

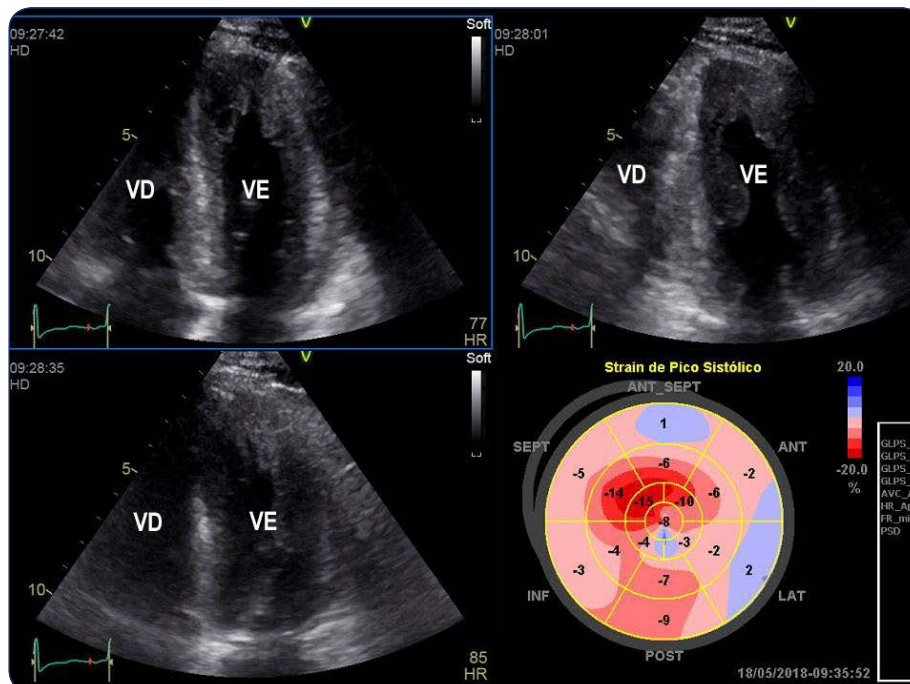


Figura 4 da Pág. 989.

Editor-chefe
Carlos Rochitte

Coeditor Internacional
João Lima

Editores
Gláucia Moraes
Alexandre Colafranceschi
Ieda Jatene
João Cavalcante
Marcio Bittencourt
Marina Okoshi
Maurício Scanavacca
Paulo Jardim
Pedro Lemos
Ricardo Stein
Tiago Senra
Vitor Guerra

Mais um passo na educação médica nos países de língua portuguesa

Distúrbios metabólicos em um modelo de dislipidemia modificada

Efeito antioxidante do enriquecimento ambiental em roedores

O ETEc na dilatação vascular pulmonar na EHE

Efeitos antiarrítmicos do D-limoneno

Valores normais para novas técnicas ecocardiográficas

Fibrilação auricular de novo no IAMSST

Cateterismo com estratégia de um cateter

Telemedicina no diagnóstico da hipertensão arterial

Doenças de depósito e hipertrofia ventricular

Sumário - Contents

Editorial

Mais um Passo na Educação Médica nos Países de Língua Portuguesa

Another Step in Medical Education in Portuguese Speaking Countries

Gláucia Maria Moraes de Oliveira e Fausto J. Pinto

.....página 894

Artigo Original - Original Article

Dieta Rica em Banha e Colesterol, mas não Dieta Rica em Banha, Leva a Distúrbios Metabólicos em um Modelo Modificado de Dislipidemia

High-Lard and High-Cholesterol Diet, but not High-Lard Diet, Leads to Metabolic Disorders in a Modified Dyslipidemia Model

Lidiane B. Muniz, Aline M. Alves-Santos, Fabricio Camargo, Danieli Brolo Martins, Mara Rubia N. Celes, Maria Margareth V. Naves

.....página 896

Minieditorial - Short Editorial

Um Novo Modelo Animal Murino de Esteatohepatite Não-Alcoólica e Síndrome Metabólica

A New Rodent Model of Non-Alcoholic Steatohepatitis and Metabolic Syndrome

Fernando Gomes Romeiro e Livia Alves Amaral Santos

.....página 903

Artigo Original - Original Article

O Enriquecimento Ambiental Promove Efeito Antioxidante no Bulbo Ventrolateral e Rins de Roedores com Hipertensão Renovascular

Environmental Enrichment Promotes Antioxidant Effect in the Ventrolateral Medulla and Kidney of Renovascular Hypertensive Rats

Luiz Eduardo Sousa, Iuri Ferrari Del Favero, Frank Silva Bezerra, Ana Beatriz Farias de Souza, Andreia Carvalho Alzamora

.....página 905

Minieditorial - Short Editorial

Efeito do Enriquecimento Ambiental no Estresse Oxidativo de Ratos Hipertensos

Environmental Enrichment Effect on Oxidative Stress in Hypertensive Rats

Marcelo Diarcadia Mariano Cezar, Aline Regina Ruiz Lima, Luana Urbano Pagan, Ricardo Luiz Damatto

.....página 913

Artigo Original - Original Article

Valor do Ecocardiograma Transesofágico com Contraste no Diagnóstico da Dilatação Vascular Intrapulmonar na Esquistossomose Hepatoesplênica

Value of Contrast Transesophageal Echocardiography in the Detection of Intrapulmonary Vascular Dilatations in Hepatosplenic Schistosomiasis

Aparecida de Gouvea, Claudio Henrique Fischer, Jaquelina Sonoe Ota Arakaki, Frederico José Mancuso, Paulo Brant, Valdir Ambrósio Moisés, Orlando Campos Filho

.....página 915

Minieditorial - Short Editorial

Ecocardiograma Transesofágico com Contraste na Dilatação Intravascular Pulmonar na Esquistossomose Hepatoesplênica

Transesophageal Echocardiogram with Contrast in Pulmonary Intravascular Dilation in Hepatosplenic Schistosomiasis

Sandra Nívea dos Reis Saraiva Falcão

.....página 923

Artigo Original - Original Article

Efeitos Bradicárdicos e Antiarrítmicos do D-Limoneno em Ratos

Bradycardic and Antiarrhythmic Effects of the D-Limonene in Rats

Gildenisson Araújo do Nascimento, Diego Santos de Souza, Bruno Santos Lima, Carla Maria Lins de Vasconcelos, Adriano Antunes de Souza Araújo, Aimée Obolari Durço, Lucindo José Quintans-Junior, Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida, Aldeída Pereira Oliveira, Valter Joviniano de Santana-Filho, André Sales Barreto, Márcio Roberto Viana dos Santos

.....página 925

Minieditorial - Short Editorial

D-Limoneno: Uma Molécula Promissora com Potencial Bradicárdico e Antiarrítmico

D-Limonene: A Promising Molecule with Bradycardic and Antiarrhythmic Potential

Quiara Lovatti Alves e Darizy Flávia Silva

.....página 933

Artigo Original - Original Article

Análise da Função Ventricular Esquerda e Direita e Atrial Esquerda pelo Ecocardiograma Tridimensional e Análise da Deformação Bidimensional em Voluntários Saudáveis Brasileiros

3-Dimensional Echocardiography and 2-D Strain Analysis of Left Ventricular, Left Atrial and Right Ventricular Function in Healthy Brazilian Volunteers

Roberto M. Saraiva, Eliza Maria B. Scolin, Nicole P. Pacheco, Maria Eduarda Bouret, Mauro Felipe Felix Mediano, Marcelo T. Holanda, Andréa R. da Costa

.....página 935

Minieditorial - Short Editorial

Ecocardiografia Tridimensional e Análise do Strain Miocárdico: Prontos para Uso na Prática Clínica

Real-Time Three-Dimensional Echocardiography and Myocardial Strain: Ready for Use in Clinical Practice

Frederico Jose Neves Mancuso

.....página 946

Artigo Original - Original Article

Fibrilação Auricular de Novo no Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST: Preditores e Impacto na Terapêutica e Mortalidade

New-Onset Atrial Fibrillation in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Predictors and Impact on Therapy And Mortality

Kisa Hyde Congo, Adriana Belo, João Carvalho, David Neves, Rui Guerreiro, João António Pais, Diogo Brás, Mafalda Carrington, Bruno Piçarra, Ana Rita Santos, José Aguiar

.....página 948

Minieditorial - Short Editorial

Manuseio Clínico de Pacientes com Primeiro Episódio de Fibrilação Atrial Detectado na Fase Aguda do Infarto do Miocárdio

Clinical Management of Patients with First-Episode Atrial Fibrillation Detected in the Acute Phase of Myocardial Infarction

Mauricio Scanavacca e Tan Chen Wu

.....página 958

Artigo Original - Original Article

Impacto da Estratégia de um Cateter com Cateter TIG I no Desempenho da Coronariografia por Cateterismo e Custos Econômicos

Impact of One-Catheter Strategy with TIG I Catheter on Coronary Catheterization Performance and Economic Costs

Joan Costa-Mateu, Diego Fernández-Rodríguez, Kristian Rivera, Juan Casanova, Patricia Irigaray, Marta Zielonka, Eduardo Pereyra-Acha, Albina Aldomà, Fernando Worner

.....página 960

Minieditorial - Short Editorial

Um Cateter, Duas Coronárias. Já não Vimos isso Antes?

One Catheter, Two Coronaries. Haven't We Seen This Before?

Cesar Rocha Medeiros

.....página 969

Artigo Original - Original Article

Prevalência de Hipertensão Mascarada e do Avental Branco em Pré-Hipertensos e Hipertensos Estágio 1 com o uso da TeleMRPA

Prevalence of Masked and White-Coat Hypertension in Pre-Hypertensive and Stage 1 Hypertensive patients with the use of TeleMRPA

Weimar Kunz Sebba Barroso, Audes Diógenes Magalhães Feitosa, Eduardo Costa Duarte Barbosa, Roberto Dischinger Miranda, Andréa Araújo Brandão, Priscila Valverde Oliveira Vitorino, Lúcio Paulo de Souza Ribeiro, Marco Mota Gomes

.....página 970

Minieditorial - Short Editorial

Automonitorização com ou sem Telemonitorização: Seria a Nova Era do Diagnóstico e Conduta da Hipertensão?

Self-Monitoring with or Without Telemonitoring: Is a New Time for Diagnosis and Management Hypertension?

Cibele Isaac Saad Rodrigues

.....página 976

Artigo de Revisão - Review Article

Doenças de Depósito como Diagnóstico Diferencial de Hipertrofia Ventricular Esquerda em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Função Sistólica Preservada

Deposit Diseases as Differential Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Heart Failure and Preserved Systolic Function

Fábio Fernandes, Murillo Oliveira Antunes, Viviane Tiemi Hotta, Carlos Eduardo Rochitte, Charles Mady
.....página 979

Ponto de vista - Viewpoint

Dissecção Espontânea da Artéria Coronária Relacionada ao Exercício Físico em Pacientes Jovens sem Fatores de Risco ou Doença Aterosclerótica Coronariana

Spontaneous Exercise-Related Coronary Artery Dissection among Young Patients Without Risk Factors or Atherosclerotic Disease

Pablo de Souza e Artur Haddad Herdy
.....página 988

Correlação Clínico-radiográfica - Clinicoradiological Correlation

Caso 6/2019 – Defeito Total do Septo Atrioventricular, 12 Anos após a Correção Operatória, sem Defeitos Residuais

Case 6/2019 - Total Atrioventricular Septal Defect, 12 Years After Operative Correction, No Residual Defects

Edmar Atik, Maria Angélica Binotto, Alessandra Costa Barreto
.....página 999

Relato de Caso - Case Report

Uma Causa Rara de Angina Após Revascularização do Miocárdio: Fístula da Artéria Mamária Interna Esquerda para Artéria Pulmonar e Tratamento Bem-Sucedido com Embolização Transcateter com Molas

A Rare Cause of Angina After Coronary Bypass Grafting: Left Internal Mammary Artery to Pulmonary Artery Fistula and Successful Treatment with Transcatheter Coil Embolization

Ali Nazmi Calik, Can Yücel Karabay, Evliya Akdeniz, Yiğit Çanga, Baris Gungor, Omer Kozan
.....página 1002

Diretrizes - Guidelines

Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Telemedicina na Cardiologia – 2019

Guideline of the Brazilian Society of Cardiology on Telemedicine in Cardiology – 2019

Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes, Gláucia Maria Moraes de Oliveira, Antonio Luiz Pinho Ribeiro, Fausto J. Pinto, Helena Cramer Veiga Rey, Leandro Ioschpe Zimmerman, Carlos Eduardo Rochitte, Fernando Bacal, Carisi Anne Polanczyk, Cidio Halperin, Edson Correia Araújo, Evandro Tinoco Mesquita, José Airton Arruda, Luis Eduardo Paim Rohde, Max Grinberg, Miguel Moretti, Paulo Ricardo Avancini Caramori, Roberto Vieira Botelho, Andréa Araújo Brandão, Ludhmila Abrahão Hajjar, Alexandre Fonseca Santos, Alexandre Siciliano Colafranceschi, Ana Paula Beck da Silva Etges, Bárbara Campos Abreu Marino, Bruna Stella Zanotto, Bruno Ramos Nascimento, Cesar Rocha Medeiros, Daniel Vitor de Vasconcelos Santos, Daniela Matos Arrowsmith Cook, Eduardo Antonioli, Erito Marques de Souza Filho, Fábio Fernandes, Fabio Gandour, Francisco Fernandez, Germano Emilio Conceição Souza, Guilherme de Souza Weigert, Iran Castro, Jamil Ribeiro Cade, José Albuquerque de Figueiredo Neto, Juliano de Lara Fernandes, Marcelo Souza Hadlich, Marco Antonio Praça Oliveira, Maria Beatriz Alkmim, Maria Cristina da Paixão, Maurício Lopes Prudente, Miguel A. S. Aguiar Netto, Milena Soriano Marcolino, Monica Amorim de Oliveira, Osvaldo Simonelli, Pedro A. Lemos Neto, Priscila Raupp da Rosa, Renato Minelli Figueira, Roberto Caldeira Cury, Rodrigo Coelho Almeida, Sandra Regina Franco Lima, Silvio Henrique Barberato, Thiago Inocêncio Constancio, Wladimir Fernandes de Rezende
.....página 1006



ABC Cardiol

Journal of Brazilian Society of Cardiology

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Diretor Científico

Dalton Bertolim Prêcoma

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores Associados

Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes
de Oliveira

Cardiologia Cirúrgica

Alexandre Siciliano
Colafranceschi

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/ Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Vitor C. Guerra

Arritmias/Marca-passo

Mauricio Scanavacca

Métodos Diagnósticos Não-Invasivos

João Luiz Cavalcante

Pesquisa Básica ou Experimental

Marina Politi Okoshi

Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

Aguinaldo Figueiredo de Freitas Junior – Universidade Federal de Goiás (UFG),
Goiânia GO – Brasil

Alfredo José Mansur – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
(FMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Aloir Queiroz de Araújo Sobrinho – Instituto de Cardiologia do Espírito Santo,
Vitória, ES – Brasil

Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa – Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia/Fundação Adib Jatene (IDPC/FAJ), São Paulo, SP – Brasil

Ana Clara Tude Rodrigues – Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo
(HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

André Labrunie – Hospital do Coração de Londrina (HCL), Londrina, PR – Brasil

Andrei Carvalho Sposito – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),
Campinas, SP – Brasil

Angelo Amato Vincenzo de Paola – Universidade Federal de São Paulo
(UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Antonio Augusto Barbosa Lopes – Instituto do Coração InCor Hc Fmusp
(INCOR), São Paulo, SP – Brasil

Antonio Carlos de Camargo Carvalho – Universidade Federal de São Paulo
(UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Antônio Carlos Palandri Chagas – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo,
SP – Brasil

Antonio Carlos Pereira Barretto – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo,
SP – Brasil

Antonio Cláudio Lucas da Nóbrega – Universidade Federal Fluminense (UFF),
Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Antonio de Padua Mansur – Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo (FMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Ari Timerman (SP) – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São
Paulo, SP – Brasil

Armênio Costa Guimarães – Liga Bahiana de Hipertensão e Aterosclerose,
Salvador, BA – Brasil

Ayrton Pires Brandão – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio
de Janeiro, RJ – Brasil

Beatriz Matsubara – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
(UNESP), São Paulo, SP – Brasil

Brivaldo Markman Filho – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife,
PE – Brasil

Bruno Caramelli – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Carisi A. Polanczyk – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),
Porto Alegre, RS – Brasil

Carlos Eduardo Rochitte – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina (INCOR HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Carlos Eduardo Suaide Silva – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo,
SP – Brasil

Carlos Vicente Serrano Júnior – Instituto do Coração (InCor HCFMUSP), São
Paulo, SP – Brasil

Celso Amodeo – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Fundação Adib
Jatene (IDPC/FAJ), São Paulo, SP – Brasil

Charles Mady – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Claudio Gil Soares de Araujo – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),
Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Cláudio Tinoco Mesquita – Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de
Janeiro, RJ – Brasil

Cleonice Carvalho C. Mota – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),
Belo Horizonte, MG – Brasil

Clerio Francisco de Azevedo Filho – Universidade do Estado do Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Dalton Bertolim Prêcoma – Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC/
PR), Curitiba, PR – Brasil

Dário C. Sobral Filho – Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE – Brasil

Décio Mion Junior – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Denilson Campos de Albuquerque – Universidade do Estado do Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Djair Brindeiro Filho – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife,
PE – Brasil

Domingo M. Brailo – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), São
Paulo, SP – Brasil

Edmar Atik – Hospital Sírio Libanês (HSL), São Paulo, SP – Brasil

Emilio Hideyuki Moriguchi – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
(UFRGS) Porto Alegre, RS – Brasil

Enio Buffolo – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP –
Brasil

Eulógio E. Martinez Filho – Instituto do Coração (InCor), São Paulo, SP – Brasil

Evandro Tinoco Mesquita – Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de
Janeiro, RJ – Brasil

Expedito E. Ribeiro da Silva – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo,
SP – Brasil

Fábio Vilas Boas Pinto – Secretaria Estadual da Saúde da Bahia (SESAB),
Salvador, BA – Brasil

Fernando Bacal – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Flávio D. Fuchs – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Gilson Soares Feitosa – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA – Brasil

Glaucia Maria M. de Oliveira – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hans Fernando R. Dohmann, AMIL – ASSIST. MEDICA INTERNACIONAL LTDA., Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Humberto Villacorta Junior – Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Ines Lessa – Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA – Brasil

Iran Castro – Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (IC/FUC), Porto Alegre, RS – Brasil

Jarbas Jakson Dinkhuysen – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Fundação Adib Jatene (IDPC/FAJ), São Paulo, SP – Brasil

João Pimenta – Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSP), São Paulo, SP – Brasil

Jorge Ilha Guimarães – Fundação Universitária de Cardiologia (IC FUC), Porto Alegre, RS – Brasil

José Antonio Franchini Ramires – Instituto do Coração Incor Hc Fmusp (INCOR), São Paulo, SP – Brasil

José Augusto Soares Barreto Filho – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE – Brasil

José Carlos Nicolau – Instituto do Coração (InCor), São Paulo, SP – Brasil

José Lázaro de Andrade – Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP – Brasil

José Pérciles Esteves – Hospital Português, Salvador, BA – Brasil

Leonardo A. M. Zornoff – Faculdade de Medicina de Botucatu Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Botucatu, SP – Brasil

Leopoldo Soares Piegas – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Fundação Adib Jatene (IDPC/FAJ) São Paulo, SP – Brasil

Lucia Campos Pellanda – Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS – Brasil

Luís Eduardo Paim Rohde – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Luís Cláudio Lemos Correia – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA – Brasil

Luiz A. Machado César – Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB), Blumenau, SC – Brasil

Luiz Alberto Piva e Mattos – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São Paulo, SP – Brasil

Marcia Melo Barbosa – Hospital Socor, Belo Horizonte, MG – Brasil

Marcus Vinícius Bolívar Malachias – Faculdade Ciências Médicas MG (FCMMG), Belo Horizonte, MG – Brasil

Maria da Consolação V. Moreira – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brasil

Mario S. S. de Azeredo Coutinho – Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC – Brasil

Maurício Ibrahim Scanavacca – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Max Grinberg – Instituto do Coração do Hcfmusp (INCOR), São Paulo, SP – Brasil

Michel Batlouni – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São Paulo, SP – Brasil

Murilo Foppa – Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS – Brasil

Nadine O. Clausell – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Orlando Campos Filho – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Otávio Rizzi Coelho – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP – Brasil

Otoni Moreira Gomes – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brasil

Paulo Andrade Lotufo – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Paulo Cesar B. V. Jardim – Universidade Federal de Goiás (UFG), Brasília, DF – Brasil

Paulo J. F. Tucci – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Paulo R. A. Caramori – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS – Brasil

Paulo Roberto B. Évora – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Paulo Roberto S. Brofman – Instituto Carlos Chagas (FIOCRUZ/PR), Curitiba, PR – Brasil

Pedro A. Lemos – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Protásio Lemos da Luz – Instituto do Coração do Hcfmusp (INCOR), São Paulo, SP – Brasil

Reinaldo B. Bestetti – Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Ribeirão Preto, SP – Brasil

Renato A. K. Kalil – Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (IC/FUC), Porto Alegre, RS – Brasil

Ricardo Stein – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS), Porto Alegre, RS – Brasil

Salvador Rassi – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM/GO), Goiânia, GO – Brasil

Sandra da Silva Mattos – Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco, Recife, PE – Brasil

Sandra Fuchs – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Sergio Timerman – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (INCOR HC FMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Silvio Henrique Barberato – Cardioeco Centro de Diagnóstico Cardiovascular (CARDIOECO), Curitiba, PR – Brasil

Tales de Carvalho – Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, SC – Brasil

Vera D. Aiello – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da (FMUSP/INCOR), São Paulo, SP – Brasil

Walter José Gomes – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Weimar K. S. B. de Souza – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FMUFG), Goiânia, GO – Brasil

William Azem Chalela – Instituto do Coração (INCOR HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Wilson Mathias Junior – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Exterior

Adelino F. Leite-Moreira – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Alan Maisel – Long Island University, Nova York – Estados Unidos

Aldo P. Maggioni – ANMCO Research Center, Florença – Itália

Ana Isabel Venâncio Oliveira Galrinho – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Ana Maria Ferreira Neves Abreu – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

Hugo Grancelli – Instituto de Cardiología del Hospital Español de Buenos Aires – Argentina

James de Lemos – Parkland Memorial Hospital, Texas – Estados Unidos

João A. Lima, Johns – Johns Hopkins Hospital, Baltimore – Estados Unidos

John C. F. Cleland – Imperial College London, Londres – Inglaterra

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

Manuel de Jesus Antunes – Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra – Portugal

Marco Alves da Costa – Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra – Portugal

Maria João Soares Vidigal Teixeira Ferreira – Universidade de Coimbra, Coimbra – Portugal

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

Peter A. McCullough – Baylor Heart and Vascular Institute, Texas – Estados Unidos

Peter Libby – Brigham and Women's Hospital, Boston – Estados Unidos

Piero Anversa – University of Parma, Parma – Itália

Roberto José Palma dos Reis – Hospital Polido Valente, Lisboa – Portugal

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Oscar Pereira Dutra

Vice-Presidente

José Wanderley Neto

Presidente-Eleito

Marcelo Queiroga

Diretor Científico

Dalton Bertolim Précoma

Diretor Financeiro

Denilson Campos de Albuquerque

Diretor Administrativo

Wolney de Andrade Martins

Diretor de Relações Governamentais

José Carlos Quinaglia e Silva

Diretor de Tecnologia da Informação

Miguel Antônio Moretti

Diretor de Comunicação

Romeu Sergio Meneghelo

Diretor de Pesquisa

Fernando Bacal

Diretor de Qualidade Assistencial

Evandro Tinoco Mesquita

Diretor de Departamentos Especializados

Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Fernando Augusto Alves da Costa

Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Carlos Eduardo Rochitte

Editor-Chefe do International Journal of Cardiovascular Sciences

Claudio Tinoco Mesquita

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Edvaldo Ferreira Xavier Júnior

SBC/AM – João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira

SBC/BA – Emerson Costa Porto

SBC/CE – Maria Tereza Sá Leitão Ramos Borges

SBC/DF – Ederaldo Brandão Leite

SBC/ES – Fatima Cristina Monteiro Pedroti

SBC/GO – Gilson Cassem Ramos

SBC/MA – Aldryn Nunes Castro

SBC/MG – Carlos Eduardo de Souza Miranda

SBC/MS – Christiano Henrique Souza Pereira

SBC/MT – Roberto Candia

SBC/NNE – Maria Alayde Mendonça da Silva

SBC/PA – Moacyr Magno Palmeira

SBC/PB – Fátima Elizabeth Fonseca de Oliveira Negri

SBC/PE – Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

SBC/PI – Luiza Magna de Sá Cardoso Jung Batista

SBC/PR – João Vicente Vitola

SBC/RN – Sebastião Vieira de Freitas Filho

SBC/SC – Wálmor Pereira de Siqueira Junior

SBC/SE – Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva

SBC/TO – Wallace André Pedro da Silva

SOCERGS – Daniel Souto Silveira

SOCERJ – Andréa Araujo Brandão

SOCERON – Fernanda Dettmann

SOCESP – José Francisco Kerr Saraiva

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – Maria Cristina de Oliveira Izar

SBC/DCC – João Luiz Fernandes Petriz

SBC/DCC/CP – Andressa Mussi Soares

SBC/DCM – Marildes Luiza de Castro

SBC/DECAGE – Elizabeth da Rosa Duarte

SBC/DEIC – Salvador Rassi

SBC/DERC – Tales de Carvalho

SBC/DFCVR – Antoinette Oliveira Blackman

SBC/DHA – Rui Manuel dos Santos Pova

SBC/DIC – Marcelo Luiz Campos Vieira

SBCCV – Rui Manuel de Sousa S. Antunes de Almeida

SOBRAC – Jose Carlos Moura Jorge

SBHCI – Viviana de Mello Guzzo Lemke

DCC/GAPO – Pedro Silvio Farsky

DERC/GECESP – Antonio Carlos Avanza Jr

DERC/GECON – Rafael Willain Lopes

DERC/GERCPM – Mauricio Milani

DCC/GECEI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECON – Roberto Kalil Filho

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatte

DEIC/GEMIC – Fabio Fernandes

DCC/GERTC – Juliano de Lara Fernandes

DEIC/GETAC – Sílvia Moreira Ayub Ferreira

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 113, Nº 5, Novembro 2019

Indexação: ISI (Thomson Scientific), Cumulated Index Medicus (NLM),
SCOPUS, MEDLINE, EMBASE, LILACS, SciELO, PubMed



Av. Marechal Câmara, 160 - 3º andar - Sala 330
20020-907 • Centro • Rio de Janeiro, RJ • Brasil

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

www.arquivosonline.com.br

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e

Comunicação

Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

Graphic Design

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião da SBC.

Material de distribuição exclusiva à classe médica. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia não se responsabilizam pelo acesso indevido a seu conteúdo e que contrarie a determinação em atendimento à Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 96/08 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que atualiza o regulamento técnico sobre Propaganda, Publicidade, Promoção e informação de Medicamentos. Segundo o artigo 27 da insígnia, "a propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição deve ser restrita, única e exclusivamente, aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar tais produtos (...)".

Garantindo o acesso universal, o conteúdo científico do periódico continua disponível para acesso gratuito e integral a todos os interessados no endereço:
www.arquivosonline.com.br.



Filiada à Associação
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia



Mais um Passo na Educação Médica nos Países de Língua Portuguesa

Another Step in Medical Education in Portuguese Speaking Countries

Gláucia Maria Moraes de Oliveira¹ e Fausto J. Pinto²

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

Em 2016, o *Journal of the American Medical Association* (JAMA) publicou uma edição temática sobre educação médica, na qual Golub,¹ em seu editorial, salientou a importância de se olhar para o passado para se antever o futuro. Esse autor ressalta que as mudanças que ocorrem na sociedade, como a globalização das etnias, das normas culturais e dos sistemas de saúde, irão requerer novos modelos educacionais que sejam abrangentes, criativos e inovadores para melhorar a qualidade da educação médica e da assistência ao paciente.¹

Desse modo, o ensino médico tem sido alvo de mudanças recentes, com o objetivo de se adequar às novas demandas populacionais, que apresentam grandes desafios decorrentes das desigualdades regionais na distribuição da força de trabalho em saúde. Esses profissionais deverão ser treinados para abordar patologias com complexidade crescente e ter habilidades para liderar equipes interprofissionais, que precisam ser custo-efetivas quanto às evidências transculturais, para melhor servir às populações assistidas.²

Assim, a formação médica tornou-se estratégica para fortalecer os sistemas de saúde, especialmente nos países de média e baixa renda. Os relatórios *Human Resources for Health: Overcoming the crisis*, produzido por *Joint Learning Initiative*, e o *World Health Report 2006: working together for health*, produzido pela Organização Mundial da Saúde (OMS),³ estimaram escassez de quase 4,3 milhões de médicos, parteiras, enfermeiros e trabalhadores de apoio em saúde em todo o mundo, sendo essa escassez mais acentuada nos países mais pobres, em especial na África subsaariana. O segundo relatório estabeleceu um plano de ação para os dez anos subsequentes, em que os países poderiam construir suas forças de trabalho em saúde com a ajuda de parceiros globais.

