

TESE DE DOUTORADO

Limitações da classe funcional
“New York Heart Association”
na insuficiência cardíaca leve



por
André Zimmerman

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

LIMITAÇÕES DA CLASSE FUNCIONAL
“NEW YORK HEART ASSOCIATION”
NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA LEVE



TESE DE DOUTORADO
submetida como requisito
para obtenção do grau de
Doutor
em Cardiologia

por
André Zimmerman

Orientado por Prof. Dr. Luis Eduardo Paim Rohde
Coorientado por Prof. Dr. Otávio Berwanger da Silva

Porto Alegre, Junho de 2022

CIP - Catalogação na Publicação

Zimerman, André
Limitações da classe funcional "New York Heart Association" na insuficiência cardíaca leve / André Zimerman. -- 2022.
98 f.
Orientador: Luis Eduardo Paim Rohde.

Coorientador: Otávio Berwanger da Silva.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. insuficiência cardíaca. 2. new york heart association. 3. nyha. 4. classe funcional. 5. teste cardiopulmonar de exercício. I. Paim Rohde, Luis Eduardo, orient. II. Berwanger da Silva, Otávio, coorient. III. Título.

*Ao vô David, meu melhor Professor,
com a admiração, o amor e o orgulho de ser teu neto.*

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares e à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pelo pioneirismo de ensinar a pensar criticamente desde o primeiro dia de graduação.

Aos amigos do Monteiro, da Columbia e da Faculdade de Medicina, grupos incríveis de pessoas inspiradoras que tanto me estimulam a buscar a excelência. Aos colegas das residências de Medicina Interna e da Cardiologia, aqui representados pelo Ricardo D. Tiecher, pelo crescimento pessoal e convivência animada em meio à carregada rotina de residente e pós-graduando. E ao Matheus C. Maldonado, o Paulis, por ensinar a maior lição dos meus anos de Doutorado: a de viver com leveza, lutar com resiliência, e morrer com amor e dignidade.

Aos alunos Pedro H. B. Engster, Gabriel C. de Souza, Marina S. Borges, Thomas U. Schaan e Giovanni Donelli – os Dragões –, pela ajuda inestimável nesta Tese e por me inspirarem a aprender e a querer ser professor.

Aos brilhantes clínicos e pesquisadores com quem aprendi durante minha formação, aqui representados por Andreia Biolo, Nadine Clausell, Carisi A. Polanczyk, Flávio D. Fuchs, Maurício Pimentel e Christian C. Kieling. Com eles se aprende pela palavra e pelo exemplo.

Ao Anderson Donelli, por gentilmente ceder seu banco de dados para desenvolvermos pesquisas em conjunto, além de continuamente me estimular dentro e fora da medicina.

Ao André D'Ávila, pelos conselhos preciosos, pelas oportunidades inestimáveis, e por me ensinar que, seja através do “sim” ou do “não”, todas as formas de atingir o sucesso profissional envolvem convicções fortes e trabalho duro.

Ao Renato D. Lopes, por identificar e nutrir em mim a faísca da pesquisa clínica, a qual norteia esta Tese e meus planos futuros, e pela mentoria e oportunidades de aprendizado.

To Anupam B. Jena and the Ideas Meeting group, for unleashing in me a creative awareness that is now vital to the researcher I aim to become.

Ao Otávio Berwanger, meu co-orientador, por abrir as portas da *Academic Research Organization* a este estudante curioso, pelo estímulo constante, e por ser um irretocável modelo de pesquisador competente, pessoa correta e pai afetivo.

Ao meu orientador, chefe, modelo, mentor Luis Eduardo Rohde. Obrigado pela confiança depositada. Por saber a hora certa de esticar a corda. Principalmente, obrigado pelo exemplo de como conciliar as vidas de clínico, de pesquisador e de homem de família com maestria. E por me ensinar a navegar em todas elas.

Aos meus sogros, Fernando L. Kunzler e Magali Fischer, por me acolherem como família.

