P. Validity and reliability of cardiac output by arterial thermodilution and arterial pulse contour analysis compared with pulmonary artery thermodilution in intensive care unit. *J Med Assoc Thai* 2003; 86(Suppl. 2): S323-30.
51. Sikole A, Polenakovic M, Spiroska V, Polenakovic B, Klinkmann H, Scigalla P. Recurrence of left ventricular hypertrophy following cessation of erythropoietin therapy. *Artif Organs* 2002; 26(2):98-102.
52. Tamás P. Early and late preeclampsia are characterized by high cardiac output, but in the presence of fetal growth restriction, cardiac output is low: Insights from a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219(6): 627.
53. Aitken E, Kerr D, Geddes C, Berry C, Kingsmore D. Cardiovascular changes occurring with occlusion of a mature arteriovenous fistula. *J Vasc Access* 2015; 16(6): 459-66.
54. Anand IS. High-output heart failure revisited. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(5): 483-6.
55. Lees C, Ferrazzi E. Relevance of haemodynamics in treating pre-eclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19(9): 76.
56. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2014;26:296-309.
57. Ho WJ, Chen ST, Tsay PK, Wang CL, Hsu TS, et al. Enhancement of endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol*. 2007;67:505-511.
58. Biondi B. Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2012;6:EJE-12.
59. Brewster WR, Isaacs JP, Osgood PF, King TL. The hemodynamic and metabolic interrelationships in the activity of epinephrine, norepinephrine and the thyroid hormones. *Circulation*. 1956;13:1-20.
60. Dalan R, Leow M. Cardiovascular collapse associated with beta blockade in thyroid storm. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115:392-396.
61. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med*. 1993;328:1471-1477.

62. Rotheram Jr EB. High output congestive heart failure in septic shock. *Chest*. 1989;95:1367-1368.
63. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997;112:235-244.
64. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-239.
65. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
66. Cardinale L, Priola AM, Moretti F, Volpicelli G. Effectiveness of chest radiography, lung ultrasound and thoracic computed tomography in the diagnosis of congestive heart failure. *World J Radiol*. 2014;6:230-237.
67. Muller-Edenborn B, Allgeier J, Hartmann R, Zeller T, Arentz T. High-output heart failure due to subclavian vessel fistula as a late complication following implantation of a biventricular pacemaker. *Heart Rhythm case reports*. 2016;2:425.
68. Park T, Park SH, Arora A. Delayed High Output Heart Failure due to Arteriovenous Fistula Complicated with Herniated Disc Surgery. *Journal of Korean medical science*. 2016;31:2051-2053.
69. Palleschi L, Nunziata E. Severe congestive heart failure in elderly patient with Paget's disease. *Geriatric Care*. 2017;3.
70. Shah SS, Snelling BM, Sur S, Ramnath AR, Bandstra ES, et al. Scalp congenital hemangioma with associated high-output cardiac failure in a premature infant: Case report and review of literature. *Interv Neuroradiol*. 2017;23:102-106.
71. Singh S, Singh S, Jyothimallika J, Lynch TJ. May-Thurner syndrome: High output cardiac failure as a result of iatrogenic iliac fistula. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*. 2015;3:318.
72. Braverman AC, Steiner MA, Picus D, White H. High-output congestive heart failure following transjugular intrahepatic portal-systemic shunting. *Chest*. 1995;107:1467-1469.
73. Elwir S, Martin CM, Chinnakotla S, Reding M, Lake J, et al. Liver Transplantation for High Output Heart Failure Secondary to HHT: A Case Report and Review of the Literature. *J Gastrointest Dig Syst*. 2015;5:331.

74. Korn TS, Thurston JM, Sherry CS, Kawalsky DL. High-output heart failure due to a renal arteriovenous fistula in a pregnant woman with suspected preeclampsia. *Mayo Clinic Proceedings*. 1998;73:888-892.
75. Khan I, Saxena GN, Keshwani P, Srivastava S, Singh S, et al. Irreversible Thyrotoxic Dilated Cardiomyopathy: Case Reports and Review of Literature. *Indian Journal of Clinical Practice*. 2013;23:795-797.
76. Goh MA, Ali JM, Lagaac R, Barlow AD, Pettigrew GJ. High output cardiac failure following formation of an axillo-iliac arteriovenous graft for haemodialysis. *The journal of vascular access*. 2016;17:7-9.
77. Hayek S, Kung R, Barb I, Master V, Al S, Clements S. Digging deep: high output heart failure in renal cell carcinoma. *Am J Med*. 2014;127:22-24.
78. Manghat NE, Broadley AJ, Puckett MA, Isaacs J, Currie I. High Output Cardiac Failure Caused by Popliteal Pseudoaneurysm and Arteriovenous Fistula Following Total Knee Replacement Simulating Severe Aortic Stenosis. *EJVES Extra*. 2003;6:10-14.
79. Chen J, Liu M, Ke J, Shang B, Zhu Z, et al. An unusual cause of high-output heart failure: renal arteriovenous fistula after nephrectomy. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7:378-379.
80. Goussous T, Haynes A, Najarian K, Daccarett M, David S. Hereditary hemorrhagic telangiectasia presenting as high output cardiac failure during pregnancy. *Cardiology research and practice*. 2009.
81. Robin J, Fintel B, Pikovskaya O, Davidson C, Cilley J, et al. Multiple myeloma presenting with high-output heart failure and improving with anti-angiogenesis therapy: two case reports and a review of the literature. *Int J Med Case Reports*. 2008;2:229.