Ainda que os governos dos países de língua portuguesa (PLP) na África tenham investido recursos para melhorar o ensino e reter médicos em seus países de origem, pouco avanço pôde ser observado.⁴ Segundo o relatório da OMS de 2018, *Global strategy on human resources for health: workforce 2030*, descrevendo um incremento de 13,1% nos profissionais de saúde na África entre 2013 e 2016, o aumento no número de médicos naqueles países foi pequeno.⁵ Esse mesmo documento propõe iniciativas a serem implementadas pela OMS para

melhorar a formação de profissionais de saúde com base na colaboração entre países que desenvolveram modelos exitosos.⁵

Com o objetivo de estimular o desenvolvimento e a cooperação multilateral entre seus países-membros, a Comunidade de Países de Língua Portuguesa, em seu Plano Estratégico de Cooperação em Saúde,⁶ propõe incentivo para a formação de redes de cooperação para o ensino médico, com apoio às iniciativas nos níveis de graduação, pós-graduação e pesquisa.⁷ Com essa estratégia, reafirma a língua portuguesa como denominador comum transcultural para a partilha de conhecimento científico. No entanto, as distâncias, a falta de contextualização dos problemas locais e as falhas de financiamento dificultaram a comunicação entre os PLP e, por consequência, o estabelecimento efetivo dessas redes de cooperação.⁶

As iniciativas de cooperação em saúde pública, especialmente aquelas voltadas para as doenças transmissíveis, vêm enfrentando dificuldades na dependência de fatores como as relações internacionais entre os PLP.⁸⁻¹⁰ Para além disso, há que se considerar a importância das doenças crônicas não transmissíveis, com foco nas enfermidades cardiovasculares. A doença isquêmica do coração é a principal causa de morte na maioria dos PLP, com fatores de risco atribuíveis comuns, como os dietéticos e a hipertensão arterial. Possivelmente os fatores genéticos, os culturais, os inerentes ao hospedeiro, além das grandes desigualdades sociais, poderiam explicar as mortalidades observadas nos PLP.^{11,12}

Essas similaridades entre os PLP representariam uma oportunidade de cooperação, contextualizando as demandas locais, para a formação de redes de intercâmbio entre faculdades de medicina de língua portuguesa a fim de possibilitar a disseminação e a adaptação dos modelos já existentes, além da criação de um Programa “Erasmus-like” para os PLP.¹³ É nesse sentido que, no próximo mês de novembro, será celebrada, em Lisboa, a assinatura de um acordo de cooperação entre várias faculdades de medicina de PLP, sob a designação de Rede de Cooperação das Escolas Médicas de Língua Portuguesa (CODEM-LP) (Figura 1). Estamos convictos de que tal acordo fortalecerá os laços de colaboração entre as várias escolas médicas, contribuindo para um reforço da medicina acadêmica no espaço da lusofonia.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Educação Médica/tendências; Publicações/tendências; Escolas Médicas; Carga Global da Doença; Fatores de Risco; Expectativa de Vida; Fatores Socioeconômicos.

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

Universidade Federal do Rio de Janeiro – R. Prof. Rodolpho P. Rocco, 255 – 8º. Andar – Sala 6, UFRJ. CEP 21941-913, Cidade Universitária, RJ – Brasil
E-mail: glauciam@cardiol.br, glauciamoraesoliveira@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190740>

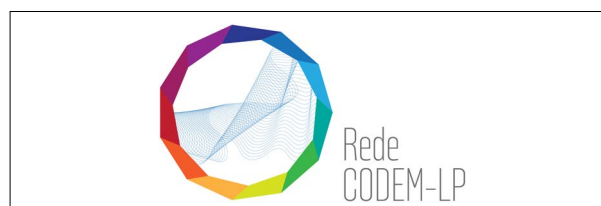


Figura 1 – Logomarca da Rede de Cooperação das Escolas Médicas de Língua Portuguesa.

Referências

1. Golub, R. M. Looking Inward and Reflecting Back. *JAMA*, 2016;316(21):2200-3.
2. Green M, Wayne DB, Neilson EG. Medical Education 2020—Charting a Path Forward. *JAMA*. 2019;322(10):934-5.
3. World Health Organization (WHO): The World Health Report: working together for health. [Accessed in 2019 Oct 10] Available from: <http://www.who.int/whr/2006/en/>
4. Fronteira I, Sidat M, Fresta M, The rise of medical training in Portuguese speaking African countries. *Hum Resour Health*. 2014 Nov 3;12:63.
5. World Health Organization. (WHO). Executive Board. Human resources for health Global strategy on human resources for health: workforce 2030. [Accessed in 2019 Oct 10]. Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB144/B144_26-en.pdf?ua=1
6. Ferrinho P, Hartz Z. O PECS: instrumento estruturante da reflexão e da cooperação em saúde entre os Estados membros da CPLP. *An Inst Hig Med Trop*. 2016;15(supl 1):S5-S6.
7. Carvalho A, IJsselmuiden C, Kaiser K, Hartz Z, Ferrinho P, et al. Towards equity in global health partnerships: adoption of the Research Fairness Initiative (RFI) by Portuguese-speaking countries. *BMJ Glob Health* 2018;3:e000978.
8. Carrilo ROA, Silva FRB A Fiocruz como ator da política externa brasileira no contexto da comunidade dos países de língua portuguesa: uma história revelada. *Hist cienc saúde. Manguinhos* [online]. 2015;22(1):153-69.
9. Buss PM. Cooperação internacional em saúde do Brasil na era do SUS. *Ciênc saúde coletiva*. 2018;23(6):1881-9.
10. Fresta MJ, Ferreira MA, Delgado AP, Sambo MR, Torgal J, Sidat M, Ferrinho P. Estabelecimento de uma rede estruturante da cooperação em educação médica, no âmbito do PECS-CPLP. *An Inst Hig Med Trop*. 2016;15(supl 1):S27 - S34.
11. Nascimento BR, Brant LCC, Oliveira GMM, Malachias MVB, Reis G M A, Teixeira RA, et al. Cardiovascular disease epidemiology in Portuguese-Speaking Countries: data from the Global Burden of Disease, 1990 to 2016. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(6):500-11.
12. Pinto FJ. Cardiovascular diseases in portuguese: the importance of preventive medicine. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(6):512-3.
13. Oliveira GMM, Lorenzo A, Colombo FMC, Sternick EB, Brandão AA, Kaiser SE, et al. Internationalization is necessary, but is it enough? *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(4):626-8.



Dieta Rica em Banha e Colesterol, mas não Dieta Rica em Banha, Leva a Distúrbios Metabólicos em um Modelo Modificado de Dislipidemia

High-Lard and High-Cholesterol Diet, but not High-Lard Diet, Leads to Metabolic Disorders in a Modified Dyslipidemia Model

Lidiane B. Muniz, Aline M. Alves-Santos, Fabricio Camargo, Danieli Brolo Martins, Mara Rubia N. Celes,^{id}
Maria Margareth V. Naves^{id}

Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO – Brasil

Resumo

Fundamento: Tendo em vista o aumento da prevalência global de doenças cardiovasculares e hepáticas, o conteúdo lipídico da dieta e sua relação com o acúmulo de gordura nos hepatócitos têm sido investigados como fatores-chave na prevenção dessas doenças.

Objetivo: Avaliar os efeitos metabólicos de uma dieta rica em banha suplementada com colesterol ou não, em um modelo modificado de dislipidemia.

Métodos: Foram divididos 24 ratos Wistar machos adultos em três grupos: dieta padrão (DP - 4% de lipídios), dieta rica em banha (DRB - 21% de banha) e dieta rica em banha e colesterol (DRB/RC - 20% de banha, 1% de colesterol e 0,1% de ácido cólico). Após seis semanas de tratamento, o sangue e o fígado foram coletados para análises bioquímicas (perfil lipídico sérico e enzimas hepáticas) e morfológicas. A análise estatística incluiu análise de variância unidirecional (ANOVA), seguida do teste de Tukey para comparações de médias. Uma probabilidade de 5% foi considerada estatisticamente significativa.

Resultados: Animais alimentados com DRB/RC apresentaram um aumento nos níveis séricos de colesterol total, triacilglicerol, LDL-c, não-HDL-c, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) em comparação com aqueles alimentados com DP. Além disso, os animais tratados com DRB/RC apresentaram um peso relativo do fígado maior, com esteatose hepática macrovesicular moderada e infiltrado inflamatório.

Conclusão: Uma dieta rica em gordura com banha (20%) e colesterol (1%) desencadeou dislipidemia com danos graves ao fígado em ratos em um tempo experimental menor do que os modelos previamente relatados. A dieta rica em banha sem suplementação de colesterol levou ao ganho de peso corporal, mas não à dislipidemia. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(5):896-902)

Palavras-chave: Gorduras da dieta; Colesterol; Metabolismo lipídico; Fígado Gorduroso; Inflamação; Ratos.

Abstract

Background: In view of the increased global prevalence of cardiovascular and hepatic diseases, the diet lipid content and its relationship with the accumulation of fat in hepatocytes have been investigated as key factors in preventing these diseases.

Objective: To evaluate the metabolic effects of a high-lard diet supplemented or not with cholesterol on a modified dyslipidemia model.

Methods: We divided 24 adult male Wistar rats into three groups: standard diet (STD - 4% lipids), high-lard diet (HLD - 21% lard), and high-lard and high-cholesterol diet (HL/HCD - 20% lard, 1% cholesterol, 0.1% cholic acid). After six weeks of treatment, blood and liver were collected for biochemical (serum lipid profile and liver enzymes) and morphological analyses. Statistical analysis included one-way analysis of variance (ANOVA), followed by Tukey test for mean comparisons, and a 5% probability was considered statistically significant.

Results: Animals fed HL/HCD showed increased total cholesterol, triacylglycerol, LDL-c, non-HDL-c, alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST) serum levels compared to those fed STD. In addition, the HL/HCD animals presented higher relative liver weight, with moderate macrovesicular hepatic steatosis and inflammatory infiltrate.

Conclusion: A high-fat diet with lard (20%) and cholesterol (1%) triggered dyslipidemia with severe liver damage in rats in a shorter experimental time than the previously reported models. The high-lard diet without supplementation of cholesterol led to body weight gain, but not to dyslipidemia. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(5):896-902)

Keywords: Dietary Fats; Cholesterol; Lipid Metabolism; Fatty Liver; Inflammation; Rats.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Maria Margareth V. Naves •

Universidade Federal de Goiás - Faculdade de Nutrição - Laboratório de Nutrição Experimental – Rua 227, quadra 68, Setor Leste Universitário, CEP 74605-080, Goiânia, GO – Brasil

E-mail: mmvnaves@gmail.com

Artigo recebido em 27/08/2018, revisado em 03/12/2018, aceito em 23/01/2019

DOI: 10.5935/abc.20190149

Introdução

A prevalência mundial de doenças metabólicas e complicações de saúde associadas aumentou nas últimas décadas. Excesso de gordura corporal, resistência à insulina, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e dislipidemia levam a distúrbios metabólicos relacionados ao maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares.¹ A DHGNA varia desde um pequeno acúmulo de gordura no hepatócito até estágios mais graves de necrose inflamatória, com ou sem fibrose. Estudos indicam uma associação entre DHGNA e resistência à insulina, inflamação de hepatócitos e comprometimento do metabolismo lipídico,^{2,3} já que a maioria dos pacientes com DHGNA apresenta dislipidemia.⁴

A dislipidemia é caracterizada por níveis aumentados de triacilglicerol (TG) e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), e diminuição do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c).⁵ Hipercolesterolemia (aumento isolado do LDL-c) e hipertrigliceridemia (aumento isolado do TG) são as formas mais comuns de dislipidemia.⁶ Em geral, o desequilíbrio do metabolismo lipídico resulta da interação entre fatores genéticos e ambientais, como hábitos alimentares, especialmente o consumo de lipídios. Portanto, o conteúdo lipídico da dieta tem sido investigado como um fator chave na prevenção de doenças cardiovasculares e hepáticas.⁷

Estudos experimentais com dietas hiperlipídicas usaram teores muito altos de gordura dietética (cerca de 50% da composição da dieta), em protocolos de curto período (quatro semanas), sem constatar um comprometimento lipídico sérico.^{8,9} Por outro lado, estudos testando concentrações lipídicas mais próximas do consumo humano têm sido realizados durante um período experimental relativamente longo, como em relatos anteriores com ratos (21% de gordura por 9 semanas)¹⁰ e com camundongos (15% a 20% de gordura durante 12 a 16 semanas).^{11,12}

Nesse contexto, este estudo teve por objetivo avaliar os efeitos metabólicos de uma dieta rica em banha suplementada com colesterol ou não, num modelo modificado de dislipidemia, com tempo de experimentação e concentração lipídica da dieta menores em relação aos relatos anteriores.

Métodos

Animais, dietas e desenho experimental

O experimento foi conduzido com ratos Wistar machos adultos fornecidos pela Universidade de São Paulo (Ribeirão Preto, Brasil). Os ratos foram mantidos em gaiolas plásticas (2 animais/gaiola) por sete semanas (uma semana de aclimação e seis semanas de ensaio), sob condições ambientais controladas (ciclo claro-escuro de 12 h e temperatura de $22 \pm 2^\circ\text{C}$). No experimento, dividimos aleatoriamente 24 ratos em 3 grupos de 8 animais, de acordo com um delineamento de blocos casualizados, com base no peso corporal. O tamanho da amostra foi definido com base em estudos prévios sobre dislipidemia experimental. Cada grupo recebeu uma das seguintes dietas: dieta padrão (DP; RH19521, Rhostrer, Brasil) preparada de acordo com

AIN-93M,¹³ uma dieta rica em banha (DRB; RH195143, Rhostrer, Brasil), e dieta rica em banha e colesterol (DRB/RC; RH195142, Rhostrer, Brasil). Óleo de soja e banha foram utilizados como fontes lipídicas; colesterol, para induzir hipercolesterolemia; e ácido cólico, para aumentar o efeito hipercolesterolemico do colesterol suplementado¹⁴ (Tabela 1). As dietas e água filtrada foram fornecidas *ad libitum*. A ingestão dietética e o peso corporal dos animais foram monitorados três vezes por semana.

Após seis semanas de experimentação, os animais foram eutanasiados (xilazina + cetamina /10 mg/kg + 100 mg/kg). Em seguida, coletamos amostras de sangue por punção abdominal (cerca de 5 mL) para análises bioquímicas (perfil lipídico sérico e enzimas hepáticas). Após a eutanásia por exsanguinação da aorta abdominal, extraímos, pesamos e preparamos o fígado dos animais para avaliação morfológica. Todos os procedimentos estavam de acordo com o Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório¹⁵ e foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Goiás (protocolo número 039/15).

Análises bioquímicas

Amostras de sangue foram coletadas em tubos de heparina e centrifugadas a 4.000 rpm por 10 min para separar o soro, que foi imediatamente armazenado a -80°C para as análises de perfil lipídico e enzimas hepáticas. Os níveis de colesterol total (CT), TG, LDL-c, HDL-c, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) foram determinados por kits comercialmente disponíveis (Labtest Diagnóstica SA, Lagoa Santa, Brasil). O colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c) foi estimado pela equação de Friedewald. A fração não-HDL-c foi obtida pela diferença entre os níveis de CT e HDL-c. A importância da fração não-HDL-c tem sido destacada na predição do risco de doença cardiovascular. Boekholdt et al.¹⁶ revelaram que as concentrações de não-HDL-c tiveram uma associação direta mais forte com o risco de DCV que o LDL-c e a apolipoproteína B (Apo B).

Avaliação morfológica do fígado

Os lóbulos do fígado foram lavados em solução fisiológica gelada a 0,9% e fixados por imersão em formalina a 10% tamponada com fosfato por 24 h. Posteriormente, os lobos foram cortados em fragmentos de 4 a 5 mm de espessura, desidratados em concentrações crescentes de álcool (80%, 95% e 100%), clarificados em xilol (3 banhos de 30 min cada) e embebidos em parafina. Secções seriadas de $5\ \mu\text{m}$ de espessura foram obtidas e coradas com hematoxilina e eosina (HE). Usamos as secções coradas com HE para analisar as alterações no arranjo do parênquima hepático e a presença de infiltrados inflamatórios com um Leica Las V4 Software (Leica Imaging Systems Ltd., Cambridge, Reino Unido), um microscópio Leica DM2000 (Leica Microsystems Wetzlar GmbH, Wetzlar, Suíça), uma câmera de vídeo Leica DC230 (Leica Microsystems AG, Heerbrugg, Suíça) e um computador com internet. Vinte campos de parênquima hepático de cada animal foram selecionados aleatoriamente e analisados, com aumentos de 100x e 400x.

Artigo Original

Análise estatística

Dados foram expressos em média $\pm$ desvio padrão. A literatura considera o peso corporal e parâmetros bioquímicos obtidos em modelos animais como dados paramétricos.⁸⁻¹² Assim, determinamos a significância estatística usando a análise de variância unidirecional (ANOVA), seguida pelo teste de Tukey para comparações das médias ($p < 0,05$). O software STATISTICA, versão 7.0 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA) foi utilizado para análises estatísticas.

Resultados

A banha utilizada na formulação das dietas continha 39 g/100 g de gordura saturada e 72 mg/100 g de colesterol. Nas dietas ricas em gordura (DRB e DRB/RC), a banha contribuiu com aproximadamente 15 mg de colesterol/100 g de dieta, além do colesterol adicionado à DRB/RC. Quarenta e quatro por cento (44%) da energia da DRB e DRB/RC derivaram de lipídios, um valor quatro vezes maior que o da DP (11%).

O peso corporal inicial dos animais não diferiu entre os grupos, o que garantiu a homogeneidade das repetições do grupo. Os animais alimentados com DRB apresentaram maior ganho de peso corporal do que os do grupo DP. O peso do fígado e o peso relativo do fígado dos animais alimentados com DRB/RC foram maiores ($p < 0,05$) que os dos demais grupos (Tabela 2).

Animais alimentados com DRB/RC apresentaram maiores níveis séricos de CT, TG, LDL-c, VLDL-c, não-HDL-c, ALT e AST

do que aqueles tratados com DP e com DRB. O perfil lipídico sérico e as enzimas hepáticas de animais alimentados com a DRB não foram diferentes daqueles do grupo DP (Tabela 2).

Alterações microscópicas foram encontradas no fígado dos animais alimentados com DRB/RC (Figura 1), pois a arquitetura do tecido hepático não estava preservada, com balonamento dos hepatócitos (caracterizado por inchaço e/ou vacuolização), alterações nos capilares sanguíneos sinusoidais e hiperemia passiva (capilares e veias ingurgitadas com sangue). Além disso, ratos alimentados com DRB/RC apresentaram esteatose hepática macrovesicular moderada, associada a uma infiltração acentuada por células linfomononucleares. Por outro lado, animais alimentados com DRB tiveram sua arquitetura de tecido hepático preservada, com hepatócitos de aspecto morfológico normal, e distribuição vascular, veia centrolobular e tríade portal preservadas. Ainda o grupo tratado com DRB mostrou esteatose hepática microvesicular leve, associada a menor infiltração por células linfomononucleares. A arquitetura do tecido hepático do grupo tratado com DP foi mantida com hepatócitos típicos, sinusóides hepáticos preservados e cadeias capilares; distribuição vascular conservada, tríades portais intactas, com ramos da veia porta, artéria hepática e ducto biliar.

Discussão

A dislipidemia foi desencadeada em ratos alimentados com uma dieta com 20% de banha e 1% de colesterol, em seis semanas, com aumento do peso do fígado, lesão hepática e infiltrado inflamatório.

Tabela 1 – Composição das dietas experimentais

Componente (g/100g de dieta)	Dieta ¹		
	DP	DRB	DRB/RC
Caseína (82,93 g de proteína)	16,47	16,47	16,47
L-cistina	0,18	0,18	0,18
Óleo de soja	4,00	0,00	0,00
Banha ²	0,00	21,00	20,00
Colesterol ²	0,00	0,00	1,00
Ácido cólico ²	0,00	0,00	0,10
Sacarose	10,00	10,00	10,00
Celulose	5,00	5,00	5,00
Mistura de minerais	3,50	3,50	3,50
Bitartrato de colina	0,25	0,25	0,25
Mistura de vitaminas	1,00	1,00	1,00
tert-Butilhidroquinona (TBHQ)	0,008	0,008	0,008
Amido de milho dextrinizado	15,50	15,50	15,50
Amido de milho	14,09	27,09	26,99
Lipídios (g/100g) ³	4,1 $\pm$ 0,1	19,7 $\pm$ 1,4	20,8 $\pm$ 1,6
Energia dos lipídios ⁴	36	189	189
Energia da dieta (kcal/g) ⁴	3,41	4,26	4,26
(Energia dos lipídios x 100)/energia da dieta (%)	11	44	44

¹Reeves et al.¹³; DP: dieta padrão; DRB: dieta rica em banha; DRB/RC: dieta rica em banha e colesterol; ²Fernandes et al.¹⁰; ³Resultado da análise química da dieta;

⁴Valor energético da dieta: 4, 4 e 9 kcal/g para proteína, carboidrato e lipídio, respectivamente.

Tabela 2 – Peso corporal e do fígado e parâmetros bioquímicos de ratos Wistar após seis semanas de tratamento com dietas padrão e hiperlipídicas

Parâmetro	Dieta		
	DP	DRB	DRB/RC
Peso corporal (g)			
Inicial	249,05 ± 21,44 ^a	243,85 ± 15,09 ^a	242,35 ± 16,78 ^a
Final	499,58 ± 65,32 ^a	564,08 ± 39,73 ^a	508,58 ± 47,68 ^a
Ganho	250,53 ± 48,40 ^b	320,23 ± 44,50 ^a	266,23 ± 38,21 ^{a,b}
Fígado			
Peso (g)	14,90 ± 2,33 ^b	15,92 ± 1,65 ^b	27,10 ± 5,94 ^a
Peso relativo (g/100g de peso corporal)	2,98 ± 0,24 ^b	2,82 ± 0,14 ^b	5,28 ± 0,80 ^a
Perfil lipídico sérico (mg/dL)			
CT	59,83 ± 15,99 ^b	64,58 ± 14,13 ^b	87,75 ± 8,54 ^a
LDL-c	4,23 ± 0,71 ^b	6,98 ± 2,09 ^b	23,63 ± 4,55 ^a
HDL-c	30,74 ± 4,11 ^a	34,42 ± 7,77 ^a	26,74 ± 4,23 ^a
não-HDL-c	29,09 ± 12,13 ^b	30,17 ± 10,84 ^b	61,01 ± 6,95 ^a
VLDL-c	10,68 ± 1,58 ^b	16,77 ± 4,58 ^{a,b}	18,52 ± 7,51 ^a
TG	53,42 ± 7,91 ^b	83,83 ± 22,90 ^{a,b}	92,58 ± 37,55 ^a
Enzimas hepáticas (U/L)			
ALT	48,72 ± 15,91 ^b	28,16 ± 6,00 ^b	210,30 ± 137,78 ^a
AST	154,67 ± 22,42 ^b	117,00 ± 29,84 ^b	300,63 ± 60,26 ^a

Os dados são expressos como média ± desvio padrão. a, bValores na mesma linha com letras sobrescritos diferentes são significativamente diferentes (teste de Tukey, $p < 0,05$). DP: dieta padrão; DRB: dieta rica em banha; DRB/RC: dieta rica em banha e colesterol; Peso relativo do fígado = (peso do fígado / peso corporal) x 100; CT: colesterol total; LDL-c: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: colesterol de lipoproteína de alta densidade; VLDL-c: colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa; TG: triacilglicerol; não-HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase.

No presente estudo, os lipídios contribuíram com 44% da energia da dieta rica em gordura, um percentual próximo ao relatado para dieta hiperlipídica consumida por indivíduos com sobrepeso ou obesos (43% a 55%).¹⁷⁻¹⁹ Em estudos prévios com animais, a contribuição lipídica variou de 67% a 75% da energia da dieta rica em gordura.^{8,9} Portanto, estas dietas com alto teor de lipídios não reproduzem, realisticamente, as dietas ricas em gordura consumidas pelos seres humanos. A recomendação diária para adultos humanos é de 20% a 35% de energia a partir de lipídeos, de acordo com o AMDR (Acceptable Macronutrient Distribution Ranges), considerando que a alta ingestão lipídica indica um maior risco de obesidade e distúrbios associados.²⁰

O maior ganho de peso corporal no grupo DRB pode ser explicado pelo maior consumo de dieta (17,6 g/dia/rato) em relação ao grupo DRB/RC (13,8 g/dia/rato), pois a densidade energética das dietas foi semelhante (4,26 kcal/g). Um maior ganho de peso foi relatado em estudo anterior com ratos alimentados com uma dieta rica em gordura e colesterol (densidade energética = 4,27 kcal/g) por 12 semanas, em comparação ao grupo controle.¹²

Apesar do maior ganho de peso corporal, o grupo DRB não diferiu do grupo DP em relação ao peso do fígado (Tabela 2). O peso relativo do fígado no grupo DRB/RC foi muito elevado, representando mais de 5% do peso corporal destes animais. O aumento do peso do fígado no grupo DRB/RC está relacionado à forte presença de vesículas de gordura nos

hepatócitos, como observado na avaliação morfológica do fígado (Figura 1). Um estudo anterior com ratos em uma dieta rica em gordura e colesterol, sem ácido cólico, por 16 semanas apresentou resultados semelhantes em relação ao peso do fígado e acúmulo de lipídios no tecido hepático.¹¹ Em nosso estudo, o ácido cólico provavelmente acelerou os efeitos dislipidêmicos do colesterol no grupo DRB/RC, uma vez que identificamos distúrbios metabólicos em apenas 6 semanas, enquanto o estudo de Jung et al.¹¹ alcançou os mesmos efeitos em 16 semanas. O comprometimento lipídico sérico observado em animais alimentados com DRB/RC é característico de dislipidemia, e o aumento acentuado do LDL-c pode estar relacionado à redução na atividade do receptor de LDL-c nos hepatócitos. Estudos prévios revelaram mudanças nos níveis séricos de CT e TG de ratos e camundongos alimentados com dieta em gordura e rica em colesterol.^{10,12} No entanto, os períodos de experimentação dos estudos relatados (9 e 12 semanas, respectivamente) foram maiores do que o usado no presente estudo.