À minha grande família, representada pela vó Menita, vô Dudo e vó Guite, por consolidarem os valores que hoje me conduzem. Minha profissão pode me levar aos 4 cantos do mundo; mas, se lar é onde mora o coração, o meu mora em Porto Alegre, aos domingos, entre o pão com alho, a picanha e o risó fácil.

Aos meus irmãos, Tiago Zimmerman e Aline Zimmerman, por serem meus alunos, meus críticos, meus revisores, meus professores, meus melhores amigos. Por serem meus companheiros de toda a vida e para toda a vida. Os admiro e me orgulho demais de suas conquistas.

À minha mãe, Adriana Bondar Zimmerman, pela personificação do carinho banhado pelo talento. Por me acompanhar até que eu terminasse as figuras desta Tese, às 3 horas da madrugada, me oferecendo café e dicas gráficas valiosas; e por saber que

não foi a primeira vez, tampouco a última. E por me ensinar que, se estamos felizes, todos os dias são belos.

Ao meu pai, Leandro Ioschpe Zimerman, por ser meu Super-Homem como pai, como professor, como escritor, como médico, como cardiologista, como ser humano. Por mostrar que o bom médico não tem medo de chorar. Pela palavra certa na hora certa. Por ser quem eu quero ser quando crescer.

Ao meu amor, Ana Laura Fischer Kunzler. Por ser exemplo de médica competente, estudiosa e afetiva desde que a conheci. Por ser hoje meu porto seguro, meu lar, onde quer que estejamos. Por sonhar sonhos a dois. Principalmente, por eu ter a sorte de saber que todas as minhas próximas aventuras serão ao seu lado.

Aos gigantes em cujos ombros subo hoje, por despenderem sua energia para criar e disseminar o conhecimento.

Aos pacientes que tive e aos que terei, com quem aprendo, rio, choro, cresço.

Ao paciente desconhecido que receberá esta Tese na forma de vida e saúde.

O dia está na minha frente esperando para ser o que eu quiser.

E aqui estou eu, o escultor que pode dar forma.

Tudo depende só de mim.

– Charles Chaplin

There is no royal road to geometry.

– Euclid

SUMÁRIO

Abreviaturas	xiii
Resumo	xiv
Abstract	xv
1 Introdução e marco teórico	1
2 Justificativa e objetivos	8
2.1 Justificativa.....	8
2.2 Objetivos.....	9
2.2.1 Objetivos gerais.....	9
2.2.2 Objetivos específicos.....	9
3 Artigo I.	11
Functional Assessment based on Cardiopulmonary Exercise Testing in Mild Heart Failure: A Multicenter Cross-Sectional Study	
4 Artigo II.	44
Prognostic Implications of the New York Heart Association Class in Mild Heart Failure: a PARADIGM-HF Analysis	
5 Artigo III.	70
NYHA Classification for Decision-Making in Heart Failure: Time to Reassess?	
6 Conclusões e considerações finais	81
Anexo: publicações realizadas durante o Doutorado	83

LISTA DE TABELAS E DE FIGURAS

Introdução.

Tabela 1. Clinical characteristics of the population.....	3
Tabela 2. NYHA functional class and cut-offs of dyspnoea selfassessment, exercise capacity and congestion	4
Figura 1. Violin plots with individual data on Visual Analogue Scales (VAS) of dyspnoea (A), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels (C) and 6 min walk test (6MWT) distance (E) in New York Heart Association (NYHA) functional classes I and II	4
Figura 2. Violin plots (A) of the variation of Visual Analogue Scales (VAS) of dyspnoea according to improvement (-1), stability (0) or worsening (+1) in New York Heart Association (NYHA) functional class.....	5

Artigo I. Functional Assessment based on Cardiopulmonary Exercise Testing in Mild Heart Failure: A Multicenter Cross-Sectional Study