O perfil lipídico sérico dos animais alimentados com DRB não diferiu daqueles alimentados com DP. Estudos com ratos Wistar tratados com dietas contendo 50% a 55% de banha (67% a 75% da energia da dieta) por quatro semanas mostraram resultados semelhantes.^{8,9} O efeito deletério do consumo muito alto de ácidos graxos saturados e sua relação com a dislipidemia têm sido questionados.¹ Siri et al.²¹ destacaram que os efeitos da gordura saturada no perfil lipídico sérico poderiam ser modulados pelo conteúdo e/ou disponibilidade de ácidos graxos

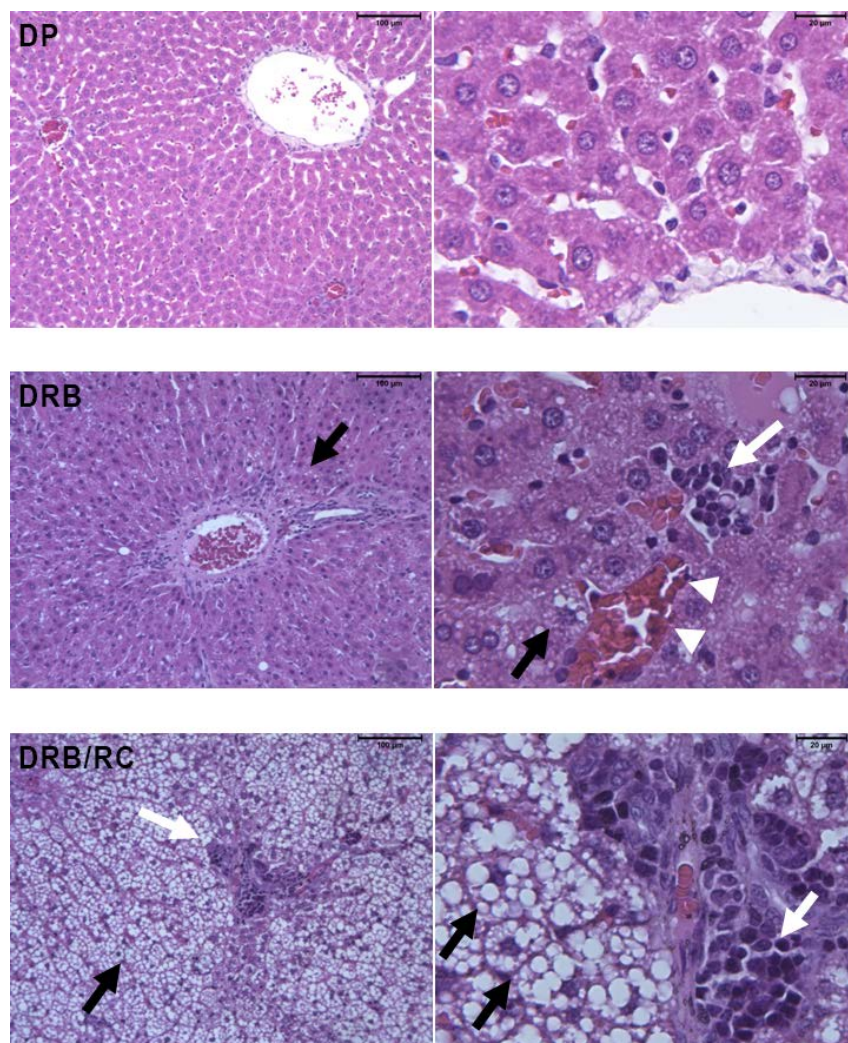


Figura 1 – Avaliação morfológica do fígado de ratos Wistar alimentados com dietas hiperlipídicas por seis semanas. DP (dieta padrão): arquitetura preservada do tecido hepático com distribuição vascular conservada. DRB (dieta rica em banha): arquitetura de tecido hepático preservada com esteatose hepática leve e uniforme (setas brancas), infiltrado inflamatório leve (setas pretas) e hiperemia passiva leve (cabecinhas de setas). DRB/RC (dieta rica em banha e colesterol): arquitetura tecidual alterada com esteatose hepática moderada, microvesículas e macrovesículas de gordura (setas pretas) e infiltrado inflamatório acentuado (setas brancas). As barras indicam 100 µm a uma ampliação de 100x (painel esquerdo) e 20 µm a uma ampliação de 400x (painel direito).

polinsaturados, de modo que a gordura saturada aumentaria apenas o LDL-c se a ingestão de gordura polinsaturada estivesse abaixo de um nível limiar (5% da energia da dieta).²² Nossos resultados confirmaram que a ingestão excessiva de ácidos graxos saturados explica apenas parte das alterações no perfil lipídico sérico. Outros fatores influenciam essas alterações, como colesterol na dieta, obesidade, resistência à insulina e hipertrigliceridemia.^{23,24}

Altos níveis séricos de ALT e AST são característicos da DHGNA e estão associados à resistência à insulina. Neste estudo, os níveis séricos aumentados de ALT e AST foram compatíveis com os danos hepáticos observados nos animais alimentados com a DRB/RC. Outros estudos também encontraram aumento dos níveis séricos de ALT e AST em camundongos alimentados com uma dieta rica em gordura e colesterol.^{11,12}

A avaliação morfológica mostrou alterações marcantes no tecido hepático de animais alimentados com DRB/RC, como macrovesículas gordurosas e infiltrados inflamatórios, caracterizando uma esteatose hepática moderada,²⁵ que foi confirmada pelos resultados das enzimas hepáticas (ALT e AST). O acúmulo de gordura no fígado desses animais está relacionado ao alto consumo de colesterol, pois essa sobrecarga nas células altera a homeostase do colesterol.²⁶ Além disso, o acúmulo de metabólitos lipídicos intermediários, como diacilglicerol e acilcarnitinas, está associado à inflamação e resistência à insulina.^{27,28} Um estudo anterior sugeriu que o colesterol elevado na dieta é um fator crítico para a progressão da esteatose hepática e da inflamação em modelos animais. No entanto, características da DHGNA são mais evidentes quando o colesterol suplementado é associado ao ácido cólico em uma dieta rica em gordura, como observado em nosso estudo.

A presença de infiltrado inflamatório no tecido hepático promove a secreção de citocinas e quimiocinas, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6), que induzem a resistência à insulina. Neste distúrbio metabólico, a lipólise aumentada de TG armazenada no tecido adiposo eleva a produção de ácidos graxos. Os ácidos graxos liberados na circulação, por sua vez, inibem a ação anti-lipolítica da insulina e promovem maior absorção lipídica pelo fígado, levando à dislipidemia e à esteatose hepática.^{3,32,33} Hamsters alimentados com dieta hiperlipidêmica contendo colesterol (0,2%), por 10 semanas, desenvolveram dislipidemia e esteatose hepática, com concentrações séricas aumentadas de CT, TG, LDL-c, ALT e AST.³⁴ Análise histopatológica do fígado de ratos Sprague-Dawley alimentados com dieta rica em colesterol (1,5%) também revelou esteatose hepática e inflamação.³⁵

Uma limitação do nosso estudo foi a impossibilidade de usar métodos mais precisos para avaliar macro- e micro-vesículas de gordura hepática e células espumosas, como Oil Red e imuno-histoquímica, respectivamente, o que poderia nos permitir analisar quantitativamente os danos hepáticos. Além disso, recomendamos estudos adicionais, incluindo um tratamento com banha e ácido cólico, para investigar se o ácido cólico pode aumentar os efeitos metabólicos do colesterol presente na banha.

Conclusão

Uma dieta rica em gordura com banha (20%) e colesterol (1%) desencadeou dislipidemia com danos graves ao fígado de ratos, em um tempo experimental menor do que os modelos previamente relatados. A dieta rica em banha sem suplementação de colesterol levou ao ganho de peso corporal, mas não à dislipidemia. Este modelo pode ser útil para investigar distúrbios metabólicos em diferentes delineamentos experimentais relacionados à dislipidemia e suas comorbidades.

Referências

1. Ruiz-Núñez B, Dijk-Brouwer DA, Muskiet FA. The relation of saturated fatty acids with low-grade inflammation and cardiovascular disease. *J Nutr Biochem*. 2016 Oct;36:1-20.
2. Green CJ, Hodson L. The influence of dietary fat on liver fat accumulation. *Nutrients*. 2014;6(11):5018-33.
3. Yu J, Marsh S, Hu J, Feng W, Wu C. The pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease: interplay between diet, gut microbiota, and genetic background. *Gastroenterol Res Pract*. 2016 May;2016:1-13.
4. Zhang QQ, Lu LG. Nonalcoholic fatty liver disease: dyslipidemia, risk for cardiovascular complications, and treatment strategy. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(1):78-84.
5. Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: an update. *Metabolism*. 2016;65(8):1109-23.
6. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*. 2013;5(5):1544-60.
7. Marais AD. Dietary lipid modification for mild and severe dyslipidemia. *Proc Nutr Soc*. 2013;72(3):337-41.
8. Leonardi-Carvalho DS, Zucoloto S, Ovidio PP, Heidor R, Ong TP, Moreno FS, et al. Metabolic differences in the steatosis induced by a high-fat diet and high-protein-fat diet in rats. *Advances in Biochemistry*. 2015;3(6):86-95.
9. Picchi MC, Mattos AM, Barbosa MR, Duarte CP, Gandini MA, Portari GV, et al. A high-fat diet as a model of fatty liver disease in rats. *Acta Cir Bras*. 2011;26(Suppl 2):25-30.
10. Fernandes DC, Alves AM, Castro GSF, Jordão Júnior AA, Naves MMV. Effects of baru almond and Brazil nut against hyperlipidemia and oxidative stress in vivo. *J Food Res*. 2015;4(4):38-46.
11. Jung UJ, Cho YY, Choi MS. Apigenin ameliorates dyslipidemia, hepatic steatosis and insulin resistance by modulating metabolic and transcriptional profiles in the liver of high-fat diet-induced obese mice. *Nutrients*. 2016;8(5):305.
12. Zidani S, Benakmoum A, Ammouche A, Benali Y, Bouhadeh A, Abbeduto S. Effect of dry tomato peel supplementation on glucose tolerance, insulin resistance, and hepatic markers in mice fed high-saturated-fat/high-cholesterol diets. *J Nutr Biochem*. 2017 Feb;40:164-71.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG) pelo financiamento da pesquisa e concessão de bolsa de estudo, e à professora Maria Aderuza Horst, Ph.D., pela assistência nos procedimentos com animais.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de financiamento: Naves MMV; Obtenção de dados: Muniz LB, Alves-Santos AM, Camargo F, Martins DB, Celes MRN; Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Muniz LB, Alves-Santos AM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Martins DB, Celes MRN, Naves MMV.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPEG.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte do projeto de Pós-doutorado de Lidiane B. Muniz, realizado na Universidade Federal de Goiás.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais, da Universidade Federal de Goiás, sob o número de protocolo 039/15.

Artigo Original

13. Reeves PG, Nielsen FN, Fahey Jr GC. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American institute of nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr.* 1993;123(11):1939-51.
14. Takahashi Y, Soejima Y, Fukusato T. Animal models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(19):2300-9.
15. National Research Council. Guide for the care and use of laboratory animal, Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
16. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307(12):1302e9.
17. van Herpen NA, Schrauwen-Hinderling VB, Schaart G, Mensink RP, Schrauwen P. Three weeks on a high-fat diet increases intrahepatic lipid accumulation and decreases metabolic flexibility in healthy overweight men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):E691-5.
18. von Frankenberg AD, Marina A, Song X, Callahan HS, Kratz M, Utzschneider KM. A high-fat, high-saturated fat diet decreases insulin sensitivity without changing intra-abdominal fat in weight-stable overweight and obese adults. *Eur J Nutr.* 2017;56(1):431-43.
19. Utzschneider KM, Bayer-Carter JL, Arbuckle MD, Tidwell JM, Richards TL, Craft S. Beneficial effect of a weight-stable, low-fat/low-saturated fat/low-glycaemic index diet to reduce liver fat in older subjects. *Br J Nutr.* 2013;109(6):1096-104.
20. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids, Washington, DC: The National Academies Press, 2005.
21. Zárate A, Manuel-Apolinar L, Saucedo R, Hernández-Valencia M, Basurto L. Hypercholesterolemia as a risk factor for cardiovascular disease: current controversial therapeutic management. *Arch Med Res.* 2016;47(7):491-5.
22. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(3):502-9.
23. Kuipers RS, Graaf DJ, Luxwolda MF, Muskiet MH, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. Saturated fat, carbohydrates and cardiovascular disease. *Neth J Med.* 2011;69(9):372-8.
24. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(3):535-46.
25. Vetelainen R, van Vliet AK, van Gulik TM. Severe steatosis increases hepatocellular injury and impairs liver regeneration in a rat model of partial hepatectomy. *Ann Surg.* 2007;245(1):44-50.
26. Musso G, Gambino R, Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Prog Lipid Res.* 2013;52(1):175-91.
27. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology.* 2014;59(2):713-23.
28. Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2014;510(7503):84-91.
29. Lau JK, Zhang X, Yu J. Animal models of non-alcoholic fatty liver disease: current perspectives and recent advances. *J Pathol.* 2017;241(1):36-44.
30. Matsuzawa N, Takamura T, Kurita S, Misu H, Ota T, Ando H, et al. Lipid-induced oxidative stress causes steatohepatitis in mice fed an atherogenic diet. *Hepatology.* 2007;46(5):1392-403.
31. Vergnes L, Phan J, Strauss M, Tafuri S, Reue K. Cholesterol and cholate components of an atherogenic diet induce distinct stages of hepatic inflammatory gene expression. *J Biol Chem.* 2003;278(44):42774-784.
32. Asrih M, Jornayvaz FR. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: the good and the bad. *Clin Nutr.* 2014;33(2):186-190.
33. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2016;65(8):1062-79.
34. Cui CX, Deng JN, Yan L, Liu YY, Fan JY, Um HN, et al. Silibinin capsules improves high fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in hamsters through modifying hepatic de novo lipogenesis and fatty acid oxidation. *J Ethnopharmacol.* 2017 Aug;208:24-35.
35. Hu X, Wang T, Liang S, Li W, Wu X, Jin F. Antibiotic-induced imbalances in gut microbiota aggravates cholesterol accumulation and liver injuries in rats fed a high-cholesterol diet. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2015;99(21):9111-22.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Um Novo Modelo Animal Murino de Esteatohepatite Não-Alcoólica e Síndrome Metabólica

A New Rodent Model of Non-Alcoholic Steatohepatitis and Metabolic Syndrome

Fernando Gomes Romeiro¹⁵ e Livia Alves Amaral Santos

Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Dieta Rica em Banha e Colesterol, mas não Dieta Rica em Banha, Leva a Distúrbios Metabólicos em um Modelo Modificado de Dislipidemia

A obesidade está nitidamente ligada ao risco aumentado de mortalidade por todas as causas e sua prevalência tem aumentado para níveis inaceitáveis nos países desenvolvidos.^{1,2} A obesidade e a resistência à insulina compõem o núcleo da maioria dos casos de síndrome metabólica (SM), que é um grupo de condições e características associadas a um risco aumentado de doença cardiovascular e diabetes (aproximadamente 2 e 5 vezes, respectivamente).³ A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é a manifestação hepática da SM e tem ganho atenção não apenas por distúrbios relacionados à obesidade, mas também pela progressão para esteatohepatite não alcoólica (EHNA), cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. Semelhante aos outros componentes metabólicos envolvidos na SM, o tratamento da DHGNA é baseado em mudanças de estilo de vida difíceis de serem alcançadas em ensaios clínicos, tornando os estudos pré-clínicos uma excelente opção para aumentar o conhecimento sobre a doença e testar as intervenções propostas.

Entretanto, os modelos *in vitro* apresentam sérias limitações para avaliar os achados hepáticos e extra-hepáticos da EHNA em humanos, devido à sua etiologia multifatorial.⁴ Como resultado, os dados obtidos em animais são amplamente avaliados, com um interesse crescente no desenvolvimento de modelos de camundongos. Mesmo que muitos desses modelos não desenvolvam esteatohepatite como a definição exata aplicada ao tecido hepático humano, eles ainda são uma excelente fonte de conhecimento sobre DHGNA e EHNA.

Os modelos de roedores precisam mimetizar a DHGNA em relação ao seu desenvolvimento pela obesidade induzida pela dieta, que é considerado o fator de risco mais comum para a DHGNA em seres humanos.⁵ Acima de tudo, a dieta dada aos camundongos deve se parecer com as dietas humanas em relação à composição de macronutrientes, não dependendo de toxinas e levando à obesidade, resistência à insulina e inflamação sistêmica.⁶

Alguns dos modelos de camundongos mais frequentemente utilizados para simular DHGNA são a dieta deficiente em metionina e colina e a dieta deficiente em colina e com composição de aminoácidos definida, mas ambas foram criticadas porque os animais sofrem perda de peso e não desenvolvem resistência à insulina.⁷ Além disso, a dieta rica em colesterol promove apenas ligeiros aumentos no peso hepático, nos níveis de triglicerídeos e nas enzimas hepáticas séricas, às custas de uma quantidade incomum de colesterol na dieta (1%) em comparação com as dietas humanas.⁸

A dieta Colesterol e Colato (CC) também exige uma quantidade alta de colesterol (1,25%). Ela induz inflamação, balonização dos hepatócitos, esteatose e fibrose em um período de 6 a 24 semanas.⁴ Além disso, a adição de 60% de gordura pode encurtar o tempo de desenvolvimento de NASH para 12 semanas.⁹ O modelo também causa peroxidação lipídica, aumento de lípides séricos e estresse oxidativo. No entanto, camundongos submetidos a essa dieta perdem peso, apresentam baixos níveis plasmáticos de triglicérides e não desenvolvem resistência à insulina.¹⁰

A dieta rica em gordura (71% de gordura, 18% de proteínas e 11% de carboidratos) é outra opção interessante para simular DHGNA, levando à resistência à insulina e esteatose panlobular, mas é altamente dependente da estirpe animal e da composição da dieta.⁴

A dieta rica em frutose promove a inflamação hepática e o estresse oxidativo, mas não induz os achados hepáticos da DHGNA quando administrada *ad libitum*. Portanto, seria de se esperar que uma dieta rica em gordura, frutose e colesterol fosse uma excelente opção para induzir DHGNA ao combinar todos os componentes principais de cada modelo mencionado acima. No entanto, alguns modelos de camundongos alimentados com esses componentes não desenvolvem fibrose hepática avançada.⁴ Outros modelos trazem algumas vantagens, mas são mais caros e envolvem mais problemas técnicos.

Uma opção adicional aos modelos animais murinos da DHGNA é agora apresentada por Muniz et al.,¹¹ em que os ratos foram alimentados com uma dieta rica em gordura composta por banha (20%), colesterol (1%) e colato (0,1%). O regime dado aos camundongos é semelhante à dieta CC, levando à dislipidemia e graves danos ao fígado, como observado na EHNA humana.¹¹ Os animais não apenas ganharam peso, mas também aumentaram acentuadamente o peso do fígado, que atingiu 5% do peso corporal total. Os autores postularam que o uso de colato pode ter acelerado os distúrbios metabólicos induzidos pela dieta. Vale destacar que o total de gordura constituía apenas 44% do conteúdo energético da dieta,

Palavras-chave

Obesidade; Resistência à Insulina; Doenças Metabólicas; Doença Hepática; Fígado Gorduroso; Síndrome Metabólica; Inflamação; Estresse Oxidativo; Ratos.

Correspondência: Fernando Gomes Romeiro •

UNESP - Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. CEP 18618-687, Distrito de Rubião Jr. Botucatu, SP – Brasil
E-mail: fgromeiro@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20190219

semelhante à quantidade consumida por obesos (43-55%). Além disso, os autores obtiveram resultados significativos após 6 semanas, enquanto estudos semelhantes precisaram de 9 a 12 semanas para atingir seus objetivos.

A análise histológica apresentada no artigo mostrou esteatose acentuada e inflamação relevante. Novos estudos devem ser desenvolvidos para avaliar se esses achados levariam à fibrose hepática e outras consequências da EHNA humana.

No momento, o modelo apresentado por Muniz et al.¹¹ é uma opção rápida e de baixo custo para induzir EHNA em camundongos, utilizando uma dieta semelhante à consumida por pessoas obesas.

Espera-se que esse modelo possa trazer novas informações sobre DHGNA, EHNA e SM, aumentando o conhecimento atual sobre sua fisiopatologia e permitindo avaliar novos tratamentos contra esses distúrbios metabólicos.

Referências

1. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309(1):71-82.
2. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 2018;39(2):79-132.
3. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):1-23.
4. Santhekadur PK, Kumar DP, Sanyal AJ. Preclinical models of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;68(2):230-7.
5. Lai M, Chandrasekera PC, Barnard ND. You are what you eat, or are you? The challenges of translating high-fat-fed rodents to human obesity and diabetes. *Nutr Diabetes*. 2014;4:e135.
6. Bakiri L, Wagner EF. Mouse models for liver cancer. *Mol Oncol*. 2013;7(2):206-23.
7. Matsumoto M, Hada N, Sakamaki Y, Uno A, Shiga T, Tanaka C, et al. An improved mouse model that rapidly develops fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Exp Pathol*. 2013; 94(2):93-103.
8. Lau JK, Zhang X, Yu J. Animal models of non-alcoholic fatty liver disease: current perspectives and recent advances. *J Pathol*. 2017;241(1):36-44.
9. Matsuzawa N, Takamura T, Kurita S, Misu H, Ota T, Ando H, et al. Lipid-induced oxidative stress causes steatohepatitis in mice fed an atherogenic diet. *Hepatology*. 2007;46(5):1392-403.
10. Takahashi Y, Soejima Y, Fukusato T. Animal models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(19):2300-8.
11. Muniz LB, Alves-Santos AM, Camargo F, Martins DB, Celes MRN, Naves MMV. High-Lard and High-Cholesterol diet, but not High -Lard, Leads to metabolic disorders in a modified dyslipidemia model. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(5):896-902.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

O Enriquecimento Ambiental Promove Efeito Antioxidante no Bulbo Ventrolateral e Rins de Roedores com Hipertensão Renovascular

Environmental Enrichment Promotes Antioxidant Effect in the Ventrolateral Medulla and Kidney of Renovascular Hypertensive Rats

Luiz Eduardo Sousa,^{ID} Iuri Ferrari Del Favero, Frank Silva Bezerra,^{ID} Ana Beatriz Farias de Souza,^{ID} Andreia Carvalho Alzamora

Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, MG – Brasil

Resumo

Fundamento: A hipertensão arterial é um precursor para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca e renal e, além disso, está associada com o aumento dos marcadores oxidativos. O enriquecimento ambiental dos roedores melhora o desempenho em tarefas de memória, e também parece ter um efeito antioxidante sobre o hipocampo dos ratos normotensos.

Objetivos: Avaliar o efeito do enriquecimento ambiental sobre o estresse oxidativo no bulbo ventrolateral, coração, e rins de ratos com hipertensão renovascular.

Métodos: Quarenta ratos machos, tipo Fischer (6 semanas de idade), foram divididos em quatro grupos: normotensos em condições padrão (Sham-CP), normotensos em ambiente enriquecido (Sham-AE), hipertensos em condições padrão (2R1C-CP), e hipertensos em ambiente enriquecido (2R1C-AE). Os animais foram mantidos em gaiolas enriquecidas ou padrão durante quatro semanas e, por fim, todos os animais foram eutanasiados. O nível de significância foi $p < 0,05$.

Resultados: O grupo 2R1C-CP apresentou pressão arterial média maior (mmHg) 147,0 (122,0; 187,0) quando comparado com os grupos Sham-CP 101,0 (94,0; 109,0) e Sham-AE 106,0 (90,8; 117,8). Observou-se maior atividade das enzimas superóxido dismutase (SOD) ($49,1 \pm 7,9$ U/mg ptn) e da catalase ($0,8 \pm 0,4$ U/mg ptn) no bulbo ventrolateral do grupo 2R1C-AE, em relação à atividade da SOD ($24,1 \pm 9,8$ U/mg ptn) e da catalase ($0,3 \pm 0,1$ U/mg ptn) no grupo 2R1C-CP. No grupo 2R1C-AE, a oxidação lipídica no bulbo ventrolateral foi menor ($0,39 \pm 0,06$ nmol/mg ptn) quando comparado com o grupo 2R1C-CP ($0,53 \pm 0,22$ nmol/mg ptn). Ademais, foi observada maior atividade das enzimas superóxido dismutase nos rins dos animais 2R1C-AE ($11,9 \pm 2,3$ U/mg ptn) em relação aos animais 2R1C-CP ($9,1 \pm 2,3$ U/mg ptn).

Conclusão: O enriquecimento ambiental provocou efeito antioxidante no bulbo ventrolateral e nos rins, o que contribuiu para a redução do dano oxidante nos ratos hipertensos. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(5):905-912)

Palavras-chave: Ratos, hipertensão renovascular, estresse oxidativo, enriquecimento ambiental, medula ventrolateral, rins.

Abstract

Background: Arterial hypertension is a precursor to the development of heart and renal failure, furthermore is associated with elevated oxidative markers. Environmental enrichment of rodents increases performance in memory tasks, also appears to exert an antioxidant effect in the hippocampus of normotensive rats.

Objectives: Evaluate the effect of environmental enrichment on oxidative stress in the ventrolateral medulla, heart, and kidneys of renovascular hypertensive rats.

Methods: Forty male Fischer rats (6 weeks old) were divided into four groups: normotensive standard condition (Sham-St), normotensive enriched environment (Sham-EE), hypertensive standard condition (2K1C-St), and hypertensive enriched environment (2K1C-EE). Animals were kept in enriched or standard cages for four weeks after all animals were euthanized. The level of significance was at $p < 0.05$.

Results: 2K1C-St group presented higher mean arterial pressure (mmHg) 147.0 (122.0; 187.0) compared to Sham-St 101.0 (94.0; 109.0) and Sham-EE 106.0 (90.8; 117.8). Ventrolateral medulla from 2K1C-EE had higher superoxide dismutase (SOD) (49.1 ± 7.9 U/mg ptn) and catalase activity (0.8 ± 0.4 U/mg ptn) compared to SOD (24.1 ± 9.8 U/mg ptn) and catalase activity (0.3 ± 0.1 U/mg ptn) in 2K1C-St. 2K1C-EE presented lower lipid oxidation (0.39 ± 0.06 nmol/mg ptn) than 2K1C-St (0.53 ± 0.22 nmol/mg ptn) in ventrolateral medulla. Furthermore, the kidneys of 2K1C-EE (11.9 ± 2.3 U/mg ptn) animals presented higher superoxide-dismutase activity than those of 2K1C-St animals (9.1 ± 2.3 U/mg ptn).

Conclusion: Environmental enrichment induced an antioxidant effect in the ventrolateral medulla and kidneys that contributes to reducing oxidative damage among hypertensive rats. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(5):905-912)

Keywords: Renovascular Hypertension; Oxidative Stress; Enviromental Enrichment; Ventrolateral Medulla; Kidney.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Luiz Eduardo Sousa •

Laboratório de Fisiopatologia Experimental (LAFEx), Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Departamento de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Ouro Preto Campus Universitário s/n, CEP 35400-000. Morro do Cruzeiro, Ouro Preto, MG – Brasil

Email: luizeduardo@ufop.edu.br

Artigo recebido em 31/08/2018, revisado em 14/12/2018, aceito em 13/02/2019.

DOI: 10.5935/abc.20190166

Introdução

A hipertensão arterial é um precursor chave para o desenvolvimento de AVC, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, disfunção endotelial e doença cardiovascular. O estresse oxidativo tem sido relacionado na patogênese da hipertensão arterial e de outras doenças cardiovasculares.^{1,2} O desequilíbrio decorrente do excesso de compostos oxidantes, atrelado à diminuição das defesas antioxidantes, resulta em danos celulares.¹ Nos ratos hipertensos, o estresse oxidativo está relacionado à disfunção do coração, dos rins, e do cérebro.³⁻⁵ Além disso, as espécies reativas de oxigênio (EROs) no bulbo ventrolateral são os principais fatores para a hiperatividade simpática e hipertensão arterial.^{4,6}

O tronco cerebral contém estruturas complexas que controlam a pressão arterial e o reflexo cardiovascular.^{7,8} Essas regiões incluem a área pressora caudal, o bulbo caudal ventrolateral (CVLM), e a área pressora bulbo-cervical.^{7,9} A inibição e ativação desses núcleos causam repostas depressoras e pressoras, respectivamente. A face rostroventrolateral do bulbo (RVLM) é uma área importante do tórus simpático basal, sob regulação dos neurônios do CVLM através da inibição tônica e fásica.⁹ Estudos com ratos mostram que a hipertensão está associada com defesas antioxidantes mais baixas e aumento dos marcadores oxidativos, tanto no CVLM quando na RVLM.^{3,4,6,10}

Além do sistema nervoso central, o coração e os rins também estão envolvidos no controle cardiovascular.⁵ Quando a hipertensão arterial se desenvolve nos ratos com hipertensão renovascular, observa-se um desequilíbrio redox em ambos os órgãos, acompanhado de um aumento na contagem de células inflamatórias, peroxidação lipídica, e diminuição das defesas antioxidantes.⁵

O sedentarismo é um fator de risco para as doenças cardiovasculares, incluindo a hipertensão arterial.¹¹ A atividade física melhora as defesas antioxidantes do bulbo ventrolateral e, dessa forma, reduz o dano oxidativo e a hipertensão.^{3,12,13} Uma maneira de aumentar a atividade motora nos animais de laboratório é através do enriquecimento ambiental. Os animais em ambientes enriquecidos apresentam mudanças neuroanatômicas, químicas, e comportamentais que aumentam a memória, a função motora, as atividades sensoriais e cognitivas.¹⁴⁻¹⁶ Consequentemente, a neuroplasticidade aumenta, ao passo que os distúrbios neurodegenerativos e o declínio cognitivo são minimizados. O enriquecimento ambiental de roedores seguramente aumenta seu desempenho no aprendizado e nas tarefas de memória, além de melhorar a saúde e bem-estar gerais, quando comparados com animais da mesma espécie alojados da maneira tradicional.^{14,17,18} Esse enriquecimento inclui tipicamente a introdução de estímulos, tais como brinquedos, tubos, bolas, iglus, rodas para correr, ou quaisquer itens que estimulem a exploração, a interação social, as atividades sensorial e motora.

Os enriquecimentos ambientais não motores (por exemplo, sem a roda para correr) também parece ter um efeito antioxidante no hipocampo e no córtex cerebral de ratos normotensos.^{15,16} Assim sendo, o enriquecimento ambiental pode reduzir o estresse oxidativo no bulbo ventrolateral e contribuir para o controle da hipertensão. Todavia, apesar dos efeitos observados sobre a atividade cognitiva, não há

dados consistentes disponíveis sobre a maneira exata através da qual o enriquecimento influencia o estresse oxidativo no bulbo ventrolateral dos animais hipertensos. O objetivo deste estudo é avaliar o efeito do enriquecimento ambiental sobre o estresse oxidativo no bulbo ventrolateral, coração, e rins de ratos com hipertensão renovascular.

Métodos

Experimentos com animais

Todos os experimentos com animais do estudo foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Ouro Preto sob o número de protocolo 2016/24. Serviram como sujeitos quarenta ratos machos adultos, tipo Fischer (6 semanas de idade; 140–170 g). A hipertensão renovascular foi induzida como descrito anteriormente.¹⁹ Resumidamente, os animais foram anestesiados com 50 mg/kg de quetamina e 10 mg/kg de xilazina (IP). Em seguida, um clipe de prata (2R1C; diâmetro interno = 0,2mm) foi implantado na artéria renal esquerda através de incisão mediana. Os grupos normotensos (Sham) foram submetidos a procedimentos semelhantes, porém sem implantação do clipe. Quatro grupos foram formados: hipertensos mantidos em condições padrão (2R1C-CP) (n = 12), hipertensos em ambiente enriquecido (2R1C-AE) (n = 8), normotensos mantidos em condições padrão (Sham-CP) (n = 7), e normotensos em ambiente enriquecido (Sham-AE) (n = 13). O tamanho da amostra foi definido por conveniência.

Protocolo do ambiente enriquecido e condições padrão

Imediatamente após a cirurgia, os ratos foram alojados em gaiolas com ambiente enriquecido (AE) ou sob condições padrão (CP) (Figura 1). O primeiro continha seis objetos diferentes (bolas coloridas de plástico, iglu, palitos mastigáveis de madeira, tubos labirinto, tubos retos); as gaiolas foram organizadas com quatro ratos cada. Oito combinações diferentes de objetos foram usadas, com mudanças semanais para estimular a exploração. O ambiente controle consistia de gaiolas padrão (CP) idênticas àquelas usadas para alojar os sujeitos durante o período não-experimental. Todos os grupos foram mantidos na mesma sala, em prateleiras diferentes, para controlar a iluminação (ciclos de 12h de luz e 12h de escuridão), a temperatura ($24 \pm 1^\circ\text{C}$), umidade, e ruído ambiente. Ração e água de torneira foram fornecidas ad libitum. O procedimento de enriquecimento durou quatro semanas. Ao final desse período, as medições cardiovasculares foram realizadas.

Medições cardiovasculares

Ao longo dos 2 últimos dias do experimento, os ratos foram anestesiados com uretano (1,2 g/kg de peso corporal, ip; Sigma-Aldrich, EUA). Cateteres de polietileno (PE-10 conectados PE-50, Clay Adams, Parsippany, NJ, EUA), preenchidos com solução salina heparinizada (400 UI/mL), foram introduzidos na artéria femoral direita para medir a pressão arterial pulsátil. A pressão arterial foi registrada com frequência de amostragem de 1000 Hz e uma janela de digitalização de 20 mV de amplitude. A frequência cardíaca e a pressão arterial média

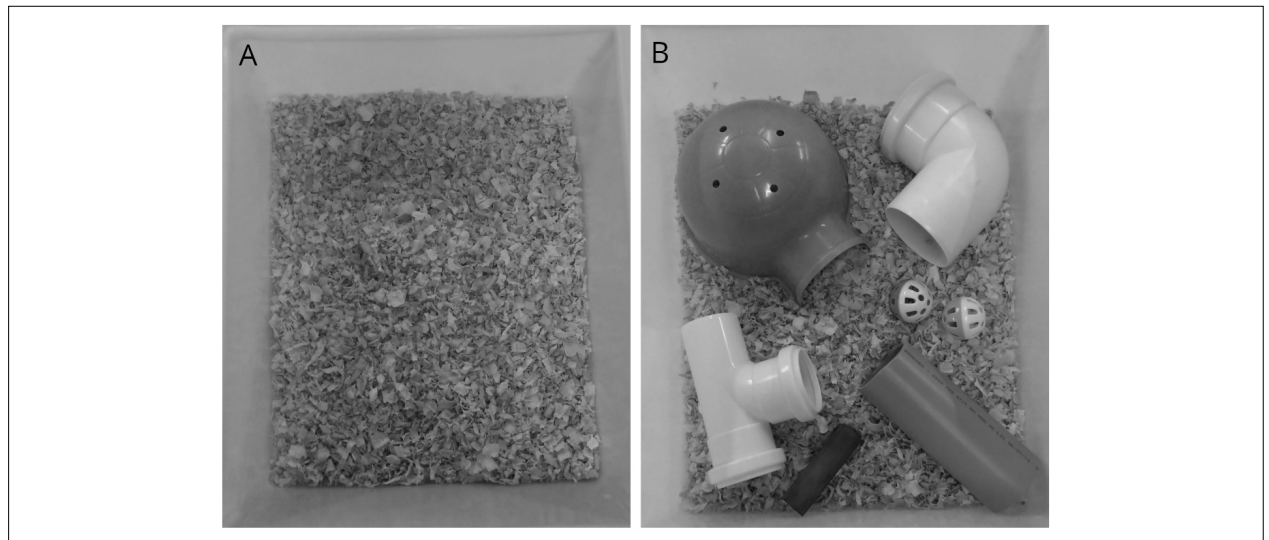


Figura 1 – Representação dos ambientes aos quais os ratos foram expostos (A) gaiola padrão (B) gaiola enriquecida.

(PAM) foram derivadas em tempo real a partir do sinal da pressão arterial pulsátil utilizando o software LabChart for Windows (ADInstruments Pty Ltd, Austrália). Os protocolos experimentais foram conduzidos em animais anestesiados. Após as medições cardiovasculares, os ratos foram decapitados e o ventrículo esquerdo foi perfundido com solução salina para remover o sangue dos tecidos. O cérebro, os corações, os rins e o bulbo ventrolateral foram dissecados, e todas as amostras foram congeladas em nitrogênio líquido e estocadas a -80°C .

As defesas antioxidantes e os biomarcadores de estresse oxidativo

A atividade da superóxido dismutase (SOD) foi avaliada através da capacidade da enzima em inibir a auto-oxidação do pirogalol (absorbância de 570 nm).²⁰ A atividade da catalase foi determinada através da velocidade com que o H_2O_2 foi reduzido (absorbância of 240 nm).²¹ Os métodos de determinação de proteína carbonilada (absorbância de 370 nm) foram baseados em publicações anteriores.^{22,23} A peroxidação lipídica foi avaliada usando o método de ensaio de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) (absorbância de 535 nm).²⁴ A proteína total foi quantificada usando o método Bradford.²⁵

Análise estatística

Os dados foram expressos como média $\pm$ DP ou mediana (valor mínimo-valor máximo). A normalidade foi testada por One-wat ANOVA seguida pelo pós-teste de Newman-Keuls. Os dados foram então analisados por ANOVA de 1 via seguida pelo teste post hoc Newman-Keuls ou teste Kruskal-Wallis, seguido pelo pós-teste de Dunn. A análise estatística foi realizada no GraphPad Prism. A significância foi estabelecida em $p < 0,05$.

Resultados

Os efeitos do enriquecimento ambiental sobre a pressão arterial média

Para avaliar se o enriquecimento ambiental reduz a pressão arterial nos ratos hipertensos, nós comparamos a PAM entre os quatro grupos experimentais. O grupo 2R1C-CP exibiu uma PAM significativamente maior 147,0 (122,0; 187,0) mmHg, $p < 0,05$, em comparação aos grupos Sham-CP 101,0 (94,0; 109,0) mmHg e Sham-AE 106,0 (90,8; 117,8) mmHg. A frequência cardíaca não foi significativamente diferente entre os quatro grupos (Figura 2).

Os efeitos do enriquecimento ambiental sobre marcadores de estresse oxidativo no bulbo ventrolateral

A atividade da superóxido dismutase no bulbo ventrolateral foi maior para o grupo 2R1C-AE em relação ao 2R1C-CP. Adicionalmente, a atividade da catalase foi maior no grupo 2R1C-AE do que em todos os outros grupos. Foi observado um aumento no valor de TBARS no grupo 2R1C-CP quando comparado com os grupos Sham, mas houve redução da atividade no grupo 2R1C-AE quando comparado com o 2R1C-CP (Tabela 1).

Os efeitos do enriquecimento ambiental sobre marcadores de estresse oxidativo no ventrículo esquerdo

De modo geral, a concentração de TBARS foi maior tanto nos grupos de hipertensos quanto nos grupos Sham. A atividade da catalase foi menor no grupo 2R1C-CP em relação ao Sham-AE. A proteína carbonilada e a SOD foram semelhantes entre todos os grupos experimentais (Tabela 2).

Artigo Original

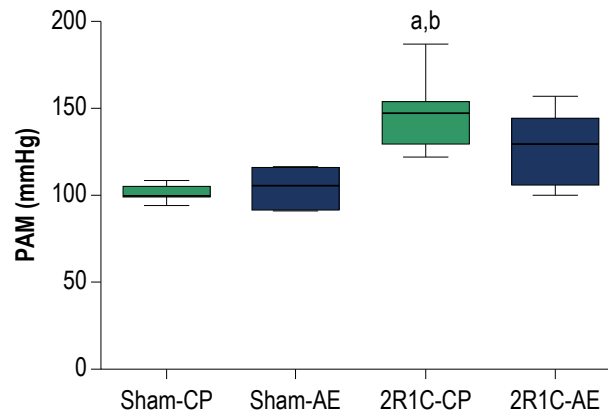


Figura 2 – Níveis basais da pressão arterial média (PAM, mmHg) nos ratos hipertensos (2R1C) e normotensos (Sham) submetidos ao enriquecimento ambiental (AE) e condições padrão (CP). Medidas diretas de PAM foram obtidas nas 4 semanas após a cirurgia 2R1C. As letras (por cima das barras) indicam diferenças significativas. (a) A diferença em relação ao grupo Sham-CP; (b) Diferença em relação ao grupo Sham-AE analisada através do teste Kruskal-Wallis, seguido pelo pós-teste de Dunn ($p < 0,05$) ($n = 7$ em cada grupo). Os dados foram expressos como mediana (valor mínimo-valor máximo).

Tabela 1 – Efeitos do enriquecimento ambiental ou condições padrão sobre a atividade de enzimas antioxidantes e biomarcadores de dano oxidativo no bulbo ventrolateral.

	SOD (U/mg ptn)	Catalase (U/mg ptn)	Proteína carbonilada (nmol/mg ptn)	TBARS (nmol/mg ptn)
Sham-CP ($n = 7$)	$32,9 \pm 7,1$	$0,3 \pm 0,04$	$22,1 \pm 12,1$	$0,29 \pm 0,12$
Sham-AE ($n = 13$)	$41,8 \pm 11$	$0,4 \pm 0,2$	$28,6 \pm 11,9$	$0,36 \pm 0,1$
2R1C-CP ($n = 12$)	$24,1 \pm 9,8$	$0,3 \pm 0,1$	$44,6 \pm 15,1$	$0,53 \pm 0,22^{a,b}$
2R1C-AE ($n = 8$)	$49,1 \pm 7,9^c$	$0,8 \pm 0,4^{a,b,c}$	$57,1 \pm 12,5^{a,b}$	$0,39 \pm 0,06^c$

(a) representa uma diferença significativa entre os grupos quando comparados com o grupo Sham-CP; (b) representa uma diferença significativa entre os grupos quando comparados com o grupo Sham-AE; (c) representa uma diferença significativa entre os grupos quando comparados com o grupo 2R1C-CP. Análise feita com ANOVA de 1 via, seguida pelo pós-teste de Newman Keuls ($p < 0,05$). Os dados foram expressos como média $\pm$ DP ($n = 7-13$ em cada grupo). Sham-CP: grupo de normotensos expostos a condições padrão; Sham-AE: grupo de normotensos expostos ao enriquecimento ambiental; 2R1C-CP: grupo de hipertensos expostos a condições padrão; 2R1C-AE: grupo de hipertensos expostos ao enriquecimento ambiental. SOD: superóxido dismutase; TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico.

Tabela 2 – Efeitos do enriquecimento ambiental ou condições padrão sobre a atividade de enzimas antioxidantes e biomarcadores de dano oxidativo no ventrículo esquerdo.

	SOD (U/mg ptn)	Catalase (U/mg ptn)	Proteína carbonilada (nmol/mg ptn)	TBARS (nmol/mg ptn)
Sham-CP ($n = 7$)	$12,0 \pm 2,9$	$0,3 \pm 0,1$	$30,1 \pm 18,1$	$0,3 \pm 0,17$
Sham-AE ($n = 13$)	$12,6 \pm 3,8$	$0,4 \pm 0,14$	$30,1 \pm 10,7$	$0,2 \pm 0,14$
2R1C-CP ($n = 12$)	$9,9 \pm 1,4$	$0,2 \pm 0,09^b$	$37,2 \pm 12,8$	$0,8 \pm 0,07^{a,b}$
2R1C-AE ($n = 8$)	$12,1 \pm 4,2$	$0,3 \pm 0,11$	$48,2 \pm 19$	$1,1 \pm 0,2^{a,b}$

(a) representa uma diferença significativa entre os grupos quando comparados com o grupo Sham-CP; (b) representa uma diferença significativa entre os grupos quando comparados com o grupo Sham-AE. Análise feita com ANOVA de 1 via, seguida pelo pós-teste de Newman Keuls ($p < 0,05$). Os dados foram expressos como média $\pm$ DP ($n = 7-13$ em cada grupo). Sham-CP: grupo de normotensos expostos a condições padrão; Sham-AE: grupo de normotensos expostos ao enriquecimento ambiental; 2R1C-CP: grupo de hipertensos expostos a condições padrão; 2R1C-AE: grupo de hipertensos expostos ao enriquecimento ambiental. SOD: superóxido dismutase; TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico.

Os efeitos do enriquecimento ambiental sobre marcadores de estresse oxidativo no rim direito

Foi observado um aumento da atividade da SOD nos grupos em ambientes enriquecidos (2R1C-AE, Sham-AE) em comparação aos grupos padrão (2R1C-CP, Sham-CP). Foram observadas maior concentração de proteína carbonilada e menor concentração de TBARS no grupo 2R1C-AE, quando comparado com o 2R1C-CP (Tabela 3).

Os efeitos do enriquecimento ambiental sobre marcadores de estresse oxidativo no rim esquerdo

Além disso, a atividade da SOD foi maior no grupo 2R1C-AE em relação aos animais 2R1C-CP. A atividade da catalase foi menor nos grupos de hipertensos (2R1C-CP e 2R1C-AE) do que nos grupos Sham (Sham-CP e Sham-AE). Não foram observadas diferenças significativas em relação à atividade da proteína carbonilada e à concentração de TBARS entre os grupos experimentais (Tabela 4).

Tabela 3 – Efeitos do enriquecimento ambiental ou condições padrão sobre a atividade de enzimas antioxidantes e biomarcadores de dano oxidativo no rim direito.

	SOD (U/mg ptn)	Catalase (U/mg ptn)	Proteína carbonilada (nmol/mg ptn)	TBARS (nM/mg ptn)
Sham-CP (n=7)	8,1 ± 2,5	1,8 ± 0,7	5,6 ± 2,1	0,3 ± 0,13
Sham-AE (n=13)	12 ± 3,5 ^a	1,9 ± 0,8	4,4 ± 1,9	0,3 ± 0,09
2R1C-CP (n=12)	9,1 ± 2,3	1,5 ± 0,34	3,1 ± 2	0,4 ± 0,18
2R1C-AE (n=8)	11,9 ± 2,3 ^c	2,4 ± 1,1	7,2 ± 2,9 ^c	0,1 ± 0,07 ^c

(a) representa uma diferença significativa entre os grupos quando comparados com o grupo Sham-CP; (c) representa uma diferença significativa entre os grupos quando comparados com o grupo 2R1C-CP. Análise feita com ANOVA de 1 via, seguida pelo pós-teste de Newman Keuls ($p < 0,05$). Os dados foram expressos como média ± DP (n = 7-13 em cada grupo). Sham-CP: grupo de normotensos expostos a condições padrão; Sham-AE: grupo de normotensos expostos ao enriquecimento ambiental; 2R1C-CP: grupo de hipertensos expostos a condições padrão; 2R1C-AE: grupo de hipertensos expostos ao enriquecimento ambiental. SOD: superóxido dismutase; TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico.

Tabela 4 – Efeitos do enriquecimento ambiental ou condições padrão sobre a atividade de enzimas antioxidantes e biomarcadores de dano oxidativo no rim esquerdo.

	SOD (U/mg ptn)	Catalase (U/mg ptn)	Proteína carbonilada (nmol/mg ptn)	TBARS (nM/mg ptn)
Sham-CP (n = 7)	14,1 ± 5,9	1,4 ± 0,5	24,9 ± 8,8	0,5 ± 0,19
Sham-AE (n = 13)	17,4 ± 8,7	1,5 ± 0,8	31,9 ± 11,9	0,4 ± 0,2
2R1C-CP (n = 12)	11,3 ± 2,2	0,1 ± 0,06 ^{a,b}	25,9 ± 9,3	0,7 ± 0,3
2R1C-AE (n = 8)	23,5 ± 6,2 ^c	0,4 ± 0,2 ^{a,b}	30,1 ± 8,1	0,4 ± 0,19

(a) representa uma diferença significativa entre os grupos quando comparados com o grupo Sham-CP; (b) representa uma diferença significativa entre os grupos quando comparados com o grupo Sham-AE; (c) representa uma diferença significativa entre os grupos quando comparados com o grupo 2R1C-CP. Análise feita com ANOVA de 1 via, seguida de pós-teste de Newman Keuls ($p < 0,05$). Os dados foram expressos como média ± DP (n = 7-13 em cada grupo). Sham-CP: grupo de normotensos expostos a condições padrão; Sham-AE: grupo de normotensos expostos ao enriquecimento ambiental; 2R1C-CP: grupo de hipertensos expostos a condições padrão; 2R1C-AE: grupo de hipertensos expostos ao enriquecimento ambiental. SOD: superóxido dismutase; TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico.

Discussão

Assim como em outros estudos, foram observadas diferenças nos valores de PAM registrados entre os ratos hipertensos mantidos em gaiolas padrão e os controles normotensos mantidos em gaiolas padrão. É importante destacar que este estudo é o primeiro a demonstrar valores semelhantes de PAM entre ratos normotensos e ratos hipertensos em ambientes enriquecidos. Este resultado provavelmente se deve ao efeito antioxidante do enriquecimento sobre o bulbo ventrolateral e os rins. O fato de maiores valores de PAM terem sido observados em ratos hipertensos (2R1C-CP) em comparação aos animais do grupo controle (Sham-CP) é consistente com dados obtidos em outros estudos.^{3,5}

O modelo experimental de hipertensão de Goldblatt tipo 2 rins 1 clipe (2R1C) é caracterizado pela hiperatividade do sistema renina-angiotensina, principalmente pela angiotensina II. A angiotensina II ativa os receptores AT₁ para aumentar a pressão arterial através de vários mecanismos (inclusive a vasoconstrição, o estresse oxidativo) e aumenta a descarga simpática neural. Além desse sistema circulatório clássico, os componentes do sistema renina-angiotensina também são encontrados no cérebro. Os receptores AT₁ da angiotensina II são abundantes no sistema nervoso autônomo e nas regiões regulatórias do cérebro, a fim de influenciar a neurotransmissão e a pressão arterial. As ações da angiotensina II no bulbo ventrolateral contribuem para a simpatoexcitação e a hipertensão nos animais, em parte, através da estimulação do estresse oxidativo.²⁶

O presente estudo mostrou que o enriquecimento conseguiu aproximar a PAM dos ratos 2R1C-AE e a PAM dos ratos sham. Além disso, o enriquecimento recuperou os componentes das EROs no bulbo ventrolateral, rim e ventrículo esquerdo. Estudos anteriores mostraram uma hiperatividade da Ang II, tanto na RVLM^{27,28} quanto no CVLM^{9,29} do bulbo ventrolateral dos ratos 2R1C. Além disso, a Ang II tem sido correlacionada com as EROs nessas áreas do cérebro.³⁰ Por outro lado, a Ang II é um potente indutor da produção de EROs no ventrículo e no rim.^{31,32}

Os compostos antioxidantes são essenciais para a proteção dos sistemas cardiovascular e nervoso. Aqui, foi observada maior atividade da SOD e da catalase no bulbo ventrolateral dos ratos 2R1C-AE em relação aos ratos 2R1C-CP. Dessa forma, o enriquecimento ambiental parece ter um efeito protetor contra o estresse oxidativo através do aumento das defesas antioxidantes, reduzindo assim a PAM nos ratos hipertensos. O estudo mostrou que o aumento das defesas antioxidantes no bulbo ventrolateral diminui a PAM dos ratos hipertensos.⁶ Do mesmo modo, pesquisas anteriores mostraram que ratos espontaneamente hipertensos tiveram uma diminuição da atividade da SOD no RVLM, mas a PAM e a atividade nervosa simpática também diminuíram quando a SOD foi superexpressada.³³

A concentração de proteína carbonilada foi maior no bulbo ventrolateral dos ratos 2R1C-AE em relação aos grupos controle (Sham-CP e Sham-AE). Esse resultado surpreendente sugere que o enriquecimento ambiental ou foi

deletério para os ratos hipertensos, ou o bulbo ventrolateral é simplesmente menos capaz de lidar com a oxidação proteica, ainda que sob condições favoráveis. Do mesmo modo, um estudo anterior mostrou que o enriquecimento ambiental não reduz a oxidação proteica no córtex de ratos machos normotensos.¹⁶ Contudo, nós também demonstramos que o enriquecimento diminuiu a concentração de TBARS no bulbo ventrolateral dos ratos 2R1C, indicando que antioxidantes endógenos foram satisfatoriamente ativados para neutralizar a peroxidação lipídica. Esses resultados corroboram pesquisas anteriores em ratos normotensos.¹⁶ O estresse oxidativo no bulbo ventrolateral aumenta a atividade nervosa simpática, sugerindo que essa região do cérebro é importante para modular a elevação causada pelas EROs.²⁸

De modo geral, o enriquecimento ambiental parece exercer um efeito neuroprotetor através da melhora do estresse oxidativo, mas o mecanismo de neuroproteção ainda não foi estabelecido. O estresse oxidativo está envolvido na patogênese das doenças neurológicas agudas e crônicas. Isso ocorre porque o tecido nervoso é especialmente sensível ao estresse oxidativo, devido à grande quantidade de fontes de EROs.¹ Acredita-se que a síntese dos fatores tróficos desempenhem um papel na mediação dos efeitos neuroprotetores do enriquecimento. Constatou-se que o enriquecimento ambiental causa o aumento fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em células gliais, estriado e substância negra.³⁴ Desse modo, nós sugerimos que o enriquecimento ambiental não é relevante apenas para o envelhecimento do cérebro, demência e doenças neurodegenerativas, mas também para outros distúrbios neurológicos e doenças cardiovasculares.

O estresse oxidativo no coração é um agente causal importante de hipertensão, ativando a sinalização intracelular que induz à disfunção cardíaca através da apoptose ou do crescimento celular excessivo.^{10,35} Nós observamos níveis maiores de TBARS no ventrículo esquerdo e menor atividade da catalase nos ratos 2R1C-CT do que nos ratos Sham (CP e AE). Em consonância com nossos resultados, os ratos sedentários 2R1C mostraram níveis mais altos de TBARS no ventrículo esquerdo. Em geral, espera-se que a hipertensão renovascular aumente o peso relativo do coração, diâmetro de cardiomiócitos, contagem de células inflamatórias do miocárdio, e a deposição de colágeno no ventrículo esquerdo.⁵

O enriquecimento não pareceu alterar a PAM, TBARS, e as defesas antioxidantes gerais no ventrículo esquerdo dos ratos hipertensos.^{36,37} Levantamos a hipótese de que o enriquecimento ambiental deveria incluir atividade física (p.e. rodas para correr) para que os efeitos antioxidantes possam ser observados no coração de ratos hipertensos. Vários estudos que examinaram a hipertensão e as doenças cardiovasculares demonstraram que a atividade física confere efeitos antioxidantes ao coração.^{5,38,39}

Nós também observamos o aumento da atividade da SOD nos rins dos ratos hipertensos em ambientes enriquecidos e dos ratos normotensos. Além disso, a atividade da catalase no rim esquerdo diminuiu nos ratos hipertensos (2R1C-CP e 2R1C-AE) em relação ao grupo controle, provavelmente por se tratar do rim clipado. Esses dados sugerem que o estresse oxidativo aumentou nos rins de animais hipertensos.⁵

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona causa o aumento da produção de EROs no rim através de muitas rotas, incluindo o aumento na atividade da NADPH oxidase, disfunção mitocondrial, diminuição da disponibilidade de NO, e redução das enzimas atioxidantes. Assim, a alta produção de EROs em resposta à ANG II está implicada no desenvolvimento da hipertensão entre os vários modelos animais, incluindo os ratos 2R1C.^{40,41}

A atividade da catalase e da superóxido dismutase (SOD) diminui no córtex dos rins clipado e não clipado de porcos 2R1C. De modo semelhante, o PGF2-alfa-8-isoprostano e a excreção de malondialdeído aumentam nos rins dos ratos 2R1C.^{40,42} O aumento da produção de EROs, induzido por infusão de angiotensina II nos rins, pode desencadear a hipertensão. A atividade da SOD protege o rim contra o estresse através da diminuição da expressão renal de p22phox, ativação da NADPH oxidase.⁴³ Além disso, a superexpressão de SOD no rim minimiza o estresse oxidativo e a hipertensão. A transferência de genes adenovirais da SOD3 humana em ratos espontaneamente hipertensos aumentou a expressão de SOD3 nos rins e vasos sanguíneos, reduzindo, assim, o O₂^{•-} vascular, ao mesmo tempo que melhorou a função endotelial e a reatividade vascular.⁴⁴

As modificações nos modelos de gaiola-padrão, visando a criação de ambientes que favoreçam a atividade motora, a atividade visual, a exploração e as interações sociais, vêm sendo associadas a mudanças comportamentais significativas e melhora na saúde e bem-estar gerais.⁴⁵ A saúde e o bem-estar gerais estão associados a níveis mais baixos de cortisol e pressão arterial; entretanto, poucos estudos demonstraram seu efeito sobre o sistema redox nos animais hipertensos.⁴⁶

Conclusão

Os efeitos fisiológicos do enriquecimento ambiental são muitos, mas a melhora no bem-estar e nas propriedades cognitivas dos animais parece ser um benefício evidente.^{15,47} Nosso estudo apresenta limitações, uma vez que o ambiente laboratorial impõe várias restrições físicas e operacionais sobre os métodos e a dimensão do enriquecimento oferecido para os ratos incluídos na pesquisa. Essas limitações estimulam nossa capacidade de usar métodos diferentes para favorecer ao máximo o enriquecimento ambiental. Apesar das limitações como um todo, nossos resultados indicam que o enriquecimento ambiental conferiu efeitos antioxidantes ao bulbo ventrolateral e aos rins, e provavelmente contribuiu para a reduzir a PAM e minimizar o dano oxidativo nos ratos com hipertensão renovascular. Nós sugerimos que o enriquecimento ambiental pode ter aproximado a PAM dos ratos 2R1C-AE e dos ratos SHAM através da redução dos níveis de estresse oxidativo no bulbo ventrolateral, rins e coração, provavelmente por ter reduzido os níveis de Ang II naqueles tecidos. No entanto, o efeito do enriquecimento ambiental sobre o sistema renina-angiotensina ainda não é conhecido. Não encontramos estudos que mostrassem a relação entre o ambiente enriquecido e o sistema renina-angiotensina nos ratos hipertensos. Certamente, novos estudos são necessários para esclarecer essa questão.

Agradecimentos

Frank Silva Bezerra gostaria de agradecer à CAPES, pela bolsa de pós-doutorado recebida (CAPES-PVEX- Processo no 88881.172437/2018-01), na Divisão de Pesquisa Interdepartamental de Medicina Intensiva, Hospital Saint Michael, Universidade de Toronto, Toronto, ON, Canadá.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Sousa LE; Obtenção de dados: Del Favero IF, Souza ABF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bezerra FS, Souza ABF, Alzamora AC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Ouro Preto sob o número de protocolo 2016/24.