Tabela 1. Clinical characteristics by NYHA Class.....	32
Tabela 2. CPET parameters by NYHA Class.....	34
Figura 1. Distribution of objective CPET measures according to physician-assigned NYHA class	36
Figura 2. Prevalence of cardiopulmonary exercise test measures in NYHA I vs. NYHA II	37
Figura 3. Probability of NYHA I (vs. NYHA II) classification across the spectrum of the percent-predicted peak VO_2	38
Tabela Suplementar 1. Use of medications stratified by left ventricular ejection fraction class	39
Figura Suplementar 1. Distribution of objective CPET measures by NYHA class for patients with LVEF <40%.....	40
Figura Suplementar 2. Distribution of objective CPET measures by NYHA class for tests performed after January 2016.....	41
Figura Suplementar 3. Probability of NYHA I classification across the spectrum of the percent-predicted peak VO_2	42
Figura Suplementar 4. Probability of NYHA I classification across the spectrum of the body mass index	43

Artigo II. Prognostic Implications of the New York Heart Association Class in Mild Heart Failure: a PARADIGM-HF Analysis

Tabela 1. Patient characteristics	63
Figura 1. Patient-level variation in New York Heart Association class.....	65
Figura 2. Distribution of measures of heart failure by New York Heart Association class	66
Figura 3. Kaplan–Meier curves for cardiovascular death or first HF hospitalization, according to baseline NYHA classification and NT-proBNP	67
Figura 4. NYHA class at 4 months after randomization and clinical outcomes.....	68
Figura Suplementar 1. Distribution of NT-proBNP levels by New York Heart Association class	69

Artigo III. NYHA Classification for Decision-Making in Heart Failure: Time to Reassess?

Tabela 1. Landmark Trials in Drug Therapy of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction	79
Figura 1. NYHA Class for Decision-Making: time to consider NYHA class I in HF trials?	80

ABREVIATURAS

CPET: teste cardiopulmonar de exercício

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

NT-proBNP: N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo-B

NYHA: New York Heart Association

OUES: inclinação da eficiência do consumo de oxigênio

PARADIGM-HF: Prospective Comparison of ARNI (Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor) with ACEI (Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor) to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure

SGLT2: cotransportador sódio-glicose 2

VE/VCO₂: relação ventilação-minuto pela produção de dióxido de carbono

VO₂: consumo de oxigênio

RESUMO

Introdução. A classificação “New York Heart Association” (NYHA) é o principal determinante do tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca (IC), mas sua performance em pacientes com doença leve é incerta. **Objetivos.** Procuramos determinar se a classificação NYHA discrimina pacientes com IC leve (classes I–II) como marcador de capacidade funcional e de prognóstico. **Métodos.** O Estudo 1 incluiu 688 pacientes consecutivos com IC leve que realizaram teste cardiopulmonar de exercício. O Estudo 2 incluiu 8326 participantes do ensaio clínico PARADIGM-HF randomizados como NYHA I–III. Utilizamos estimativas de densidade kernel para computar a sobreposição de diferentes parâmetros entre as classes NYHA. Utilizamos modelos de azares proporcionais de Cox para comparar tempo até óbito cardiovascular ou primeira internação por IC. **Resultados.** No Estudo 1, para 3 parâmetros objetivos de capacidade funcional, a sobreposição entre as classes NYHA I e II foi de 84–89%. No Estudo 2, a classe NYHA foi um preditor significativo de desfechos; entretanto, pacientes NYHA I com NT-proBNP elevado apresentaram mais eventos do que pacientes de qualquer classe NYHA que tivessem NT-proBNP baixo. **Conclusões.** Pacientes com IC crônica classificados como NYHA I apresentaram marcada sobreposição com pacientes NYHA II, tanto em medidas objetivas de IC quanto no prognóstico a longo prazo.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, New York Heart Association, capacidade funcional, teste cardiopulmonar de exercício

ABSTRACT

Introduction. The New York Heart Association (NYHA) classification is the cornerstone for therapeutic decisions in heart failure (HF), but its performance in patients with mild disease is uncertain. **Objectives.** We aimed to determine whether NYHA classification discriminates patients with mild HF (NYHA classes I–II) as a surrogate of functional capacity and as a prognostic marker. **Methods.** Study 1 included 688 consecutive patients with mild HF who underwent cardiopulmonary exercise testing. Study 2 included 8326 participants from the PARADIGM-HF trial randomized as NYHA I–III. We used kernel density estimations to compute the overlap for different parameters between NYHA classes. We used Cox proportional hazards models to compare time to cardiovascular death or first HF hospitalization. **Results.** In Study 1, for 3 objective parameters of functional capacity, the overlap between NYHA classes I and II was 84–89%. In Study 2, NYHA class was a significant predictor of outcomes; nonetheless, NYHA class I patients with high NT-proBNP levels had higher event rates than patients with low NT-proBNP from any NYHA class. **Conclusions.** Patients with chronic HF classified as NYHA I overlapped substantially with those classified as NYHA II, both in objective HF measures and long-term prognosis.