Referências

1. Pouvreau C, Dayre A, Butkowski EG, de Jong B, Jelinek HF. Inflammation and oxidative stress markers in diabetes and hypertension. *J Inflamm Res*. 2018 Feb 19;11:61-8.
2. Pinho RA, Araujo MC, Ghisi GL, Benetti M. [Coronary heart disease, physical exercise and oxidative stress]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(4):549-55.
3. Sousa LE, Magalhaes WG, Bezerra FS, Santos RA, Campagnole-Santos MJ, Isoldi MC, et al. Exercise training restores oxidative stress and nitric oxide synthases in the rostral ventrolateral medulla of renovascular hypertensive rats. *Free Radic Res*. 2015;49(11):1335-43.
4. Chan SH, Chan JY. Brain stem NOS and ROS in neural mechanisms of hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(1):146-63.
5. Maia RC, Sousa LE, Santos RA, Silva ME, Lima WG, Campagnole-Santos MJ, et al. Time-course effects of aerobic exercise training on cardiovascular and renal parameters in 2K1C renovascular hypertensive rats. *Braz J Med Biol Res*. 2015;48(11):1010-22.
6. de Castro UG, de Sousa GG, Machado RoP, Isoldi MC, Silva ME, Nadu AP, et al. Nitric oxide at the CVLM is involved in the attenuation of the reflex bradycardia in renovascular hypertensive rats. *Nitric Oxide*. 2012;26(2):118-25.
7. Dampney RA. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physiol Rev*. 1994;74(2):323-64.
8. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(5):335-46.
9. Ghali MGZ. The brainstem network controlling blood pressure: an important role for pressor sites in the caudal medulla and cervical spinal cord. *J Hypertens*. 2017;35(10):1938-47.
10. Majzunova M, Dovinova I, Barancik M, Chan JY. Redox signaling in pathophysiology of hypertension. *J Biomed Sci*. 2013 Sept 18;20:69.
11. Buscemi S, Sprini D, Grosso G, Galvano F, Nicolucci A, Lucisano G, et al. Impact of lifestyle on metabolic syndrome in apparently healthy people. *Eat Weight Disord*. 2014.
12. Bouzid MA, Filaire E, McCall A, Fabre C. Radical Oxygen Species, Exercise and Aging: An Update. *Sports Med*. 2015.
13. Masson GS, Costa TS, Yshii L, Fernandes DC, Soares PP, Laurindo FR, et al. Time-dependent effects of training on cardiovascular control in spontaneously hypertensive rats: role for brain oxidative stress and inflammation and baroreflex sensitivity. *PLoS One*. 2014;9(5):e94927.
14. Ohline SM, Abraham WC. Environmental enrichment effects on synaptic and cellular physiology of hippocampal neurons. *Neuropharmacology*. 2018;145(Pt A): 3-12.
15. Marmol F, Sanchez J, Torres MN, Chamizo VD. Environmental enrichment in the absence of wheel running produces beneficial behavioural and anti-oxidative effects in rats. *Behav Processes*. 2017 Nov;144:66-71.
16. Marmol F, Rodriguez CA, Sanchez J, Chamizo VD. Anti-oxidative effects produced by environmental enrichment in the hippocampus and cerebral cortex of male and female rats. *Brain Res*. 2015 Jul 10;1613:120-9.
17. Diamond MC, Rosenzweig MR, Bennett EL, Lindner B, Lyon L. Effects of environmental enrichment and impoverishment on rat cerebral cortex. *J Neurobiol*. 1972;3(1):47-64.
18. Leal-Galicia P, Castañeda-Bueno M, Quiroz-Baez R, Arias C. Long-term exposure to environmental enrichment since youth prevents recognition memory decline and increases synaptic plasticity markers in aging. *Neurobiol Learn Mem*. 2008;90(3):511-8.
19. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on Experimental Hypertension : I. The Production of Persistent Elevation of Systolic Blood Pressure by Means of Renal Ischemia. *J Exp Med*. 1934;59(3):347-79.
20. Marklund S, Marklund G. Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *Eur J Biochem*. 1974;47(3):469-74.
21. Abei H. Catalase in vitro. *METHODS IN ENZYMOLOGY*. 1984;105.
22. Chirico MTT, Bezerra FS, Guedes MR, Souza AB, Silva FC, Campos G, et al. Tobacco-Free Cigarette Smoke Exposure Induces Anxiety and Panic-Related Behaviours in Male Wistar Rats. *Sci Rep*. 2018;8(1):4943.
23. Reznick A, Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl. *Method Enzymol*. 1994;233:357-63.
24. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 1978;52:302-10.
25. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*. 1976;72:248-54.
26. Miller AJ, Arnold AC. The renin-angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications. *Clin Auton Res*. 2019;29(2):231-43.

27. Govender MM, Nadar A. A subpressor dose of angiotensin II elevates blood pressure in a normotensive rat model by oxidative stress. *Physiol Res*. 2015;64(2):153-9.
28. Kishi T, Hirooka Y. Oxidative stress in the brain causes hypertension via sympathoexcitation. *Front Physiol*. 2012;3:335.
29. Rodrigues MC, Campagnole-Santos MJ, Machado RP, Silva ME, Rocha JL, Ferreira PM, et al. Evidence for a role of AT(2) receptors at the CVLM in the cardiovascular changes induced by low-intensity physical activity in renovascular hypertensive rats. *Peptides*. 2007;28(7):1375-82.
30. Nishi EE, Bergamaschi CT, Oliveira-Sales EB, Simon KA, Campos RR. Losartan reduces oxidative stress within the rostral ventrolateral medulla of rats with renovascular hypertension. *Am J Hypertens*. 2013;26(7):858-65.
31. Chade AR, Rodríguez-Porcel M, Herrmann J, Zhu X, Grande JP, Napoli C, et al. Antioxidant intervention blunts renal injury in experimental renovascular disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(4):958-66.
32. Hartono SP, Knudsen BE, Zubair AS, Nath KA, Textor SJ, Lerman LO, et al. Redox signaling is an early event in the pathogenesis of renovascular hypertension. *Int J Mol Sci*. 2013;14(9):18640-56.
33. Kishi T, Hirooka Y, Kimura Y, Ito K, Shimokawa H, Takeshita A. Increased reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla contribute to neural mechanisms of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Circulation*. 2004;109(19):2357-62.
34. Nithianantharajah J, Hannan AJ. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(9):697-709.
35. Rashid K, Sinha K, Sil PC. An update on oxidative stress-mediated organ pathophysiology. *Food Chem Toxicol*. 2013 Dec;62:584-600.
36. Azar TA, Sharp JL, Lawson DM. Effects of cage enrichment on heart rate, blood pressure, and activity of female Sprague-Dawley and spontaneously hypertensive rats at rest and after acute challenges. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2012;51(3):339-44.
37. Sharp J, Azar T, Lawson D. Effects of a cage enrichment program on heart rate, blood pressure, and activity of male sprague-dawley and spontaneously hypertensive rats monitored by radiotelemetry. *Contemp Top Lab Anim Sci*. 2005;44(2):32-40.
38. Purnomo Y, Piccart Y, Coenen T, Prihadi JS, Lijnen PJ. Oxidative stress and transforming growth factor- β 1-induced cardiac fibrosis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2013;13(2):165-72.
39. Bertagnolli M, Schenkel PC, Campos C, Mostarda CT, Casarini DE, Belló-Klein A, et al. Exercise training reduces sympathetic modulation on cardiovascular system and cardiac oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2008;21(11):1188-93.
40. Welch WJ, Mendonca M, Aslam S, Wilcox CS. Roles of oxidative stress and AT1 receptors in renal hemodynamics and oxygenation in the postclipped 2K,1C kidney. *Hypertension*. 2003;41(3 Pt 2):692-6.
41. Chabrashvili T, Kitiyakara C, Blau J, Karber A, Aslam S, Welch WJ, et al. Effects of ANG II type 1 and 2 receptors on oxidative stress, renal NADPH oxidase, and SOD expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;285(1):R117-24.
42. Lerman LO, Nath KA, Rodríguez-Porcel M, Krier JD, Schwartz RS, Napoli C, et al. Increased oxidative stress in experimental renovascular hypertension. *Hypertension*. 2001;37(2 Pt 2):541-6.
43. Welch WJ, Chabrashvili T, Solis G, Chen Y, Gill PS, Aslam S, et al. Role of extracellular superoxide dismutase in the mouse angiotensin slow pressor response. *Hypertension*. 2006;48(5):934-41.
44. Chu Y, Iida S, Lund DD, Weiss RM, DiBona GF, Watanabe Y, et al. Gene transfer of extracellular superoxide dismutase reduces arterial pressure in spontaneously hypertensive rats: role of heparin-binding domain. *Circ Res*. 2003;92(4):461-8.
45. Smith BL, Lyons CE, Correa FG, Benoit SC, Myers B, Solomon MB, et al. Behavioral and physiological consequences of enrichment loss in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Mar;77:37-46.
46. Ryff CD, Singer BH, Diener Love G. Positive health: connecting well-being with biology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2004;359(1449):1383-94.
47. Wolfer DP, Litvin O, Morf S, Nitsch RM, Lipp HP, Würbel H. Laboratory animal welfare: cage enrichment and mouse behaviour. *Nature*. 2004;432(7019):821-2.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Efeito do Enriquecimento Ambiental no Estresse Oxidativo de Ratos Hipertensos

Environmental Enrichment Effect on Oxidative Stress in Hypertensive Rats

Marcelo Diarcadia Mariano Cezar,¹ Aline Regina Ruiz Lima,² Luana Urbano Pagan,² Ricardo Luiz Damatto¹

Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva (FAIT),¹ Itapeva, SP – Brasil

Universidade Estadual Paulista (UNESP),² Botucatu, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: O Enriquecimento Ambiental Promove Efeito Antioxidante no Bulbo Ventrolateral e Rins de Roedores com Hipertensão Renovascular

A hipertensão arterial (HA) frequentemente se associa a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo. No Brasil, contribui direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular.¹ Nos modelos experimentais de HA, tem sido observado alterações bioquímicas e cardiovasculares.²⁻⁴

Entre os modelos experimentais mais comuns de HA em ratos, estão a hipertensão genética desenvolvido por Okamoto e Aoki⁵ com o modelo de hipertensão espontânea, hipertensão genética sal-sensível (ratos da cepa Dahl-rapp), resultado de um defeito na capacidade renal de excretar o sódio, hipertensão neurogênica, definida como um aumento permanente da pressão arterial resultante de uma alteração fundamentalmente neural (central ou periférica). A hipertensão de origem renal pode ser renopriva, produzida pela severa redução da função renal, hipertensão renovascular que é decorrente da obstrução parcial do fluxo sanguíneo para os rins, ou em alguns casos ambas as situações.⁶

Pesquisas laboratoriais com animais mostram que o enriquecimento ambiental estimula o comportamento natural da espécie, além de prevenir sinais de estresse, sofrimento e doenças, como a HA.⁷

O enriquecimento ambiental, caracterizado pela exposição a diferentes estímulos, tem a finalidade de potencializar interações sociais e desenvolver a estimulação motora e sensorial.⁶ O ambiente enriquecido pode induzir efeitos benéficos semelhantes aos que o exercício físico propicia no cérebro e no comportamento, tanto em humanos, como em animais.⁸

Diversos estudos têm observado a importância do enriquecimento ambiental nas alterações causadas pela HA.^{9,10} A sobrecarga pressórica vem acompanhada de desequilíbrio redox, que é caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e as defesas antioxidantes.¹¹

Palavras-chave

Ratos; Hipertensão; Estresse Oxidativo; Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Hipertensão Renovascular; Alteração Ambiental.

Correspondência: Marcelo Diarcadia Mariano Cezar •

Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva (FAIT) - Rodovia Francisco Alves Negrão, km 285. CEP 18412-000, Bairro Pilão D'água, Itapeva, SP – Brasil
E-mail: marcelocezar@fait.edu.br

DOI: 10.5935/abc.20190221

O estudo publicado nesta edição intitulado “O enriquecimento ambiental promove efeito antioxidante no bulbo ventrolateral e rins de roedores com hipertensão renovascular” tem por objetivo avaliar o efeito do enriquecimento ambiental sobre o estresse oxidativo no bulbo ventrolateral, coração e rins de ratos com hipertensão renovascular.¹⁰

O estudo de Sousa et al.¹⁰ apontou valores semelhantes de pressão arterial média (PAM) entre ratos normotensos e hipertensos que foram mantidos em ambientes enriquecidos. Os autores destacam que este foi o primeiro estudo que mostrou esses resultados em animais com hipertensão nessas condições.

Os animais do estudo em questão que permaneceram em ambiente enriquecido apresentaram aumento das enzimas antioxidantes, superóxido dismutase e catalase, no bulbo ventrolateral, assim como redução das TBARS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico). Nos rins, foi observado aumento da atividade do superóxido dismutase. No entanto, no rim direito constatou-se aumento da concentração de proteína carbonilada e menor concentração de TBARS nos animais hipertensos introduzidos ao ambiente enriquecido. No rim esquerdo, os animais hipertensos apresentaram redução da atividade da enzima catalase independentemente do ambiente. Corroborando com os dados do estudo, observa-se que são encontradas alterações no perfil oxidativo de ratos jovens e idosos submetidos a enriquecimento ambiental associado a adaptações de enzimas antioxidantes e redução do dano oxidativo.¹²

Lacchini et al.¹² atribuem a melhora no estresse oxidativo à atividade física voluntária desempenhada por animais que viviam em ambiente enriquecido. Nesse estudo, o ambiente enriquecido não foi capaz de promover alterações na atividade das enzimas antioxidantes e dos biomarcadores de dano oxidativo avaliados no ventrículo esquerdo. Assim, é provável que o ambiente enriquecido contendo rodas de exercício favorece a atividade necessária para que efeitos antioxidantes possam ser observados também no coração.⁷

Diante do exposto, os autores apontaram que o ambiente enriquecido promove efeitos antioxidantes no bulbo ventrolateral e nos rins, e potencial fator de redução da PAM e do dano oxidativo em ratos com hipertensão renovascular. Estudos com ambientes enriquecidos que possibilitem a atividade motora voluntária são necessários para maior compreensão da relação enriquecimento ambiental e estresse oxidativo.

Referências

1. Malachias M, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LCN, Fuchs S. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept, Epidemiology and Primary Prevention. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3):1-6.
2. Damatto RL, Martinez PF, Lima AR, Cezar MD, Campos DH, Oliveira Junior SA, et al. Heart Failure-Induced Skeletal Myopathy in Spontaneously Hypertensive Rats. *Int J Cardiol.* 2013;167(3):698-703.
3. Cezar MD, Damatto RL, Pagan LU, Lima AR, Martinez PF, Bonomo C, et al. Early Spironolactone Treatment Attenuates Heart Failure Development by Improving Myocardial Function and Reducing Fibrosis in Spontaneously Hypertensive Rats. *Cell Physiol Biochem.* 2015;36(4):1453-66.
4. Pagan LU, Cezar MDM, Damatto RL. Alterations Resulting from Exposure to Mercury in Normotensive and Hypertensive Rats. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(4):381-2.
5. Okamoto K, Aoki K. Development of a spontaneously hypertensive rats. *Jap Circ J.* 1963 Mar;27:282-93.
6. Fazan Jr R, Silva VJD, Salgado HC. Modelos de hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens.* 2001;8(1):19-29.
7. Garbin NLC, Faleiros RR, Lago LA. Enriquecimento ambiental em roedores utilizados para a experimentação animal: revisão de literatura. *Rev. Acad., Ciênc. Agrár. Ambient.* 2012;10(2):153-61.
8. Ball NJ, Mercado E 3rd, Orduña I. Enriched Environments as a Potential Treatment for Developmental Disorders: A Critical Assessment. *Front Psychol.* 2019;6(10):466.
9. Marmol F, Sanchez J, Torres MN, Chamizo VD. Environmental Enrichment in the Absence of Wheel Running Produces Beneficial Behavioural and Antioxidative Effects in Rats. *Behav Processes.* 2017;66-71.
10. Sousa LE, Del Favero IF, Bezerra FS, Souza ABF, Alzamora AC. Environmental Enrichment Promotes Antioxidant Effect in the Ventrolateral Medulla and Kidney of Renovascular Hypertensive Rats. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 113(5):905-912.
11. Altenhöfer S, Radermacher KA, Kleikers PW, Wingler K, Schmidt HH. Evolution of NADPH Oxidase Inhibitors: Selectivity and Mechanisms for Target Engagement. *Antioxid Redox Signal.* 2015;23(5):406-27.
12. Lacchini S, Barboza TE, Alves TP, Castro AL, Bello-Klein A. O Enriquecimento Ambiental Altera o Perfil Cardiometabólico e o Estresse Oxidativo de Ratos Jovens e Idosos. [Dissertação]. São Paulo:Faculdade de Medicina-Fisiopatologia Experimental;2015.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Valor do Ecocardiograma Transesofágico com Contraste no Diagnóstico da Dilatação Vascular Intrapulmonar na Esquistossomose Hepatoesplênica

Value of Contrast Transesophageal Echocardiography in the Detection of Intrapulmonary Vascular Dilatations in Hepatosplenic Schistosomiasis

Aparecida de Gouveia,¹ Claudio Henrique Fischer,¹ Jaqueline Sonoe Ota Arakaki,¹ Frederico José Mancuso,¹ Paulo Brant,¹ Valdir Ambrósio Moisés,¹ Orlando Campos Filho¹

Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina,¹ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A síndrome hepatopulmonar (SHP), presente em pacientes cirróticos, é pouco estudada na esquistossomose hepatoesplênica (EHE) e inclui a ocorrência de dilatações vasculares intrapulmonares (DVP). O ecocardiograma transesofágico com contraste (ETEc) de microbolhas é mais sensível que o ecocardiograma transtorácico com contraste (ETTc) de microbolhas na identificação de DVP na cirrose.

Objetivo: Avaliar o desempenho do ETEc comparado ao ETTc na identificação de DVP para diagnóstico de SHP em pacientes com EHE.

Métodos: Incluímos 22 pacientes com EHE submetidos a ETEc e ETTc para pesquisa de DVP, além de exames laboratoriais. Os ETEc e ETTc foram realizados empregando-se solução salina agitada, injetada em veia periférica. A visualização tardia das microbolhas em câmaras esquerdas indicava presença de DVP. Os resultados foram comparados entre os dois métodos pelos testes t de Student e qui-quadrado (significância $p < 0,05$).

Resultados: Todos os 22 pacientes realizaram ETEc sem intercorrências. Foram excluídos três pela presença de forame oval patente (FOP), e a análise final foi realizada nos outros 19. A DVP esteve presente ao ETEc em 13 pacientes (68%) e em apenas seis ao ETTc (32%, $p < 0,01$). Não houve diferenças significativas nos dados clínicos e laboratoriais entre os grupos com e sem DVP, incluindo a diferença alveoloarterial de oxigênio. O diagnóstico de SHP (presença de DVP com alterações gasométricas) ocorreu em cinco pacientes pelo ETEc e em apenas um pelo ETTc ($p = 0,09$).

Conclusão: Em pacientes com EHE, o ETEc foi seguro e superior ao ETTc na detecção de DVP não identificada ao ETTc, o que possibilitou adicionalmente excluir FOP. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(5):915-922)

Palavras-chave: Ecocardiografia, Transesofágica/métodos; Dilatação Patológica; Esquistossomose; Hipóxia; síndrome hepatopulmonar; Doença Hepática Crônica/fisiopatologia.

Abstract

Background: Hepatopulmonary syndrome (HPS), found in cirrhotic patients, has been little studied in hepatosplenic schistosomiasis (HSS) and includes the occurrence of intrapulmonary vascular dilatations (IPVD). Contrast transesophageal echocardiography (cTEE) with microbubbles is more sensitive than contrast transthoracic echocardiography (cTTE) with microbubbles in the detection of IPVD in cirrhosis.

Objective: To assess the performance of the cTEE, compared with that of cTTE, in detecting IPVD for the diagnosis of HPS in patients with HSS.

Methods: cTEE and cTTE for investigation of IPVD and laboratory tests were performed in 22 patients with HSS. Agitated saline solution was injected in peripheral vein during the cTEE and cTTE procedures. Late appearance of the microbubbles in the left chambers indicated the presence of IPVD. Results of the two methods were compared by the Student's t-test and the chi-square test ($p < 0.05$).

Results: cTEE was performed in all patients without complications. Three patients were excluded due to the presence of patent foramen ovale (PFO). The presence of IPVD was confirmed in 13 (68%) of 19 patients according to the cTEE and in only six (32%, $p < 0.01$) according to the cTTE. No significant differences in clinical or laboratory data were found between the groups with and without IPVD, including the alveolar-arterial gradient. The diagnosis of HPS (presence of IPVD with changes in the arterial blood gas analysis) was made in five patients by the cTEE and in only one by the cTTE ($p = 0.09$).

Conclusion: In HSS patients, cTEE was safe and superior to cTTE in detecting IPVD and allowed the exclusion of PFO. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(5):915-922)

Keywords: Echocardiography, Transesophageal/methods; Dilatation, Pathologic; Schistosomiasis; Hypoxia; Hepatopulmonary syndrome; Liver Injury, Chronic/physiopathology.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Aparecida de Gouveia •

Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina -Rua Botucatu,740. CEP 04023-062, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: cidagouveamrh@gmail.com

Artigo recebido em 03/08/2018, revisado em 18/12/2018, aceito em 13/02/2019

DOI: 10.5935/abc.20190200

Introdução

A dilatações vasculares intrapulmonares (DVP) constitui o substrato anatômico das alterações clínicas, marcadamente a hipoxemia observada em pacientes com doença hepática crônica, hipertensão portal ou *shunt* portossistêmico congênito ou adquirido, e integra a tríade da síndrome hepatopulmonar (SHP).¹⁻³ Entretanto, em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica (EHE) e hipertensão portal, mesmo com função hepática preservada, a DVP e a SHP têm sido pouco descritas.^{4,5}

A exclusão da passagem do sangue venoso pelo fígado, que ocorre na hipertensão portal em cirróticos ou na EHE, ou ainda em anastomoses cavopulmonares (cirurgia de Glenn), seria o determinante fisiopatológico para a ocorrência das DVP. O desequilíbrio entre substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras, dependentes de produção ou metabolização hepática, favorece o acúmulo de substâncias vasodilatadoras no pulmão, dentre elas o óxido nítrico, que desempenha importante papel nesse mecanismo.^{6,7} Capilares dilatados, associados a débito cardíaco aumentado, presente em disfunções hepáticas sem cardiopatia ou pneumopatia, têm como consequência um desequilíbrio na relação ventilação-perfusão, provocando hipoxemia ou aumento da diferença alveoloarterial de oxigênio ($D(A-a)O_2$).

As DVP podem ser identificadas por meio do ecocardiograma transtorácico com contraste (ETTC) de microbolhas. Embora essa técnica seja considerada o método diagnóstico padrão,⁸ tem limitações devido a janela inadequada ou falso-positivo para o diagnóstico de DVP, pela presença de *shunt* esquerda-direita através de forame oval patente (FOP).⁹ O ecocardiograma transesofágico com contraste (ETEC) de microbolhas tem possibilitado melhor definição de imagem e maior acurácia diagnóstica que o ETTC na identificação e graduação das DVP em cirróticos.¹⁰⁻¹² Adicionalmente, possibilita a identificação precisa e direta do FOP, ao verificar o aparecimento precoce das microbolhas no átrio esquerdo através do pertuito.

Embora alguns estudos tenham descrito o uso do ETTC em pacientes com EHE,⁴ não há relatos de uso do ETEc nesses indivíduos. Considerando-se o melhor desempenho diagnóstico do ETEc na detecção da DVP em cirróticos, foi proposto o presente estudo para estabelecer o papel do ETEc na identificação e quantificação das DVP na EHE e comparar com os resultados obtidos pelo ETTC.

Métodos

Pacientes

Inicialmente, 29 pacientes com diagnóstico prévio de EHE sem hipertensão pulmonar sob tratamento em hospital terciário foram avaliados com o objetivo de investigar a presença da SHP, incluindo a detecção de DVP ao ETTC. Todos tinham critérios epidemiológicos, clínicos (hepatoesplenomegalia), laboratoriais (presença de ovos de *Esquistossoma mansoni* nas fezes ou biópsia retal) e ultrassonográficos (fibrose de Symmers) para o diagnóstico de EHE. A função hepática estava relativamente preservada em todos, apenas um paciente apresentava ascite caracterizada ao exame clínico. Sete pessoas foram excluídas inicialmente: duas por esplenectomia prévia,

duas por doença pulmonar, uma por cirrose hepática, uma por trombose de veia porta e uma por imagem ecocardiográfica inadequada para avaliação. Após o ETEc, foram excluídos mais três pacientes pela presença de FOP, sendo a análise final realizada em 19 indivíduos, que constituíram o grupo de estudo com EHE (GEHE). Dezesete pacientes (89%) apresentavam varizes esofageanas à endoscopia, tratadas com escleroterapia prévia. Nenhum paciente tinha disfunção ventricular esquerda, valvopatia, doença arterial coronariana suspeita ou comprovada ou cardiopatia congênita associada. As características demográficas e clínicas do GEHE estão relacionadas na Tabela 1.

Um grupo de 19 pacientes submetidos ao ETEc para pesquisa de eventos embólicos foi selecionado para controle dos graus de contraste com microbolhas, pareado por idade e sexo com o grupo EHE. Os indivíduos do primeiro grupo não apresentavam doenças hepática, cardíaca ou pulmonar nem FOP ao ETEc.

Todos os indivíduos do GEHE e controles apresentavam ritmo sinusal estável, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal ($> 0,55$), velocidade do refluxo tricúspide (VRT) inferior a 2,8 m/s¹³ e ausência de sinais indiretos de hipertensão pulmonar. Todos os indivíduos assinaram o termo de consentimento esclarecido, e o protocolo de estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição.

Avaliação clínica

Os pacientes do GEHE foram submetidos a exames laboratoriais, que incluíram testes para avaliação da função hepática, gasometria arterial (posição sentada, repouso e em ar ambiente), ultrassonografia abdominal, endoscopia digestiva alta, radiografia de tórax e espirometria no intervalo máximo de 3 semanas em relação ao ETEc. A $D(A-a)O_2$ foi calculada por meio da fórmula:

$$D(A-a)O_2 = [FiO_2 \times (Pb - PH_2O) - PACO_2/R] - PaO_2$$

Em que FiO_2 é a fração inspirada de O_2 ; Pb é a pressão barométrica na cidade de São Paulo (690 mmHg); PH_2O representa a pressão de vapor d'água a 37°C = 47mmHg; $PACO_2$ é a pressão alveolar de CO_2 , assumida como igual à $PaCO_2$; R é a razão de troca gasosa ($V'CO_2/V'O_2$), sendo considerado o valor de 0,8. Analisou-se também a saturação de oxigênio ($SatO_2$).

O diagnóstico da SHP foi estabelecido considerando-se a $D(A-a)O_2$ maior que 15 mmHg e/ou a PaO_2 inferior a 80 mmHg,¹⁴ associada à presença de DVP caracterizada pelo exame ecocardiográfico com contraste de microbolhas.

Ecocardiograma

Todos os indivíduos do GEHE e do grupo-controle se submeteram inicialmente ao ETTC, seguido do ETEc. Foi utilizado equipamento HDI 7, Phillips Health Care, com transdutor 4 MHz para o ETTC e sonda esofágica multiplanar 3-7 MHz para o ETEc.

Inicialmente, foi feita avaliação estrutural e funcional do coração ao ETTC, de acordo com as recomendações da ASE (American Society of Echocardiography).¹⁵⁻¹⁷ A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi calculada pelo método biplanar de

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica com e sem DVP

Idade (anos)	51,8 ± 8,4	(41 a 66)
Sexo masculino/feminino	10/9	-
SC (m ²)	1,72 ± 0,14	(1,56 a 2,07)
FC (bpm)	73 ± 16	(51 a 106)
PAS (mmHg)	139 ± 20	(105 a 178)
PAD (mmHg)	83 ± 15	(60 a 113)
Hb (g/dl)	13,7 ± 2,4	(8,9 a 18,8)
Htc (%)	41,1 ± 5,3	(30,6 a 48,1)
Plaquetas (mil/mm ³)	94.843 ± 60.391	(25.000 a 281.000)
Albumina (g/dL)	4,43 ± 0,40	(3,9 a 5,3)
AST (U/L)	34,8 ± 10,1	(24 a 59)
ALT (U/L)	31,5 ± 13,5	(17 a 77)
Fosfatase alcalina (U/L)	94 ± 26	(67 a 161)
RNI	1,2 ± 0,18	(1,01 a 1,5)
PaO ₂ (mmHg)	80,2 ± 9,1	(60 a 97)
PaCO ₂ (mmHg)	36,7 ± 4,7	(28 a 45)
SatO ₂ (%)	95,8 ± 1,59	(94 a 98)
D(A-a)O ₂ (mmHg)	10,9 ± 7,5	(2,63 a 26,68)

Valores expressos, em média, ± 1 desvio padrão (intervalo de variação entre parênteses). ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; FC: frequência cardíaca; Htc: hematócrito; Hb: hemoglobina; PaO₂: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; RNI: razão normalizada internacional do tempo de protrombina; SatO₂: saturação arterial de oxigênio; SC: superfície corporal; D(A-a)O₂: diferença alveoloarterial de oxigênio.

Simpson. O cálculo da pressão arterial pulmonar foi derivado do refluxo tricúspide. Realizou-se teste com contraste por meio de injeção em veia periférica cubital de soro fisiológico agitado manualmente para obtenção de microbolhas. Na presença de DVP, as microbolhas salinas surgiam nas cavidades esquerdas 4 a 6 batimentos cardíacos após seu aparecimento no átrio direito. O surgimento precoce (até 3 batimentos) era atribuído a *shunt* intracardíaco, em geral devido a FOP, cujo diagnóstico era otimizado pela manobra de Valsalva. O efeito do contraste foi observado no corte apical com quatro câmaras e foi classificado como presente (teste de contraste positivo) ou ausente (negativo), sem graduar sua intensidade (Figura 1). Nenhum dos indivíduos do grupo-controle apresentou teste de contraste positivo ao ETEc.

Realizou-se ETEc sob sedação com midazolam e fentanil, com monitoramento contínuo da SatO₂, do ritmo cardíaco e da pressão arterial sistêmica (PAS) durante o procedimento, de acordo com as técnicas estabelecidas.¹⁸ A manobra de Valsalva foi realizada quando possível.

Varizes de esôfago não foram consideradas contraindicação absoluta ao ETEc, exceto na presença de sangramento ativo ou recente (< 15 dias). Após a injeção salina agitada, o contraste no átrio esquerdo foi graduado pelo ETEc de acordo com a classificação empregada por Vedrinne et al.,¹⁰ porém, modificada: grau 0 = nenhuma microbolha; grau I (mínimo) = microbolhas raras e puntiformes; grau II (leve) = microbolhas com sinal mais grosseiro e difuso, sem preencher completamente o átrio esquerdo; grau III (moderado) = muitas microbolhas preenchendo homogeneamente o átrio esquerdo, mas com menor intensidade que no átrio

direito; e grau IV (importante) = distribuição homogênea das microbolhas entre os dois átrios (Figura 2).

Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão, ou mediana com variações interquartis. Variáveis categóricas foram descritas como proporções. Utilizou-se o teste “t” de Student para comparar variáveis contínuas entre os grupos, além dos testes do qui-quadrado, de Pearson ou exato de Fisher, quando necessários, para comparar a frequência das variáveis categóricas. O valor de $p < 0,05$ foi utilizado como nível de significância estatística.

Resultados

Os pacientes do GEHE apresentaram dados estruturais cardíacos normais (dimensões cavitárias, espessura e massa do ventrículo esquerdo), funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo preservadas (fração de ejeção de $0,67 \pm 0,04$) e PAS pulmonar de 27 ± 3 mmHg (VRT = $2,34 \pm 0,14$ m/s) avaliados ao ETEc. Todos os pacientes do GEHE realizaram o ETEc sem quaisquer intercorrências. Não houve hipóxia, arritmias, alterações neurológicas ou sangramento digestivo decorrente do procedimento.

No grupo-controle submetido ao ETEc, o grau I do teste de contraste foi observado em 12 (65%) dos 19 indivíduos, sendo ausente nos demais. Desse modo, o grau I foi considerado resposta normal ao ETEc. Portanto, apenas graus $\geq$ II foram considerados testes positivos para DVP no GEHE ao ETEc.

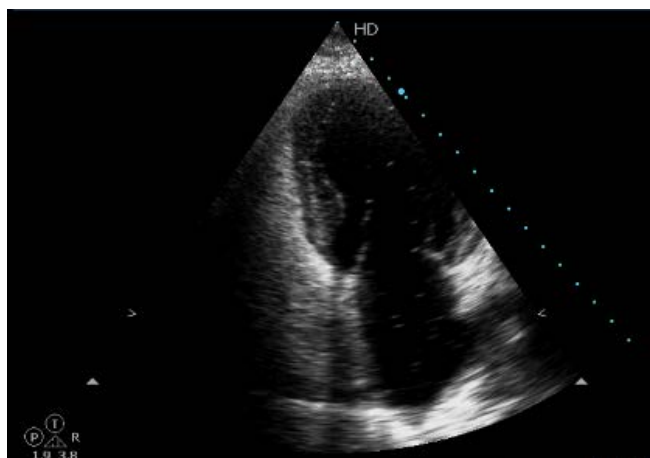


Figura 1 – Corte apical 4C ao ETTc. Opacificação das câmaras direitas após a injeção de contraste salino agitado. Observam-se algumas microbolhas nas câmaras esquerdas após quatro ciclos cardíacos (teste positivo para DVP).¹

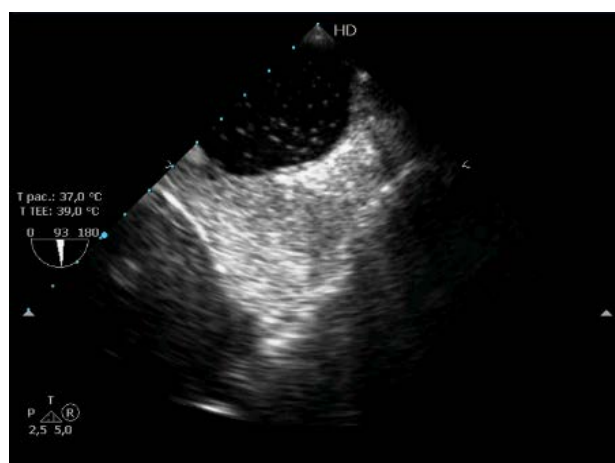


Figura 2 – Corte bicaval ao ETEc. Opacificação do átrio direito após injeção de contraste salino com presença de microbolhas pequenas e esparsas (teste de contraste de grau leve) no átrio esquerdo após quatro ciclos cardíacos.

Os resultados da comparação do diagnóstico de DVP entre o ETEc e o ETTc no GEHE estão descritos na Tabela 2. Ao ETEc, o teste positivo para DVP ocorreu em 13 (68%) dos 19 pacientes do GEHE, sendo 1 em grau III (moderado) e 12 em grau II (leve); nenhum paciente desse grupo apresentou contraste em grau importante. Ao ETTc, a presença de contraste em câmaras esquerdas no GEHE foi detectada em apenas 4 (21%; $p < 0,01$ versus ETEc) dos 19 pacientes. O teste foi negativo para DVP em 6 pacientes por ambos os métodos (ETEc e ETTc), sendo grau I de contraste ao ETEc em 5 deles, fato considerado normal.

A distribuição das diversas características clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas dos pacientes do GEHE em relação à presença ou ausência de DVP diagnosticada ao ETEc está exposta na Tabela 3. Idade, tempo de tratamento, superfície corporal (SC) e dados clínicos e laboratoriais

gerais foram equivalentes nos dois subgrupos de pacientes. Não houve diferença entre as $D(A-a)O_2$ dos grupos; porém, notou-se tendência a maiores valores da PaO_2 , com níveis significativamente maiores de $SatO_2$ e menores de $PaCO_2$ no subgrupo com DVP.

Do ponto de vista ecocardiográfico, foi observada tendência a maiores dimensões das cavidades esquerdas e dos volumes do átrio esquerdo no subgrupo com DVP, em relação ao subgrupo sem DVP. Não houve diferenças significantes das frações de ejeção do ventrículo esquerdo e dos níveis de PAS pulmonar entre os dois subgrupos.

O diagnóstico de SHP, estabelecido por critérios pautados somente no ETTc, ocorreu em um paciente (5%); por sua vez, o ETEc confirmou o achado nesse paciente e caracterizou a síndrome adicionalmente em mais quatro pacientes, totalizando cinco por esse método (26%; $p = 0,09$).

Tabela 2 – Comparação entre o ETEc e o ETTc no diagnóstico de dilatações vasculares intrapulmonares nos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica

	ETTc negativo para DVP	ETTc positivo para DVP	Total
ETE negativo para DVP	6 (32%)	0	6 (32%)
ETE positivo para DVP	9 (47%)	4 (21%)	13 (68%)
Total	15 (79%)	4 (21%)	19 (100%)

ETTc: ecocardiograma transtorácico com contraste de microbolhas; ETEc: ecocardiograma transesofágico com microbolhas; DVP: dilatações vasculares intrapulmonares.

Tabela 3 – Características clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas dos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica em função da presença ou ausência de dilatações vasculares intrapulmonares ao ETEc

	Com DVP (n = 13)	Sem DVP (n = 6)	Valor de p
Idade (anos)	50,7 ± 8,9	54,7 ± 7,8	0,19
Sexo (fem/masc)	8 F, 5 M	1 F, 5 M	0,14
Tempo tratamento (anos)	15 ± 11	12,5 ± 12	0,30
Índice SC (m ²)	1,73 ± 0,15	1,70 ± 0,13	0,34
FC (bpm)	70,8 ± 16	79,25 ± 15	0,21
PAS (mmHg)	143 ± 15	131,4 ± 28	0,16
PAD (mmHg)	85 ± 9	77,4 ± 25	0,18
AST (U/L)	34,1 ± 11	35,8 ± 9	0,38
ALT (U/L)	28,2 ± 8	38 ± 21	0,10
Fosfatase alcalina (U/L)	92 ± 27	100,3 ± 25	0,27
TAP (segundos)	1,16 ± 0,14	1,04 ± 0,15	0,09
RNI	1,25 ± 0,16	1,22 ± 0,3	0,43
Albumina (g/dl)	4,4 ± 0,46	4,5 ± 0,27	0,30
Hb (g/dl)	13,8 ± 2,4	13,7 ± 2,7	0,48
Ht (%)	40,9 ± 5,2	41,5 ± 6,8	0,42
PaO ₂ (mmHg)	82,5 ± 9,2	75,3 ± 8,9	0,06
PaCO ₂ (mmHg)	34,9 ± 3,5	40,7 ± 5,3	< 0,01
SatO ₂ (%)	96,4 ± 1,2	94,7 ± 2	0,01
D(A-a)O ₂ mmHg	11,0 ± 6,6	10,9 ± 9,84	0,49
PaCO ₂ /R mmHg	43,7 ± 4,3	50,8 ± 6,6	< 0,01
AE (mm)	36 ± 5	33 ± 3	0,12
Vol.AE indexado (ml/m ²)	24 ± 5	21 ± 3	0,12
Vol.AE (ml)	41,8 ± 9,8	35,9 ± 5,4	0,09
DDVE (mm)	48,5 ± 5,1	45,5 ± 2,9	0,10
FEVE (%)	66,4 ± 0,4	68,7 ± 0,4	0,15
PSAP (mmHg)	28,1 ± 4,3	27 ± 3,6	0,35

AE: átrio esquerdo; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; FC: frequência cardíaca; D(A-a)O₂: diferença alveoloarterial de oxigênio; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DVP: dilatações vasculares intrapulmonares; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; PaO₂: pressão parcial de oxigênio; PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico; PaCO₂/R: pressão parcial de gás carbônico/quociente respiratório; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PSAP: pressão sistólica pulmonar; RNI: razão normalizada internacional do tempo de protrombina; SatO₂: saturação de oxigênio; SC: superfície corporal; TAP: tempo de atividade da protrombina; Vol.AE: volume do átrio esquerdo.

Discussão

Este é o primeiro estudo utilizando o ETEc na identificação de DVP na EHE. Em cirróticos, estudos foram realizados para esse diagnóstico por meio do ETTc e do ETEc.^{2,8} A comparação entre esses dois métodos na identificação das DVP em

cirróticos com hipertensão portal foi realizada inicialmente por Vedrinne et al.¹⁰ Segundo os autores, o ETEc apresentou maior sensibilidade na detecção do *shunt* intrapulmonar comparado ao ETTc: por isso, é indicado em todos os pacientes com suspeita de DVP não diagnosticada pelo ETTc. Em outro

estudo semelhante, Fischer et al.¹¹ verificaram que o ETEc também permitiu graduar o aparecimento das microbolhas nas cavidades esquerdas em graus variáveis (discreto até importante), além de observarem que esses graus apresentam relação direta com as alterações gasométricas encontradas.¹¹ O emprego do ETEc nesses estudos se mostrou vantajoso, uma vez que a qualidade da imagem transtorácica pode dificultar a visualização do contraste com microbolhas, o que é contornado pela janela transesofágica.

A presença de *shunt* intracardíaco, originada de um FOP, também é mais bem diagnosticada pelo ETEc.^{9,19,20} O FOP, presente em três pacientes excluídos de nossa série após o ETEc, poderia ser o responsável pela passagem do contraste para as cavidades esquerdas ao ETtc e causar eventual superestimação da frequência de DVP. Esse fato demonstra a superioridade do método transesofágico no reconhecimento desta entidade.

O achado mais relevante de nosso estudo com pacientes com EHE e função hepática relativamente preservada foi a ocorrência de DVP subclínica, ainda sem repercussão nas trocas gasosas, detectada ao ETEc em frequência significativamente maior que a encontrada ao ETtc. Em nossos pacientes com EHE, o ETEc teve a capacidade de detectar grau discretos de alterações vasculares pulmonares, que podem corresponder a estágios iniciais da doença. A existência de DVP na EHE já havia sido descrita anteriormente em nosso meio por Ferreira et al.⁴ em igual proporção àquela observada na série estudada, porém utilizando exclusivamente o método transtorácico. Em nosso estudo, o ETEc permitiu o diagnóstico adicional de DVP em nove pacientes que não haviam sido identificados pelo ETtc, destacando o método transesofágico na caracterização indireta desta alteração vascular. Portanto, em concordância com os achados em cirróticos, o ETEc em pacientes com EHE foi mais sensível que o ETtc para o diagnóstico das DVP, demonstrando a superioridade deste método em mais um aspecto na EHE.

Em estudos com pacientes cirróticos e com hipertensão portal, foi observada DVP ao ETEc entre 51 e 75% deles, frequência esta substancialmente maior do que aquela detectada ao ETtc, que variou de 13 a 47%.^{10-12,21} Em nosso estudo, a presença de contraste tênue (grau I) ao ETEc em alguns indivíduos do grupo-controle ocorreu provavelmente devido a *shunt* pulmonar fisiológico, que possibilita a passagem de microbolhas de contraste de pequenas dimensões, capazes de ultrapassar a barreira do leito capilar pulmonar e alcançar as câmaras esquerdas. Por essa razão, foi considerado apenas o grau II ou superior como teste positivo para DVP.

Na presente série, houve uma tendência do ETEc em diagnosticar a SHP em um número maior de pacientes em comparação ao ETtc. Esses dados refletem os critérios utilizados para o diagnóstico de SHP, que podem variar com respeito às características gasométricas.¹⁴ Possivelmente resultados mais expressivos poderiam ser observados com um maior número de pacientes.

Não houve diferença estatisticamente significativa da D(A-a)O₂ entre os subgrupos com ou sem DVP, destacando o papel do ETEc para o diagnóstico em uma fase subclínica das DVP. Por outro lado, três pacientes com hipoxemia

e/ou D(A-a)O₂ aumentada apresentaram teste de microbolhas negativo pelos dois métodos ecocardiográficos. Esse resultado pode ser decorrente do tipo de contraste (solução salina), da técnica de injeção e do tamanho das microbolhas alcançado. Embora as microbolhas formadas variem de 24 a 180 μ , bolhas maiores que 60 μ , que são mais ecogênicas, podem ter dificuldade para atravessar o leito capilar mesmo dilatado, produzindo sinal mais fraco.¹² Além disso, a dissociação dos achados ecocardiográficos com contraste e os dados gasométricos em relação à DVP refletem a labilidade das trocas gasosas, uma vez que os exames não foram realizados simultaneamente, podendo ocorrer alterações temporais e dinâmicas das manifestações ecocardiográficas e gasométricas. Diferenças na PaO₂, SatO₂, PaCO₂ entre os subgrupos com e sem DVP permanecem incertas.

Estudos recentes relatam a DVP como precursora ou associada à hipertensão portopulmonar em cirróticos e esquistossomóticos,^{22,23} podendo estar ligada a diminuição da sobrevida.²² Em cirróticos, a presença de DVP piora o prognóstico da doença, contribui para a indicação mais precoce do transplante hepático e acarreta maior risco de mortalidade após transplante em pacientes com hipoxemia acentuada.^{24,25} Entretanto, não se conhece o prognóstico das DVP encontradas na EHE, presentes em pacientes sem alterações clínicas e gasométricas pulmonares. Estudos adicionais são necessários para determinar seu curso evolutivo.

Segurança

Assim como em outros estudos com pacientes cirróticos e hipertensão portal,^{11,25} o ETEc na série de pacientes com EHE estudada foi realizado sem complicações: a sonda foi introduzida sem intercorrências até o terço distal do esôfago, até mesmo ultrapassando o hiato esofágico, para se obterem os cortes transgástricos mesmo em presença de varizes sem sangramento recente, após escleroterapia.

Limitações

A amostra relativamente pequena de pacientes com EHE é uma limitação do estudo: porém, traduz o comportamento da doença no Brasil, cuja incidência vem reduzindo ao longo dos últimos anos, sobretudo em nosso hospital universitário, que se localiza fora de zona endêmica da entidade.

A baixa prevalência de SHP na amostra reduzida de pacientes limitou a demonstração da associação da DVP com o grau de hipoxemia e a elevação da D(A-a)O₂. Outra limitação foi a produção de microbolhas de tamanhos variados pela agitação manual da solução salina, impossibilitando a padronização de tamanho e a ecogenicidade, que promoveria maior uniformidade dos achados.

Implicações clínicas

Como demonstrado, ETtc negativo não exclui a presença de DVP na EHE: portanto, diante da suspeita clínica, o ETEc seria indicado para estabelecer com segurança o diagnóstico de DVP no grupo de pacientes estudado. O significado clínico ou prognóstico das alterações vasculares na EHE deverá ser estabelecido em estudos longitudinais futuros.

Conclusões

Em pacientes com EHE e função hepática relativamente preservada, o ETEc foi superior ao ETTc na identificação de DVP, sobretudo em seus estágios mais precoces. O método transesofágico foi seguro nesses pacientes, na sua maioria com escleroterapia prévia de varizes esofageanas e sem sangramento recente. Foi diagnosticado FOP, que pode ser um fator a confundir o diagnóstico de DVP ao ETTc.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Gouvea A, Campos Filho O; Obtenção de dados: Gouvea A, Arakaki JSO, Brant P; Análise e interpretação dos dados: Gouvea A, Fischer CH, Arakaki JSO, Mancuso FJ; Análise estatística: Mancuso FJ, Campos Filho O; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gouvea A, Campos Filho O, Fischer CH, Arakaki JSO, Moisés VA, Campos Filho O.

Referências

- McFaul RC, Tajik AJ, Mair DD, Danielson GK, Seward JB. Development of pulmonary arteriovenous shunt after superior vena cava-right pulmonary artery (Glenn) anastomosis. *Circulation*. 1977;55(1):212-6.
- Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology*. 1990;11(1):138-42.
- Ferreira Rde C, Domingues AL, Markman Filho B, Veras FH, Batista LJ, Albuquerque Filho ES. Hepatopulmonary syndrome in patients with Schistosoma Mansonii periportal fibrosis. *Acta Trop*. 2009;111(2):119-24.
- Queirós ASS, Brandão SCS, Domingues ALC, Macedo LG, Ourem MS, Lopes EP. Intrapulmonary vascular dilatation evaluated by 99m Tc-MAA scintigraphy and its association with portal hypertension in schistosomiasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(6):e2881.
- Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Dutto L, Polizzi S, Scappaticci E, et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology*. 1997;26(4):842-7.
- Sogni P, Moreau R, Gadano A, Lebrec D. The role of nitric oxide in the hyperdynamic circulatory syndrome associated with portal hypertension. *J Hepatol*. 1995;23(2):218-24.
- Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. 1995;109(4):1283-8.
- Siostrzonek P, Zangeneh M, Gössinger H, Lang W, Rosenmayr G, Heinz G, et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of a patent foramen ovale. *Am J Cardiol*. 1991;68(11):1247-9.
- Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, Magnin C, Motin J, Trepo C, et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest*. 1997;111(5):1236-40.
- Fischer CH, Campos O, Fernandes WB, Kondo M, Souza FL, De Andrade JL, et al. Role of contrast-enhanced transesophageal echocardiography for detection of and scoring intrapulmonary vascular dilatation. *Echocardiography*. 2010;27(10):1233-7.
- Aller R, Moya JL, Moreira V, García-Lledo A, Sanromán AL, Paino C, et al. Diagnosis and grading of intrapulmonary vascular dilatation in cirrhotic patients with contrast transesophageal echocardiography. *J Hepatol*. 1999;31(6):1044-52.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians: American Thoracic Society, Inc.: and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1573-619.
- Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P. Committee ETEP-HVDPS: pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24(5):861-80.
- Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. 1984;70(4):657-62.
- Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6(4):750-6.
- Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(7):615-21.
- Seward JB, Khandheria BK, Oh JK, Abel MD, Hughes RW Jr, Edwards WD, et al. Transesophageal echocardiography: technique, anatomic correlations, implementation, and clinical applications. *Mayo Clin Proc*. 1988;63(7):649-80.
- Lewis RR, Hussain A, Rashed KA, Cooke RA, McNabb WR, Chambers J. Patent foramen ovale in elderly stroke patients. *Int J Clin Pract*. 2001;55(9):596-8.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Aparecida de Gouvea pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo sob o número 38476. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

19. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;105(22):2625-31.
20. Pavarino PR, Corbucci HA, de Marchi CH, da Mata PF, de Godoy MF. Contrast echocardiography in the diagnosis of intrapulmonary vascular dilations in candidates for liver transplantation. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82(6):515-22.
21. Fussner LA, Iyer VN, Cartin-Ceba R, Lin G, Watt KD, Krowka MJ. Intrapulmonary vascular dilations are common in portopulmonary hypertension and may be associated with decreased survival. *Liver Transpl*. 2015;21(11):1355-64.
22. Fussner LA, Iyer VN, Cartin-Ceba R, Lin G, Watt KD, Krowka MJ. Carta ao editor: intrapulmonary vascular dilatations are common in portopulmonary hypertension and may be associated with decreased survival. *Liver Transpl*. 2015;21(11):1355-64.
23. Krowka MJ. Syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation. *Clin Chest Med*. 2005;26(4):587-97, vi.
24. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1168-75.
25. Spier BJ, Larue SJ, Teelin TC, Leff JA, Swize LR, Borkan SH, et al. Review of complications in a series of patients with known gastroesophageal varices undergoing transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(4):396-400.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Ecocardiograma Transesofágico com Contraste na Dilatação Intravascular Pulmonar na Esquistossomose Hepatoesplênica

Transesophageal Echocardiogram with Contrast in Pulmonary Intravascular Dilation in Hepatosplenic Schistosomiasis

Sandra Nívea dos Reis Saraiva Falcão^{1,2,3} 

Universidade de Fortaleza (Unifor),¹ Fortaleza, CE – Brasil

Universidade Federal do Ceará,² Fortaleza, CE – Brasil

Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes,³ Fortaleza, CE – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: “Valor do Ecocardiograma Transesofágico com Contraste no Diagnóstico da Dilatação Vascular Intrapulmonar na Esquistossomose Hepatoesplênica”

A síndrome hepatopulmonar (SHP) é definida por defeito na oxigenação arterial induzido por dilatação vascular intrapulmonar (DVIP) associada a doença hepática. O componente vascular inclui dilatação capilar difusa ou localizada e menos comumente comunicações arteriovenosas pulmonares.¹

Uma abordagem sensível para detecção precoce de alteração da oxigenação arterial é o cálculo da diferença de pressão alvéolo-arterial de oxigênio (PA-aO₂). Essa diferença pode estar elevada antes da pressão de oxigênio arterial tornar-se anormal.² Ao nível do mar, a PA-aO₂ maior ou igual a 15 mmHg, é considerada anormal (esse limite muda para 20 mmHg em indivíduos acima de 64 anos).³

Entretanto, o aumento da PA-aO₂ isoladamente não é suficiente para o diagnóstico de SHP; a presença de DVIP deve também estar presente e é definida quando o diâmetro do capilar pulmonar está na faixa de 15 a 60 microns.¹

O diagnóstico de DVIP pode ser realizado por cintilografia pulmonar com albumina macroagregada radio marcada com tecnécio 99 ou por angiografia pulmonar. Todavia, o ecocardiograma transtorácico com contraste de microbolhas (ETTc) é um método sensível, não invasivo e considerado padrão ouro.⁴

A ETTc utiliza microbolhas obtidas a partir de solução salina agitada e infundida em veia periférica. Em condições normais apenas as câmaras cardíacas direitas são preenchidas pela presença do contraste e as microbolhas são filtradas no leito capilar pulmonar, cujo diâmetro médio é cerca de 10 micrometros. Na presença de DVIP, a dilatação dos capilares promove o *shunt* e permite a passagem das microbolhas para câmaras cardíacas esquerdas cerca de 4 a 6 batimentos após seu aparecimento nas câmaras direitas, quando isso acontece consideramos o ETTc positivo para presença de DVIP.⁵

Palavras-chave

Ecocardiografia Transesofágica/métodos; Dilatação Patológica; Esquistossomose; Síndrome Hepatopulmonar; Doença Hepática Crônica/fisiopatologia.

Correspondência: Sandra Nívea dos Reis Saraiva Falcão •
Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - Medicina
Clínica - Rua Prof. Costa Mendes, 1608 4º andar. CEP 60416-200,
Fortaleza, CE – Brasil
E-mail: sn.falcao@uol.com.br

DOI: 10.5935/abc.20190234

O aparecimento de contraste em câmaras esquerdas pode ocorrer precocemente (antes de 4 batimentos), sendo nesse caso diagnosticado presença de *shunt* intracardíaco (comunicação intra atrial ou *foramen* oval patente).

A presença de microbolhas em câmaras cardíacas esquerdas pode ser graduada da seguinte forma semiquantitativa: grau 0, nenhuma bolha presente em átrio esquerdo; grau I, poucas e puntiformes bolhas presentes no átrio esquerdo; grau II, moderadas bolhas sem preencher completamente o átrio esquerdo; grau III, moderadas bolhas preenchendo completamente o átrio esquerdo, mas com menor intensidade que o átrio direito; e grau IV, distribuição homogênea de bolhas em ambos os átrios.⁵

A graduação esperada, em indivíduos normais, quanto ao contraste de microbolhas em câmaras esquerdas é grau 0, não obstante, em alguns pacientes é descrito presença de grau I de contraste, fato explicado, pelo menos parcialmente, pela presença de eventuais *shunts* pulmonares fisiológicos.⁶

O ETTc pode apresentar-se positivo em cerca de até 47% dos paciente com doença hepática (com ou sem SHP), mas apenas cerca de 32-59% destes pacientes têm hipoxemia arterial, podendo corresponder a uma forma pré-clínica ou silenciosa de SHP.⁷

Vedrinne et al.,⁵ demonstraram superioridade do ecocardiograma transesofágico com contraste (ETEc) em detectar a passagem de bolhas para câmaras esquerdas e por consequente DVIP, quando comparado com o ETTc em pacientes portadores de hepatopatia severa com indicação de transplante hepático, sendo também seguro nesses pacientes, mesmo na presença de varizes esofágicas.⁵ Apesar da vantagem para a visualização das microbolhas, o ETEc requer sedação, é mais caro e apresenta risco potencial em pacientes com varizes esofágicas (que são frequentes nos pacientes portadores de hepatopatias).¹

Embora a SHP seja frequentemente associada a cirrose, não há correlação entre a causa primária da lesão hepática e a SHP,⁸ bem como a ocorrência da síndrome já foi documentada em pacientes com hipertensão portal sem cirrose.⁹ Na esquistossomose, doença causada pela infecção pelo *Schistosoma mansoni* e endêmica na região Nordeste do Brasil, a hipertensão portal pode estar presente em 2-7% dos casos,¹⁰ secundária a fibrose periportal.

A prevalência de SHP em pacientes com cirrose hepática em lista de transplante no Brasil é cerca de 5 a 16%;¹¹ entretanto, há

poucos estudos que avaliam a presença de SHP em pacientes portadores de esquistossomose. Em trabalho publicado por Ferreira et al.,¹² os autores observaram prevalência de 6% de SHP entre pacientes com esquistossomose.

Em artigo publicado nessa edição sobre o uso do ETec no diagnóstico de DVIP,¹³ os autores demonstraram para os pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, semelhante ao observado na literatura para pacientes portadores de cirrose hepática, que o ETec apresentou incremento no diagnóstico de DVIP. O presente trabalho é pioneiro em avaliar a presença de DVIP nesse grupo de pacientes através da ETec.

Um grande desafio na realização de exame transesofágico nesses pacientes é a presença de varizes esofágicas, devido ao risco potencial de sangramento. Deve-se atentar que no trabalho citado nessa edição,¹³ todos os pacientes realizaram endoscopia digestiva e no caso de presença de varizes esofágicas, estas foram tratadas com escleroterapia antes do exame transesofágico. Apesar da segurança do ETec descrita

pelos autores, ressalta-se o cuidado na avaliação da presença ou não de varizes esofágicas e da necessidade de realização de terapia com esclerose para minimizar o risco de sangramentos.