Keywords: heart failure, New York Heart Association, functional capacity, cardiopulmonary exercise testing

1 INTRODUÇÃO E MARCO TEÓRICO

Artigo de introdução:

Revisiting heart failure assessment based on objective measures in NYHA functional classes I and II

Mariana Blacher, MD*; André Zimerman, MD*; Pedro Engster, MS-IV; Eduardo Grespan, MS-III; Carisi A. Polanczyk, MD, ScD; Marciane M. Rover, MD MSc; Jose A. Figueiredo Neto, MD ScD; Luiz C. Danzmann, MD ScD; Eduardo G. Bertoldi, MD ScD; Marcus V. Simões, MD, ScD; Luis Beck da Silva, MD, ScD; Andréia Biolo, MD, ScD; Luis E. Rohde MD, ScD

*MB and AZ contribuíram igualmente.

Publicado no periódico *Heart*.

Doi: 10.1136/heartjnl-2020-317984.

2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICATIVA

O principal balizador de tratamento na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida é a classificação NYHA. Essa escala subjetiva surgiu em 1921 para categorizar, de forma simples e ligeira, a capacidade funcional de pacientes cardiopatas. Desde então, a classificação NYHA tornou-se ponto fundamental para determinar a inclusão de pacientes em ensaios clínicos. As pesquisas habitualmente incluem somente os pacientes considerados sintomáticos; logo, é crítica a distinção entre não apresentar limitações (classe I) e apresentar limitações leves (classe II). Como são excluídos dos principais ensaios clínicos, os pacientes classificados como NYHA I são, por diretriz, inelegíveis para tratamentos comprovadamente eficazes nos demais pacientes com insuficiência cardíaca, como os antagonistas de receptor mineralocorticoide (e.g., espironolactona), os inibidores da neprilisina (e.g., sacubitril/valsartana), os inibidores SGLT2 (e.g., dapagliflozina e empagliflozina) e os ressincronizadores cardíacos.

Esta Tese surge da percepção de que pacientes das classes NYHA I e II são tratados de maneiras fundamentalmente diferentes. Essa divergência de recomendações só pode ser racional se esses pacientes forem, de fato, fundamentalmente diferentes: em fisiologia, biologia, funcionalidade e, principalmente, resposta ao tratamento. Tal premissa nunca havia sido formalmente testada. Se a classificação NYHA fosse mesmo capaz de discriminar pacientes com

insuficiência cardíaca leve, inclusive como preditor de resposta a tratamentos estabelecidos, haveria a validação da ferramenta centenária para os anos 2020. Caso contrário, se a classificação NYHA fosse incapaz de discriminar esses pacientes, concluir-se-ia que o peso indevido a uma classificação imprecisa faz com que milhões de pacientes sejam impedidos de participar de ensaios clínicos e de receber tratamentos para sua doença.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivos gerais

- a) Determinar se a classificação NYHA adequadamente discrimina pacientes com insuficiência cardíaca leve, especificamente entre as classes funcionais I e II.
- b) Determinar se a classificação NYHA é marcador confiável de capacidade funcional em pacientes com insuficiência cardíaca leve.
- c) Determinar se a classificação NYHA é bom marcador prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida, isoladamente e comparada com parâmetros objetivos.

2.2.2 Objetivos específicos

- a) Descrever a sobreposição de parâmetros objetivos de CPET entre as classes funcionais I e II.
- b) Identificar a frequência, nas classes funcionais I e II, de medidas funcionais associadas à insuficiência cardíaca severa.