O aumento do diagnóstico da DVIP pelo ETec traz à tona um grupo de pacientes com alteração vascular pulmonar diagnosticada pela ecocardiografia; entretanto, com perfil de oxigenação arterial preservado, podendo refletir uma fase pré-clínica da doença. Esse aspecto observado nos pacientes neste estudo com esquistossomose hepatoesplênica (EHE), também foi descrito em outros estudos com pacientes cirróticos e não cirróticos.¹ O papel prognóstico deste achado e sua implicação na evolução natural da doença é desconhecido, necessitando de maiores observações.

Dada a importância da esquistossomose em nosso meio e a escassez de publicações referentes a análise diagnóstica de SHP em pacientes com EHE, trabalhos nesse campo devem ser valorizados pelo pioneirismo e por contribuir para o melhor entendimento dessa patologia.

Referências

1. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB, ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24(5):861-80.
2. Herve P, Le Pavec J, Sztrymf B, Decante B, Savale L, Sitbon O. Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(1):141-59.
3. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut*. 2002;51(6):853-9.
4. Kim BJ, Lee SC, Park SW, Choi MS, Koh KC, Paik SW, et al. Characteristics and prevalence of intrapulmonary shunt detected by contrast echocardiography with harmonic imaging in liver transplant candidates. *Am J Cardiol*. 2004;94(4):525-8.
5. Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, Magnin C, Motin J, Trepo C, et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest*. 1997;111(5):1236-40.
6. Fischer CH, Campos O, Fernandes WB, Kondo M, Souza FL, De Andrade JL, et al. Role of contrast-enhanced transesophageal echocardiography for detection of and scoring intrapulmonary vascular dilatation. *Echocardiography*. 2010;27(10):1233-7.
7. Krowka MJ, Tajik AJ, Dickson ER, Wiesner RH, Cortese DA. Intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) in liver transplant candidates. Screening by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography. *Chest*. 1990;97(5):1165-70.
8. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest*. 1994;105(5):1528-37.
9. De BK, Sen S, Sanyal R. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertension. *Ann Intern Med*. 2000;132(11):924.
10. Coutinho AD, Domingues ALC. Esquistossomose mansoni. In: Danir R, Castro LP. *Gastroenterologia clínica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993. p. 1697-1728.
11. Lima B, Martinelli A, França AV. Hepatopulmonary syndrome: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Arq Gastroenterol*. 2004;41(4):250-8.
12. Ferreira Rde C, Domingues AL, Markman Filho B, Veras FH, Batista LJ, Albuquerque Filho ES. Hepatopulmonary syndrome in patients with *Schistosoma mansoni* periportal fibrosis. *Acta Trop*. 2009;111(2):119-24.
13. Gouveia A, Fischer CH, Anakaki JS, Mancuso FJ, Brant P, Moisés VA, et al. Valor da ecocardiografia transesofágica com contraste no diagnóstico da dilatação vascular intrapulmonar na esquistossomose hepatoesplênica. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(5):915-922.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Efeitos Bradicárdicos e Antiarrítmicos do D-Limoneno em Ratos

Bradycardic and Antiarrhythmic Effects of the D-Limonene in Rats

Gildenisson Araújo do Nascimento,¹ Diego Santos de Souza,¹ Bruno Santos Lima,¹ Carla Maria Lins de Vasconcelos,¹ Adriano Antunes de Souza Araújo,¹ Aimée Obolari Durço,¹ Lucindo José Quintans-Junior,¹ Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida,² Aldeida Pereira Oliveira,³ Valter Joviniano de Santana-Filho,¹ André Sales Barreto,¹ Márcio Roberto Viana dos Santos¹

Universidade Federal de Sergipe,¹ São Cristóvão, SE – Brasil

Universidade Federal do Vale do São Francisco,² Petrolina, PE – Brasil

Universidade Federal do Piauí,³ Teresina, PI – Brasil

Resumo

Fundamento: O D-limoneno (DL) é um monoterpeno e o principal componente do óleo essencial de frutas cítricas. Ele apresenta atividades anti-hiperglicêmicas e vasodilatadoras.

Objetivos: Este estudo avaliou os efeitos cardiovasculares e antiarrítmicos potenciais do DL em ratos.

Métodos: Os parâmetros hemodinâmicos e eletrocardiográficos (ECG) foram mensurados em ratos Wistar machos que, sob anestesia, tiveram a aorta abdominal e a veia cava inferior canuladas e receberam eletrodos implantados subcutaneamente. Na abordagem *in vitro*, o coração foi removido e perfundido utilizando a técnica de Langendorff. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

Resultados: DL, nas doses de 10, 20 e 40 mg/kg (i.v.), produziu bradicardia intensa e persistente associada à hipotensão. A bradicardia com QTc prolongado foi observada no registro *in vivo* do ECG. No modelo *in vivo* de arritmia induzida por Bay K8644, DL (10 mg / kg) houve diminuição do escore da arritmia de $15,33 \pm 3,52$ para $4,0 \pm 2,64$ u.a ($p < 0,05$, $n = 4$). Em corações perfundidos isolados, o DL (10^{-3} M) promoveu reduções significativas na frequência cardíaca (de $228,6 \pm 8,5$ ms para $196,0 \pm 9,3$ bpm; $p < 0,05$) e na pressão desenvolvida do ventrículo esquerdo (de $25,2 \pm 3,4$ para $5,9 \pm 1,8$ mmHg; $n = 5$, $p < 0,05$).

Conclusões: O DL produz bradicardia e atividade antiarrítmica no coração de ratos. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(5):925-932)

Palavras-chave: Ratos; Limoneno; Monoterpenos; Arritmias Cardíacas; Antiarrítmicos; Bradicardia; Antioxidantes.

Abstract

Background: D-limonene (DL) is a monoterpene and is the major component in the essential oil of citrus fruit. It presents antihyperglycemic and vasodilatation activities.

Objectives: This study evaluated the cardiovascular effects and potential antiarrhythmic of DL in rats.

Methods: Hemodynamic and electrocardiographic (ECG) parameters were measured in male Wistar rats, which under anesthesia had been cannulated in the abdominal aorta and lower vena cava and had electrodes subcutaneously implanted. In the *in vitro* approach, the heart was removed and perfused using the Langendorff technique. The significance level adopted was 5% ($p < 0.05$).

Results: DL, in doses of 10, 20, and 40 mg/kg (i.v.), produced intense and persistent bradycardia associated with hypotension. Bradycardia with prolonged QTc was observed in the ECG *in vivo* recording. In the *in vivo* model of arrhythmia induced by Bay K8644, DL (10 mg/kg) decreased the arrhythmia score from 15.33 ± 3.52 to 4.0 ± 2.64 u.a ($p < 0.05$, $n = 4$). In isolated perfused hearts, DL (10^{-3} M) promoted significant reductions in heart rate (from 228.6 ± 8.5 ms to 196.0 ± 9.3 bpm; $p < 0.05$) and left ventricular development pressure (from 25.2 ± 3.4 to 5.9 ± 1.8 mmHg; $n = 5$, $p < 0.05$).

Conclusions: DL produces bradycardia and antiarrhythmic activity in rat heart. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(5):925-932)

Keywords: Rats; Limonene; Monoterpenes; Arrhythmias, Cardiac ;Anti-Arrhythmia Agents; Bradycardia; Antioxidants.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Carla Maria Lins de Vasconcelos •

Universidade Federal de Sergipe - Fisiologia - Av. Marechal Rondon, s/n. CEP: 49000-100, Rosa Elze, São Cristóvão, SE – Brasil

E-mail: carlamlv@hotmail.com

Artigo recebido em 28/09/2018, revisado em 21/12/2018, aceito em 13/02/2019.

DOI: 10.5935/abc.20190173

Introdução

Apesar das pesquisas extensas realizada sobre arritmias cardíacas nas últimas décadas, apenas um pequeno número de drogas antiarrítmicas surgiu para serem adicionadas ao atual arsenal terapêutico para essa condição. Além disso, os antiarrítmicos “clássicos” apresentam sérias limitações de eficácia e segurança e apresentam vários efeitos colaterais.^{1,2}

Na busca de alternativas terapêuticas para arritmias, estudos recentes examinaram compostos químicos de ocorrência natural, com o objetivo de avaliar seus efeitos nos parâmetros cardíacos. Por exemplo, estudos com os monoterpenos pulegona e geraniol mostraram um inotropismo negativo no miocárdio de mamíferos através do bloqueio das correntes de Ca^{2+} e K^+ .³⁻⁵ Mais recentemente, Vasconcelos et al.,⁶ verificaram que o citrônolol e o nerol apresentam inotropismo negativo no átrio esquerdo de cobaias.

O D-limoneno (DL) (Figura 1), é um monoterpeneo alcoólico e o principal componente do óleo essencial extraído de espécies cítricas, como limão, lima e laranja.⁷ Estudos anteriores demonstraram que o DL possui baixa toxicidade e apresenta propriedades antioxidantes,^{8,9} vasodilatadoras,^{10,11} e anti-hipertensivas.¹²

O efeito do DL no coração ainda não foi elucidado e as investigações sobre seu mecanismo de ação podem fornecer novos insights sobre o DL e o sistema cardiovascular. O presente estudo, portanto, objetivou avaliar o potencial efeito antiarrítmico do DL utilizando abordagens *in vivo* e *ex vivo*.

Métodos

Produtos químicos

Os produtos químicos utilizados foram: d-limoneno (DL: pureza: 97%) e S-(–)-Bay K8644, ambos adquiridos de Sigma Aldrich (Chemical CO, EUA), e cetamina e xilazina (adquiridos de Sespo, São Paulo), Brasil). A solução estoque de DL foi preparada utilizando uma mistura de solução salina/Cremophor® (0,15% v/v); o S-(–)-Bay K8644 foi diluído em metanol e a solução de DL em água destilada.

As soluções estoque foram preservadas a 0 °C e diluídas com água destilada, se necessário. Os veículos (metanol ou solução salina + Cremophor®) não demonstraram nenhum efeito nas preparações de controle.

Animais

Trinta e seis ratos sadios (*Rattus norvegicus*), pesando entre 250 e 350 g, foram obtidos de colônias do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal de Sergipe, Brasil. Eles foram mantidos sob condições de temperatura padrão ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) em um ciclo claro/escuro de 12 horas (luzes acesas às 06h00) e foram alimentados com uma dieta padrão (Labina®) com água *ad libitum*.

Em cada conjunto de experimentos, os ratos foram divididos em dois grupos: controle com 4 ou 6 animais e grupo tratado com DL, com 4 ou 6 animais. Todos os protocolos experimentais foram previamente aprovados pelo Comitê de Ética e Cuidados Animais da Universidade Federal de Sergipe.

Efeitos do DL nos parâmetros hemodinâmicos *in vivo*

Os ratos foram anestesiados com cetamina e xilazina (80 mg/kg e 10 mg/kg; por via intraperitoneal, respectivamente) e cateteres de polietileno foram implantados na aorta abdominal e na veia cava inferior através da artéria e da veia femoral esquerda, respectivamente. Após a inserção e fixação por fios de algodão, os cateteres foram tunelizados subcutaneamente e exteriorizados através de uma incisão na região cervical posterior do animal.

As incisões foram fechadas e foi permitido aos animais um período de recuperação pós-operatório de 24 horas. A pressão arterial média (PAM) e a frequência cardíaca (FC) foram registradas por meio de um transdutor de pressão (Edwards LifeSciences, Irvine, CA, EUA) acoplado a um amplificador (FE221, Bridge Amp; ADInstruments, Bella Vista, NSW, Austrália).

Após o período de recuperação pós-operatório, PAM e FC foram registrados antes (valores basais) e após a administração *in bolus* de DL (1, 5, 10, 20 e 40 mg/kg, i.v.) ou veículo para obter curvas dose-resposta. A curva do DL ($n = 6$) foi comparada com a curva do veículo ($n = 6$).

Medidas eletrocardiográficas *in vivo*

Os animais de ambos os grupos, controle ($n = 4$) e tratados com DL ($n = 4$), foram heparinizados (200 I.U, i.p.), anestesiados com uma injeção i.p. de cetamina (80 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg), e a veia cava foi canulada como descrito anteriormente. Os ratos foram mantidos em decúbito dorsal com respiração espontânea e veículo ou DL foi administrado (10 mg/kg). O volume injetado através da cânula foi o mesmo para todas as concentrações (200 μL). Para registrar o sinal eletrocardiográfico, os eletrodos foram colocados sob a pele na disposição do eletrodo DII. Os parâmetros eletrocardiográficos observados foram o intervalo PR, intervalo QT, duração do complexo QRS e FC. O intervalo QT foi corrigido pela fórmula de Bazett modificada para ratos.¹³

Experimentos no coração isolado perfundido (técnica de Langendorff)

Os animais, de ambos os grupos, controle ($n = 4$) e tratados com DL ($n = 4$), foram heparinizados (200 UI, i.p.) e após 15 min o coração foi retirado e montado em um sistema de perfusão aórtica do tipo Langendorff, em um fluxo constante (10 mL/min).¹⁴ Os corações foram continuamente perfundidos com solução de Krebs-Henseleit (em mM: 120 NaCl, 5,4 KCl, 1,2 MgCl_2 , 1,25 CaCl_2 , 2 NaH_2PO_4 , 27 NaHCO_3 , 11 glicose), previamente filtrados através de uma membrana de acetato de celulose (0,45 μm). O pH foi ajustado para 7,4 e oxigenado (95% O_2 + 5% CO_2) e mantido a $37 \pm 0,1^\circ\text{C}$ (Haake F3, Berlin, Alemanha). Os sinais cardíacos do eletrocardiograma (ECG) foram capturados utilizando-se três eletrodos (Ag/AgCl/NaCl, 1 M) que foram colocados dentro da câmara próxima ao coração. Os sinais foram amplificados, digitalizados (PowerLab 4/35 ADInstruments, EUA) e armazenados em um computador. A pressão desenvolvida do ventricular esquerdo (PDVE, mmHg) e a FC (bpm) foram medidas utilizando-se um balão cheio

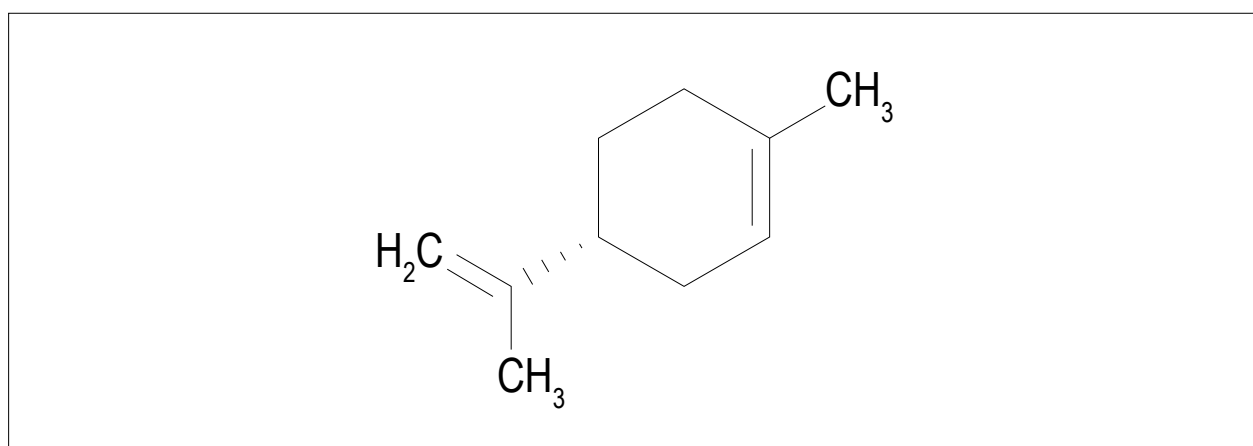


Figura 1 – Estruturas químicas do d-limoneno (DL) (FW: 136.24).

de água introduzido na cavidade do ventrículo esquerdo. Este dispositivo foi acoplado a um transdutor de pressão (FE221, Bridge Amp, ADInstruments, EUA) e um amplificador (PowerLab 4/35, ADInstruments). O sistema foi calibrado utilizando uma coluna de mercúrio. O tempo de pico (ms), que é definido como o tempo necessário para atingir o pico de contração ventricular máxima, e tempo de relaxamento, também foram analisados.

Avaliação do efeito antiarrítmico do DL

O efeito antiarrítmico de DL foi determinado no modelo animal *in vivo* utilizando (S)-(-)-Bay K8644, um agonista do canal de cálcio do tipo L (LTCC). A arritmia foi induzida pela administração de (S)-(-)-Bay K8644, (1 mg/kg, i.v.) na veia femoral de ambos os grupos, controle (n = 4) e tratamento com DL (n = 4).

DL (10 mg/kg) foi administrado 10 minutos antes do (S)-(-)-Bay K8644¹⁵. Arritmias cardíacas foram observadas por 20 minutos através da análise do registro do ECG. Para uma melhor análise, o tempo total foi dividido em 10 intervalos de 3 min para classificação da arritmia.

As arritmias foram determinadas por meio de um sistema de escore modificado previamente validado por Curtis e Walker.¹⁶ As arritmias observadas foram batimentos prematuros ventriculares (BPV), taquicardia ventricular (TV) e fibrilação ventricular (FV). BPVs < 10/período de 3 min foram registrados como 0; BPVs > 10/3 min foram registrados como 1; Episódios de TV de 1 a 5/ período de 3 min foram registrados como 2; > 5 episódios de TV/3 min e /ou qualquer número de episódios de FV e/ou 1 episódio de FV com um período de duração <40 s foi registrado como 3; 2-5 episódios de FV/3 min ou TV e FV com um total combinado com duração < período de 80 s foi registrado como 4; 5 episódios de FV ou TV e FV combinados /3 min com uma duração < 160 s foram registrados como 5; TV ou FV ou ambos/3 min com duração total combinada <300 s foram registrados como 6, e TV ou FV ou ambos/3 min com duração total combinada >300 s foram registrados como 7.

Análise estatística

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Os dados foram representados como média $\pm$ DP. Quando apropriado, utilizou-se o teste *t* de Student não-pareado ou a análise de variância (ANOVA unidirecional, bidirecional) e o teste *post hoc* de Bonferroni. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$). As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software GraphPad PrismTM 5.0.

Resultados

Em todos os ratos testados, os valores basais de FC e PAM foram de 371 ± 45 bpm e 114 ± 11 mmHg, respectivamente. A Figura 2A mostra os traçados originais do efeito do DL (1, 5, 10, 20 e 40 mg/kg, i.v.) no sinal pulsátil da pressão arterial de um rato consciente. Nestes animais, o DL, nas doses de 1 e 5 mg/kg, produziu hipotensão transitória e não significativa sem alterar a FC (Figura 2B - gráfico à esquerda). Por outro lado, o DL, nas doses de 10, 20 e 40 mg/kg, produziu bradicardia intensa e persistente ($-33,0 \pm 21$; $-57,0 \pm 19$ e $-53,0 \pm 30\%$; $n = 6$; $p < 0,05$, respectivamente) (Figura 2B - gráfico à direita) que persistiu por 19 ± 12 min após a administração. Esta bradicardia foi associada à hipotensão apenas nas doses de 20 e 40 mg/kg ($-53,0 \pm 6$ e $-28,0 \pm 18\%$; $n = 6$, $p < 0,05$, respectivamente).

A figura 3A mostra os traçados representativos do ECG para o veículo (parte superior) e 10 min depois da administração i.v. de 10 mg/kg de DL (parte inferior). Como pode ser visto, o DL diminuiu significativamente a FC ($p < 0,05$) e aumentou o QTc (Figuras 3B e E). Entretanto, o DL não alterou a duração do iPR e do complexo QRS (Figuras 3C e D).

No experimento com a técnica de Langendorff, o DL (10-3 M) causou uma redução significativa na PDVE comparado ao controle (Figura 4A). Os dados médios mostraram que a PDVE diminuiu de $25,2 \pm 11,4$ mmHg para $5,9 \pm 6,1$ mmHg ($n = 5$, $p < 0,05$, Fig. 4B). O DL também promoveu redução da FC de $228,6 \pm 19,1$ para

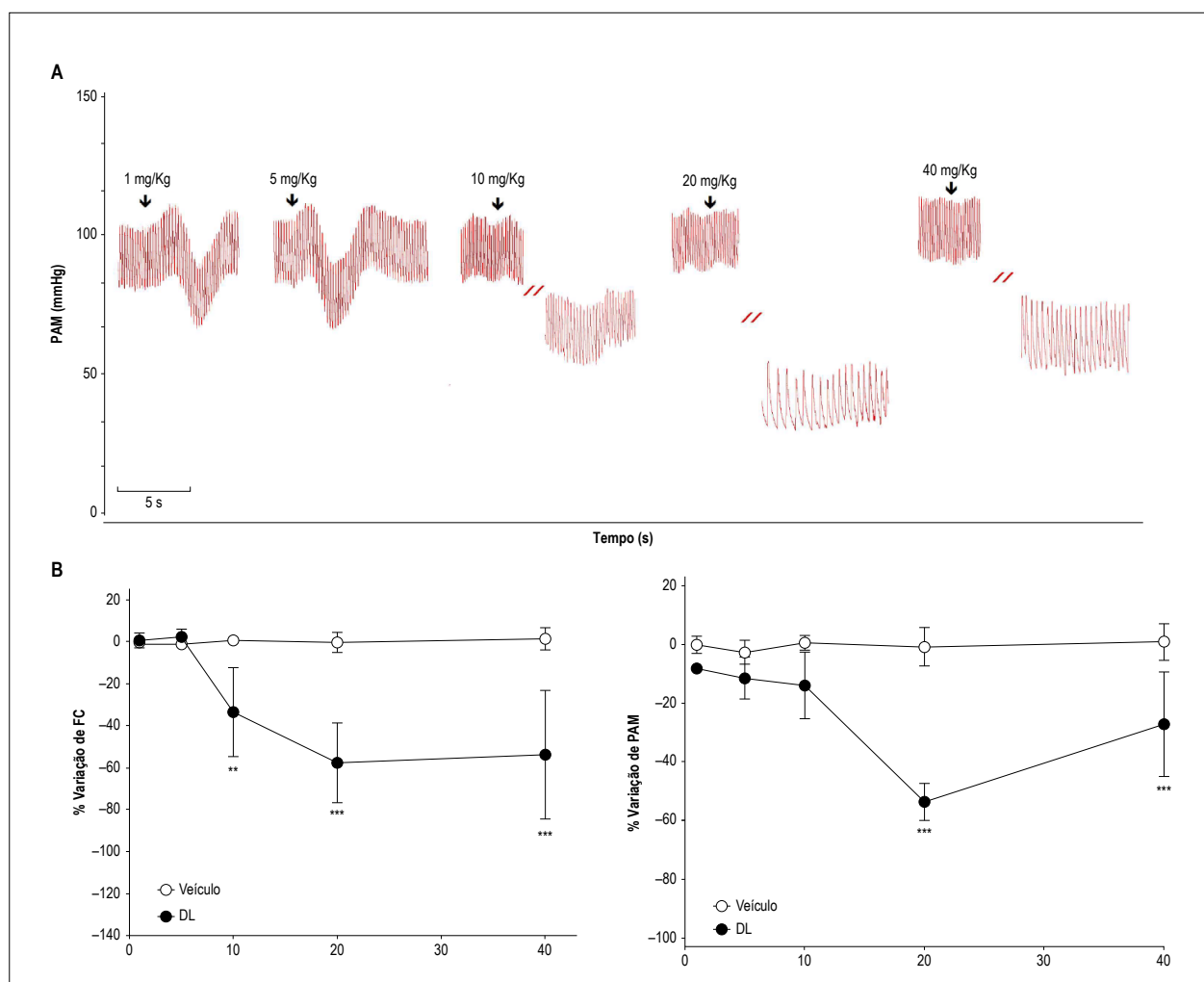


Figura 2 – Efeito do DL (1, 5, 10, 20 e 40 mg/kg, i.v.) na frequência cardíaca (FC) e pressão arterial média (PAM) em ratos conscientes. A) Traçados originais mostrando o efeito do DL (1, 5, 10, 20 e 40 mg/Kg, i.v., aleatoriamente) na frequência cardíaca (FC) e pressão arterial média (PAM) de um rato saudável e consciente. As setas indicam o momento da administração. B) Gráfico de linhas do efeito DL na FC e PAM. Os valores são expressos em média $\pm$ DP de seis experimentos. Os dados foram analisados através de ANOVA bidirecional com medidas repetidas, seguido por pós-teste de Bonferroni. ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ vs. veículo.

196,0 $\pm$ 20,8 bpm ($n = 4$, $p < 0,05$, Figura 4C). Em relação ao curso temporal das fases de contração e relaxamento, nossos resultados mostraram que o DL não alterou o tempo até o pico da contração do ventrículo esquerdo (Figura 4D), mas aumentou o tempo de relaxamento de 129,0 $\pm$ 3,0 para 193,5 $\pm$ 37,8 ms ($n = 4$, $p < 0,05$, Figura 4E).

No modelo *in vivo* de arritmias induzidas por Bay K8644, o DL reduziu significativamente a incidência de arritmias ventriculares, tais como BPV, TV e FV, e o índice de arritmia total de 15,3 $\pm$ 6,1 a.u para 4,0 $\pm$ 4,5 a.u ($n = 4$, $p < 0,05$) (Figura 5B). Além disso, o DL foi capaz de evitar a taquicardia sinusal evocada por Bay K8644 (300,0 $\pm$ 46,1 para 93,0 $\pm$ 17,4 bpm, $n = 4$, $p < 0,05$).

Discussão

Em ratos conscientes, a administração intravenosa de DL em doses mais baixas (1 e 5 mg/kg) foi capaz de produzir

uma hipotensão não significativa, sem alterar a FC. Por outro lado, o DL em doses mais elevadas (10, 20 e 40 mg/kg) produziu bradicardia intensa e persistente, que persistiu por quase 20 min. Efeitos semelhantes foram encontrados para outros monoterpenos, tais como 1,8-cineol¹⁷ terpinen-4-ol,¹⁸ e γ (-)- α -bisabolol.¹⁹

Para entender melhor o efeito bradicárdico induzido pelo DL, investigamos quaisquer alterações no perfil eletrocardiográfico na dose de 10 mg/kg. Essa dose foi escolhida porque foi a dose mais baixa capaz de produzir bradicardia sem produzir qualquer efeito significativo na PAM (ver Figura 2B). A administração de 10 mg/kg de DL (parte inferior) diminuiu significativamente a FC e aumentou o QTc. Entretanto, o DL não alterou a duração do iPR e do complexo QRS.

Corroborando os dados observados nos experimentos hemodinâmicos, observamos no ECG que o DL também promoveu bradicardia ao aumentar o QTc. Como mostrado na literatura, os bloqueadores dos canais de cálcio podem

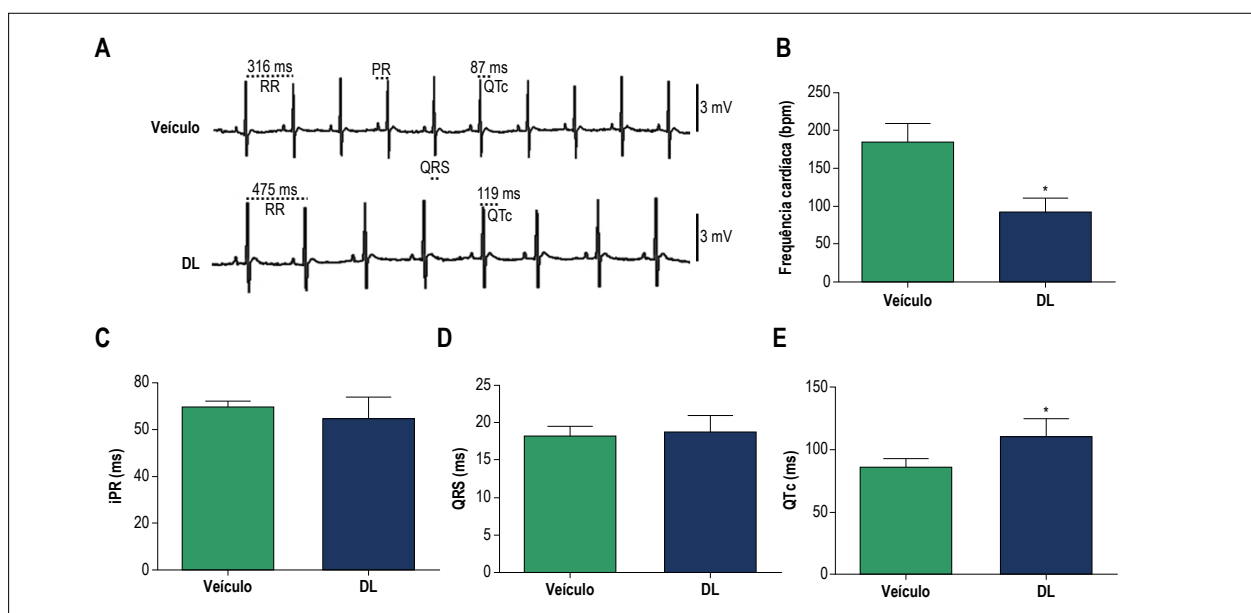


Figura 3 – Efeitos in vivo do DL (10 mg/kg) nos parâmetros eletrocardiográficos (ECG) antes (veículo) e após a perfusão do DL. Traçados originais (A) e gráfico de barras do efeito do DL na frequência cardíaca (B), intervalo PR (iPR) (C), duração do QRS (D) e intervalo QT corrigido (QTc) (E). Os dados são apresentados como média $\pm$ DP e foram analisados pelo teste t de Student não pareado. * $p < 0,05$ vs. veículo, $n = 4$.