- c) Avaliar a probabilidade de classificação NYHA I (vs. NYHA II) conforme variação de medidas funcionais objetivas.
- d) Descrever a variação individual da classe funcional NYHA em medidas seriadas em pacientes insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida.
- e) Descrever a sobreposição de parâmetros objetivos de insuficiência cardíaca entre pacientes classificados como NYHA I, II e III.
- f) Comparar o prognóstico de pacientes classificados como NYHA I, II e III.
- g) Comparar a acurácia da classificação NYHA com a de peptídeos natriuréticos para determinar prognóstico.
- h) Determinar se, além da avaliação mais recente, a trajetória da classe funcional associa-se ao prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida.

3 ARTIGO I.

FUNCTIONAL ASSESSMENT BASED ON CARDIOPULMONARY EXERCISE TESTING IN MILD HEART FAILURE: A MULTICENTER CROSS-SECTIONAL STUDY

Em revisão no periódico JAHA, segunda rodada.

4 ARTIGO II.

PROGNOSTIC IMPLICATIONS OF THE NEW YORK HEART ASSOCIATION CLASS IN MILD HEART FAILURE: A PARADIGM-HF ANALYSIS

Em revisão no periódico JAMA Cardiology, primeira rodada.

5 ARTIGO III.

NYHA CLASSIFICATION FOR DECISION-MAKING IN HEART FAILURE: TIME TO REASSESS?

Revista-alvo: European Journal of Heart Failure.

6 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta Tese, procuramos avaliar se havia uma discrepância clínica e prognóstica entre pacientes com insuficiência cardíaca das classes NYHA I e II que pudesse justificar a exclusão de pacientes NYHA I dos ensaios clínicos e das recomendações terapêuticas. Buscamos responder essa questão por dois ângulos.

Primeiro, comparamos a subjetiva classe funcional NYHA com o padrão-ouro de avaliação funcional, a ergoespirometria. Em todos os parâmetros objetivos avaliados, houve marcada sobreposição entre as classes I e II. Ademais, a classificação NYHA foi um mau preditor do consumo de oxigênio ajustado do paciente. Concluímos que, em pacientes com insuficiência cardíaca leve, a classe NYHA atribuída pelo médico não foi um bom marcador de capacidade funcional, que é justamente o que a NYHA se propõe a categorizar.

Na sequência, utilizamos a base de dados do estudo PARADIGM-HF, um ensaio clínico global com desfechos adjudicados, para avaliar o comportamento longitudinal e o impacto prognóstico da classificação NYHA. A maioria dos pacientes randomizados como NYHA I alteraram sua classe funcional em algum momento durante o primeiro ano. O valor prognóstico da classe NYHA foi ambíguo: por um lado, houve associação entre classes NYHA elevadas e eventos cardiovasculares; por outro, essa associação foi menos evidente na insuficiência cardíaca leve (NYHA I vs. II), e NYHA foi pior preditor de eventos do que a medida laboratorial de peptídeos

natriuréticos. Concluimos que a classificação NYHA é um marcador prognóstico real, mas incompleto, nos pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida.

Com base nos nossos achados, argumentamos que há pacientes classificados como NYHA I que apresentam substancial risco cardiovascular, e que atualmente não são incluídos nos ensaios clínicos nem sequer contemplados em diretrizes para certos tratamentos. Constituem um grupo de pacientes pouco investigados e, conseqüentemente, pouco tratados. Redigimos um comentário para expor esse ponto de vista, e destacamos aqui duas potenciais soluções. A primeira, por entendermos que NYHA é um marcador incompleto de capacidade funcional, é realizar um “desafio” em todo paciente considerado NYHA I, pois uma avaliação funcional objetiva (e.g., ergoespirometria ou teste de caminhada de 6 minutos) pode expor limitações inesperadas. E a segunda, a principal sugestão, é não excluir pacientes de ensaios clínicos simplesmente por terem sido classificados como NYHA I.

Em suma, concluimos que a classificação NYHA é um substituto impreciso de capacidade funcional e um marcador prognóstico incompleto. Como tal, a classificação NYHA é, ela própria, insuficiente para determinar o tratamento dos pacientes com insuficiência cardíaca.

ANEXO: PUBLICAÇÕES REALIZADAS DURANTE O DOUTORADO

1. Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA, Danzmann LC, Bertoldi EG, Simões MV, Silvestre OM, Ribeiro ALP, Moura LZ, Beck-da-Silva L, Prado D, Sant'Anna RT, Bridi LH, **Zimmerman A**, da Rosa PR, Biolo A. Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double-blind, multicentre, randomized trial. *European Heart Journal*. 2019;40:3605–3612.
2. **Zimmerman A**, Worsham C, Woo J, Jena AB. The need for speed: observational study of physician driving behaviors. *BMJ*. 2019;367:l6354.
3. Olenski AR, **Zimmerman A**, Coussens S, Jena AB. Behavioral Heuristics in Coronary-Artery Bypass Graft Surgery. *N Engl J Med*. 2020;382:778–779.
4. Scolari FL, Schneider D, Fogazzi DV, Gus M, Rover MM, Bonatto MG, de Araújo GN, **Zimmerman A**, Sganzerla D, Goldraich LA, Teixeira C, Friedman G, Polanczyk CA, Rohde LE, Rosa RG, Wainstein RV. Association between serum lactate levels and mortality in patients with cardiogenic shock receiving mechanical circulatory support: a multicenter retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20:496.
5. Blacher M, **Zimmerman A**, Engster PHB, Grespan E, Polanczyk CA, Rover MM, Neto JA de F, Danzmann LC, Bertoldi EG, Simões MV, Beck-da-Silva L, Biolo A, Rohde LE. Revisiting heart failure assessment based on objective measures in NYHA functional classes I and II. *Heart*. 2020;107:1487–1492.
6. **Zimmerman A**, Lopes RD, D'Ávila A, Rohde LE, Zimmerman LI. COVID-19 in Brazil: the headlines should be about science. *The Lancet*. 2020;396:1803.

7. **Zimmerman A**, Sheridan B, Cooke S, Jena AB. Trends in New Diagnoses of Atrial Fibrillation After Release of an ECG-Capable Smartwatch. *Circulation*. 2020;142:814–816.
8. Neves de Araujo G, Beltrame R, Pinheiro Machado G, Luchese Custodio J, **Zimmerman A**, Donelli da Silveira A, Scolari FL, Corsetti Bergoli LC, Gonçalves SC, Pereira Lima Marques F, Fuchs FC, Wainstein MV, Wainstein RV. Comparison of Admission Lung Ultrasound and Left Ventricular End-Diastolic Pressure in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovascular Imaging*. 2021;14:CIRCIMAGING.120.011641, CIRCIMAGING.120.011641.
9. Worsham CM, Woo J, **Zimmerman A**, Bray CF, Jena AB. Association of Maternal Cervical Disease With Human Papillomavirus Vaccination Among Offspring. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2134566.
10. **Zimmerman A**, Cardoso De Souza G, Engster P, Spier Borges M, Ulrich Schaan T, Pilar I, Stein R, Fonteles Ritt LE, Donelli Da Silveira A, Rohde LE. Reassessing the NYHA classification for heart failure: a comparison between classes I and II using cardiopulmonary exercise testing. *European Heart Journal*. 2021;42:ehab724.0840.
11. **Zimmerman A**, d’Avila A. Speech-Induced Atrial Tachycardia. *N Engl J Med*. 2021;384:e83.
12. **Zimmerman A**, Rohde LE. Why do poor patients have poor outcomes? Shedding light on the neglected facet of poverty and heart failure. *Heart*. 2021;107:178–179.
13. May BM, Kochi AN, Magalhães APA, Scolari F, **Zimmerman A**, Andrades M, Zimmerman LI, Rohde LE, Pimentel M. Growth/differentiation factor-15 (GDF-15) as a predictor of serious arrhythmic events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Journal of Electrocardiology*. 2022;70:19–23.
14. Worsham C, Woo J, **Zimmerman A**, Bray CF, Jena AB. An Empirical Assessment of Reviewer 2. *INQUIRY*. 2022;59:00469580221090393.