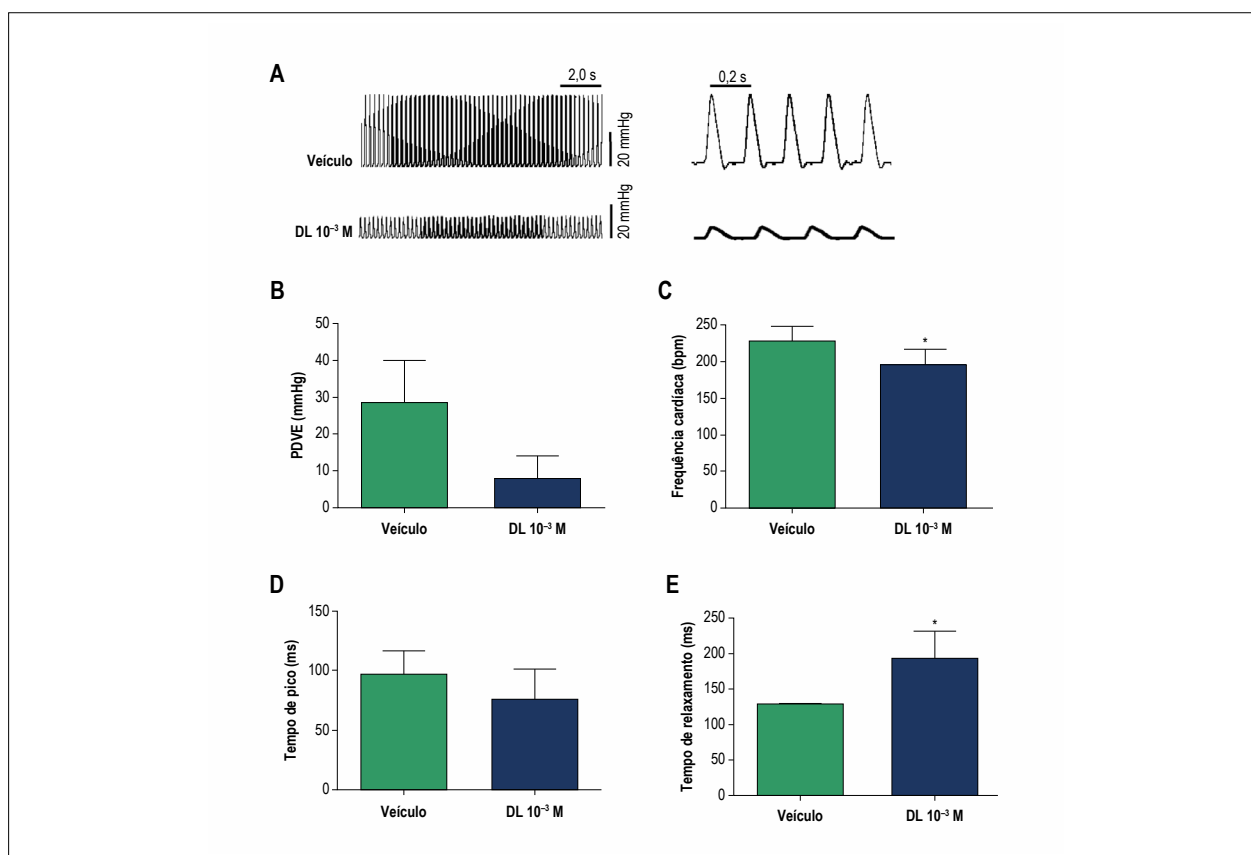


Figura 4 – Efeitos ex vivo da perfusão com DL (10^{-3} M) nos parâmetros cardíacos. A) traços representativos da pressão desenvolvida do ventrículo esquerdo (PDVE) registrados na situação de controle (painel superior) e após a perfusão de 10^{-3} M de DL (painel inferior); Gráfico de barras do efeito do DL na PDVE (B), frequência cardíaca; C), tempo de pico; D) e tempo de relaxamento E). Os dados são expressos em média $\pm$ DP e foram analisados pelo teste t de Student não pareado. * $p < 0,05$ vs. veículo, $n = 4$.

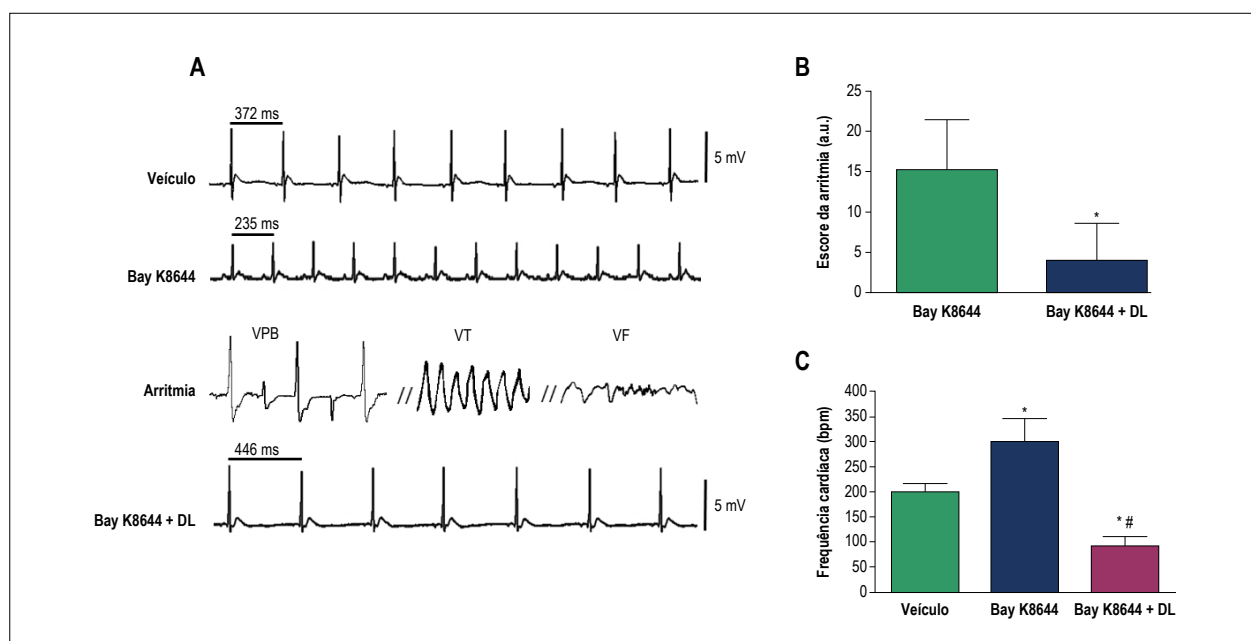


Figura 5 – Efeitos in vivo do DL (10 mg/kg) em arritmias induzidas por S(-)-Bay K 8644 em ratos anestesiados. Traçados originais A) e gráfico de barras do escore de arritmia B) e da frequência cardíaca C) antes e após o tratamento com DL. Os dados são expressos em média $\pm$ DP e foram analisados pelo teste t de Student não pareado B) (* $p < 0,05$ vs. controle, $n = 4$) e ANOVA seguido pelo pós-teste de Bonferroni C) (* $p < 0,05$ vs. controle, # $p < 0,05$ vs. Bay K8644, $n = 4$). BPV: batimentos prematuros ventriculares, TV: taquicardia ventricular; VF: fibrilação ventricular.

reduzir a velocidade de condução cardíaca e causar bradicardia.^{20,21} Esses efeitos podem ou não estar associados ao prolongamento do QTc.²²

O efeito direto do DL no músculo cardíaco foi avaliado em um coração isolado, montado em um sistema de Langendorff. Neste experimento, o DL ou veículo foi perfundido através da aorta para registrar a PDVE. O volume de sangue em um rato é de aproximadamente 7 mL para cada 100 g de peso corporal,²³ portanto, a concentração de DL após a administração de 10 mg/kg nos experimentos *in vivo* é aproximadamente a mesma que a perfusão com 10^{-3} M de DL nas experiências *ex vivo*. Como demonstrado, a perfusão com DL causou uma redução significativa na PDVE. Curiosamente, esses resultados são muito semelhantes aos observados *in vivo*, onde o DL também promoveu redução da FC. Em relação ao curso temporal das fases de contração e relaxamento, nossos resultados mostraram que o DL não alterou o tempo até o pico de contração do ventrículo esquerdo (Figura 4D), mas aumentou o tempo de relaxamento. Como se sabe, a recaptura de cálcio pela Ca-ATPase do retículo sarco/endoplasmático (SERCA) é um passo fundamental para o relaxamento miocárdico em ratos.²⁴ Nossos dados mostram que o DL retardou o relaxamento do músculo cardíaco, o que pode estar associado a menor recaptura do cálcio pela SERCA, mas esta suposição ainda precisa ser elucidada.

Nossos resultados *ex vivo* mostraram que o DL diminuiu a atividade de marcapasso e promoveu inotropismo negativo. Sabe-se que as drogas que bloqueiam o LTCC no músculo cardíaco diminuem a atividade de marcapasso

e resultam em bradicardia. Além disso, os antagonistas do cálcio diminuem a geração da força miocárdica (inotropia negativa). Estes resultados mostram que o DL apresenta uma ação similar a um bloqueador de LTCC. No músculo liso, De Sousa et al.,²⁵ mostraram que os efeitos relaxantes do DL em traqueias de porquinhos-da-índia e aortas de ratos foram independentes do endotélio e provavelmente causados por ação direta na dinâmica do cálcio.

Os bloqueadores de LTCC são classificados como drogas antiarrítmicas de classe IV. As propriedades antiarrítmicas dos bloqueadores de LTCC estão relacionadas à sua capacidade de diminuir a taxa de disparo aberrantes em sítios de marcapasso dentro do coração e à sua capacidade de diminuir a velocidade de condução no nó atrioventricular (AV) que pode ajudar a bloquear os mecanismos de reentrada, o que pode causar taquicardia supraventricular. De fato, decidimos investigar o possível efeito antiarrítmico do DL utilizando um modelo *in vivo* com arritmia induzida por Bay K8644, um agonista de LTCC. Em todos os animais testados, o Bay K8644 aumentou a FC e induziu arritmias como batimentos prematuros ventriculares (BPV), taquicardia ventricular (TV) e fibrilação ventricular (VF).

Como demonstrado, o DL reduziu significativamente a incidência de arritmias ventriculares e foi capaz de evitar a taquicardia sinusal causada por Bay K8644. De maneira similar aos nossos resultados, outro estudo mostrou que o verapamil, um antagonista do LTCC, foi capaz de evitar o aumento dos escores de arritmia total induzidos por Bay K8644.¹⁵ Estes resultados fornecem evidências farmacológicas de que o DL atenua significativamente as arritmias cardíacas

causadas por Bay K8644, provavelmente através da inibição do LTCC; entretanto, outros estudos devem ser realizados para esclarecer esta suposição.

Conclusão

Os resultados mostram que o DL possui propriedades antiarrítmicas *in vivo* e *in vitro*. Além disso, o DL induziu bradicardia associada à hipotensão em ratos saudáveis (*in vivo*), corroborando os resultados em um coração isolado (*in vitro*), em que o DL promoveu bradicardia e redução da pressão ventricular esquerda. Consideramos, portanto, que este monoterpene é uma substância promissora para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para o tratamento de doenças cardiovasculares, como as arritmias cardíacas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Vasconcelos CML, Souza DS, Lima BS, Araujo AAS, Quintans-Junior LJ, Almeida JRGS, Oliveira AP, Santana-Filho VJ, Barreto AS, Santos MRV; Obtenção de dados: Vasconcelos CML, Nascimento G, Souza DS, Lima BS, Durço A; Análise e interpretação dos dados: Vasconcelos CML, Nascimento G, Souza DS, Lima BS, Araujo AAS, Durço A, Oliveira AP, Santana-Filho VJ, Barreto AS, Santos MRV; Análise estatística: Vasconcelos CML, Nascimento G, Souza DS, Araujo AAS, Santos MRV;

Obtenção de financiamento: Vasconcelos CML, Araujo AAS, Quintans-Junior LJ, Almeida JRGS, Santana-Filho VJ, Santos MRV; Redação do manuscrito: Vasconcelos CML, Nascimento G, Souza DS, Durço A, Quintans-Junior LJ, Barreto A, Santos MRV; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Vasconcelos CML, Araujo AAS, Quintans-Junior LJ, Almeida JRGS, Oliveira AP, Santana-Filho VJ, Barreto AS, Santos MRV.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq, CAPES e FAPITEC/SE.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Sergipe sob o número de protocolo 13/2016.

Referências

- Magoon R, Choudhury A, Malik V, Sharma R, Kapoor PM. Pharmacological update: New drugs in cardiac practice: A critical appraisal. *Ann Card Anaesth*. 2017;20(Sup):S49-S56.
- Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F, et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace*. 2018;20(5):731-2.
- De Cerqueira SVS, Gondim ANS, Roman-Campos D, Cruz JS, Passos AGD, Lauton-Santos S, et al. R(+)-pulegone impairs Ca²⁺ homeostasis and causes negative inotropism in mammalian myocardium. *Eur J Pharmacol*. 2011;672(1-3):135-42.
- Santos-Miranda A, Gondim AN, Menezes-Filho JE, Vasconcelos CM, Cruz JS, Roman-Campos D. Pharmacological evaluation of R(+)-pulegone on cardiac excitability: role of potassium current blockage and control of action potential waveform. *Phytomedicine*. 2014;21(10):1146-53.
- Menezes-Filho JE, Gondim AN, Cruz JS, de Souza AA, Santos JN, Conde-Garcia EA, et al. Geraniol blocks calcium and potassium channels in the mammalian myocardium: useful effects to treat arrhythmias. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;115(6):534-44.
- Vasconcelos CML, Oliveira ISN, Santos JNA, Souza AA, Menezes-Filho JER, Silva Neto JA, et al. Negative inotropism of terpenes on guinea pig left atrium: structure-activity relationships. *Nat Prod Res*. 2018;32(12):1428-31.
- Dos Passos Menezes P, Dos Santos PB, Dória GA, de Sousa BM, Serafini MR, Nunes PS, et al. Molecular Modeling and Physicochemical Properties of Supramolecular Complexes of Limonene with α - and β -Cyclodextrins. *AAPS PharmSciTech*. 2017;18(1):49-57.
- Sun J. D-Limonene: safety and clinical applications. *Altern Med Rev*. 2007;12(3):259-64.
- Roberto D, Micucci P, Sebastian T, Graciela F, Anesini C. Antioxidant activity of limonene on normal murine lymphocytes: relation to H₂O₂ modulation and cell proliferation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010;106(1) 38-44.
- Andrade TU, Brasil GA, Endringer DC, da Nóbrega FR, De Sousa DP. Cardiovascular Activity of the Chemical Constituents of Essential Oils. *Molecules*. 2017;22(9):1539.
- De Sousa DP, Mesquita RF, de Araújo Ribeiro LA, de Lima JT. Spasmolytic Activity of Carvone and Limonene Enantiomers. *Nat Prod Commun*. 2015;10(11):1893-6.
- Santiago JVA, Jayachitra J, Shenbagam M, Nalini N. d-limonene attenuates blood pressure and improves the lipid and antioxidant status in high fat diet and L-NAME treated rats. *J Pharm Sci Res*. 2010;2(11):752-8.
- Gondim ANS, Lara A, Santos-Miranda A, Roman-Campos D, Lauton-Santos S, Menezes-Filho JER, et al. (-)-Terpinen-4-ol changes intracellular Ca²⁺ handling and induces pacing disturbance in rat hearts. *Eur J Pharmacol*. 2017 Jul 15;807:56-63.
- Santos MS, Oliveira ED, Santos-Miranda A, Cruz JS, Gondim ANS, Menezes-Filho JER, et al. Dissection of the effects of quercetin on mouse myocardium. *Basic & Clinical Pharmacol Toxicol*. 2017;120(6):550-9.
- Zhou P, Zhang SM, Wang QL, Wu Q, Chen M, Pei JM. Anti-Arrhythmic Effect of Verapamil Is Accompanied by Preservation of Cx43 Protein in Rat Heart. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e71567.
- Curtis MJ, Walker MJ. Quantification of arrhythmias using scoring systems: an examination of seven scores in an *in vivo* model of regional myocardial ischaemia. *Cardiovasc Res*. 1988;22(9):656-65.

17. Lahlou S, Figueiredo AF, Magalhães PJ, Leal-Cardoso JH. Cardiovascular effects of 1,8-cineole, a terpenoid oxide present in many plant essential oils, in normotensive rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2002;80:(12):1125–31.
18. Lahlou S, Interaminense LF, Leal-Cardoso JH, Duarte GP. Antihypertensive effects of the essential oil of *Alpinia zerumbet* and its main constituent, terpinen-4-ol, in DOCA-salt hypertensive conscious rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 2003;17(3):323–30.
19. Menezes IA, Barreto CM, Antonioli AR, Santos MR, de Sousa DP. Hypotensive activity of terpenes found in essential oils. *Z Naturforsch C.* 2010;65(9-10):562-6.
20. Nademanee K, Singh BN. Control of cardiac arrhythmias by calcium antagonism. *Ann NY Acad Sci.* 1988;522:536–52.
21. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA, Ezekowitz MD, Jackman VM, et al., American College of Cardiology F, American Heart A, European Society of C, Heart Rhythm Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;127(18):1916–26.
22. Prystowsky EN. Effects of bepridil on cardiac electrophysiologic properties. *Am J Cardiol.* 1992;69(11):63D-67D.
23. McGuill MW, Rowan AN. Biological effects of blood loss: implications for sampling volumes and techniques. *ILARJ.* 1989;31(4):5–18.
24. Bers DM. Cardiac excitation–contraction coupling. *Nature* 2002;415(6868):198–205.
25. De Sousa DP, Junior GA, Andrade LN, Calasans FR, Nunes XP, Barbosa-Filho JM. Structure and spasmolytic activity relationships of monoterpene analogues found in many aromatic plants. *Z Naturforsch C.* 2008; 63(11-12):808-12.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

D-Limoneno: Uma Molécula Promissora com Potencial Bradicárdico e Antiarrítmico

D-Limonene: A Promising Molecule with Bradycardic and Antiarrhythmic Potential

Quiara Lovatti Alves¹ e Darizy Flávia Silva¹

Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Cardiovascular - Instituto de Ciências da Saúde - Universidade Federal da Bahia,¹ Salvador, BA – Brasil
Minieditorial referente ao artigo: Efeitos Bradicárdicos e Antiarrítmicos do D-Limoneno em Ratos

Sem dúvida, as doenças cardiovasculares (DCV) são e continuarão a ser um dos principais problemas de saúde da sociedade moderna.¹ Uma fração significativa das mortes relacionadas a doenças cardiovasculares é uma consequência direta ou indireta das arritmias cardíacas.² As arritmias cardíacas são condições anormais que se referem a qualquer alteração na sequência normal dos impulsos elétricos cardíacos, que podem ser classificadas de acordo com a frequência, o mecanismo, a duração, bem como o local de origem, resultando em bombeamento ineficiente.³ Mais especificamente, as arritmias cardíacas indicam alterações na taxa ou regularidade do ritmo cardíaco, além de alterações na sequência de condução dos impulsos elétricos fisiológicos, desde sua origem no nó sinoatrial, até seu final, no sistema His-Purkinje e nos ventrículos.⁴ Os mecanismos estruturais que resultam nas arritmias cardíacas,⁵ bem como as limitações na segurança e eficácia das drogas antiarrítmicas “clássicas”,⁶ fazem com que essa doença seja de difícil tratamento.

O uso de plantas medicinais para o tratamento, cura e prevenção de doenças é uma das formas mais antigas de prática medicinal humana.⁷ Os produtos naturais à base de plantas medicinais se revelaram uma fonte abundante de compostos biologicamente ativos, muitos dos quais têm sido a base para o desenvolvimento de novos produtos químicos pela indústria farmacêutica.⁸ Os óleos essenciais, extraídos de plantas aromáticas, são produtos naturais que apresentam uma variedade de ações biológicas, dentre as quais propriedades cardiovasculares.⁹ Os monoterpenos são as moléculas mais representativas, que constituem 90% dos óleos essenciais,¹⁰ e também produzem efeitos relevantes em parâmetros cardiovasculares mensuráveis, incluindo a promoção de vasorrelaxamento e hipotensão em ratos anestesiados e não anestesiados.^{11,12} Adicionalmente, os monoterpenos podem atenuar o desenvolvimento de hipertensão em ratos espontaneamente hipertensos por meio da diminuição da hipertrofia cardíaca.¹³ Desse modo, fica evidente que os monoterpenos são moléculas que poderiam continuar a ser desenvolvidas para a prevenção e/ou tratamento de doenças

cardiovasculares. Um estudo desenvolvido por nosso grupo de pesquisa demonstrou que o monoterpeno carvacrol tem efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos em ratos,¹² ao passo que a pulegona e o geraniol têm um efeito inotrópico negativo em mamíferos.^{13,14}

Nascimento et al.,¹⁵ neste fascículo dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, conduziram um estudo experimental para avaliar os efeitos cardiovasculares e a potencial resposta antiarrítmica produzidos pelo monoterpeno D-limoneno (DL) em ratos. O estudo demonstrou que o DL produziu bradicardia intensa e persistente associada à hipotensão no coração dos ratos, corroborando os resultados observados em corações isolados (*in vitro*), nos quais o DL produziu bradicardia e reduziu a pressão no ventrículo esquerdo. Além disso, os autores também observaram atividade antiarrítmica utilizando abordagens *in vivo*.

O estudo é claro e apresenta evidências da atividade antiarrítmica do DL. Entretanto, o mecanismo de ação envolvido nas respostas do DL não foi estudado e ele é de suma importância para identificar quaisquer diferenças potenciais com aquelas drogas atualmente utilizadas no tratamento antiarrítmico. Além disso, talvez a utilização de um modelo animal de arritmia para avaliar os efeitos causados pelo tratamento subcrônico com DL pudessem fornecer mais informações acerca do potencial antiarrítmico desse monoterpenoide. Clauss et al.,¹⁶ em uma excelente revisão, descreveram as várias espécies utilizadas atualmente na pesquisa sobre arritmia, incluindo animais de pequeno e grande porte.

Outra questão pendente que esse estudo levantou foi em relação à provável ação do DL sobre os canais de Ca^{2+} . Os autores sugeriram que o efeito antiarrítmico produzido pelo DL pode envolver a inibição dos canais de cálcio. Experimentos demonstrando os efeitos do limoneno nas arritmias induzidas pelo ativador dos canais de cálcio BayK8644 não são suficientes, uma vez que qualquer substância que aja sobre diferentes canais de íon são relevantes para o potencial desencadeamento da ação cardíaca, o que poderia reduzir as arritmias induzidas por Bay K, e não necessariamente uma consequência do bloqueador do canal de Ca^{2+} . Assim sendo, outros estudos são necessários para esclarecer o mecanismo exato através do qual o DL promove seus efeitos antiarrítmicos.

Palavras-chave

Arritmias Cardíacas; Bradicardia; Monoterpeno; D-Limoneno; Monoterpenos; Plantas Medicinais.

Correspondência: Darizy Flávia Silva •

Departamento de Biorregulação - Universidade Federal da Bahia - Av. Reitor Miguel Calmon, s/n. CEP 40110-902, Vale do Canela, Salvador, BA – Brasil
E-mail: darizy@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20190233

Agradecimentos

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Referências

1. World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. World Health Day 2013. Geneva: World Health Organization; 2013.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2893–962.
3. Bhaumik A, Kumar PS, Saha S, Aishwarya MNL. a Review on Cardiac Arrhythmia and Cardiac Ablation: Invasive Techniques and Future Perspective. *World J Pharm Med Res*. 2016;2(5):105–11.
4. Perna F, Leo M. Epidemiology, Classification and Description of Cardiac Arrhythmias. In: *Sports Cardiology* [Internet]. Milano: Springer Milan; 2012. p. 155–77.
5. Dobrev D, Wehrens XHT. Mouse models of cardiac arrhythmias. *Circ Res*. 2018;123(3):332–4.
6. Dan G, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F, et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace*. 2018;20(5):731–2.
7. Veiga VF, Pinto AC, Maciel MAM. Medicinal plants: Safe cure? *Quim Nova*. 2005;28(3):519–28.
8. Hotwani K, Baliga S, Sharma K. Phytochemistry: Use of medicinal plants. *J Complement Integr Med*. 2014;11(4):233–51.
9. Silva DF, Araújo IGA, Albuquerque JCF, Porto DL, Dias KLG, Cavalcante KVM, et al. Rotundifolone-induced relaxation is mediated by BK Ca channel activation and Ca v channel inactivation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011;109(6):465–75.
10. Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Biological effects of essential oils - A review. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(2):446–75.
11. Aydin Y, Kutlay Ö, Ari S, Duman S, Uzuner K, Aydin S. Hypotensive effects of carvacrol on the blood pressure of normotensive rats. *Planta Med*. 2007;73(13):1365–71.
12. Dantas BPV, Alves QL, de Assis KS, Ribeiro TP, de Almeida MM, de Vasconcelos AP, et al. Participation of the TRP channel in the cardiovascular effects induced by carvacrol in normotensive rat. *Vascul Pharmacol*. 2015;67-69:48-58.
13. de Menezes-Filho JER, Gondim ANS, Cruz JS, de Souza AA, dos Santos JNA, Conde-Garcia EA, et al. Geraniol Blocks Calcium and Potassium Channels in the Mammalian Myocardium: Useful Effects to Treat Arrhythmias. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;115(6):534–44.
14. De Cerqueira SVS, Gondim ANS, Roman-Campos D, Cruz JS, Passos AGDS, Lauton-Santos S, et al. R(+)-pulegone impairs Ca²⁺ homeostasis and causes negative inotropism in mammalian myocardium. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2011;672(1–3):135–42.
15. Nascimento D, Souza DS, Lima BS, Vasconcelos CL, Araújo A, Durço A, et al. Efeitos bradicárdicos e antiarrítmicos do D-Limoneno em ratos. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(5):925-932.
16. Clauss S, Bleyer C, Schüttler D, Tomsits P, Renner S, Klymiuk N, et al. Animals models of arrhythmia: Classic electrophysiology to genetically modified large animals. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(8):457-75.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Análise da Função Ventricular Esquerda e Direita e Atrial Esquerda pelo Ecocardiograma Tridimensional e Análise da Deformação Bidimensional em Voluntários Saudáveis Brasileiros

3-Dimensional Echocardiography and 2-D Strain Analysis of Left Ventricular, Left Atrial and Right Ventricular Function in Healthy Brazilian Volunteers

Roberto M. Saraiva,¹ Eliza Maria B. Scolin,¹ Nicole P. Pacheco,¹ Maria Eduarda Bouret,¹ Mauro Felipe Felix Mediano,^{1,2} Marcelo T. Holanda,¹ Andréa R. da Costa¹

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Departamento de pesquisa e Educação, Instituto Nacional de Cardiologia,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamentos: Novas técnicas ecocardiográficas são utilizadas no diagnóstico e prognóstico de diversas cardiopatias. No entanto, muitos desses novos índices ainda carecem de valores de referência em diferentes populações. Estudamos esses novos parâmetros ecocardiográficos em um grupo de brasileiros sem doença cardiovascular conhecida.

Objetivo: Estudar valores dos novos índices ecocardiográficos em brasileiros sem doença cardiovascular conhecida e sua correlação com a idade.

Métodos: Estudo transversal composto por indivíduos saudáveis que realizaram ecocardiograma tridimensional (E3D) e ecocardiograma bidimensional com análise de deformação (ϵ) por *speckle tracking* (EST). Foram analisadas as funções atrial esquerda (AE) e ventricular esquerda (VE) por E3D e EST, e a função ventricular direita (VD) por EST. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

Resultados: Foram incluídos setenta e sete indivíduos (46,7% homens; $40,4 \pm 10,4$ anos). Os volumes AE máximo, mínimo e pré-contracção atrial (pré-A) (ml/m^2) foram $21,2 \pm 5,5$, $7,8 \pm 2,5$ e $11,0 \pm 3,1$, respectivamente. O pico da ϵ global positiva do AE (LAScd), pico da ϵ global negativa do AE e ϵ global total do AE (LASr) foram $17,4 \pm 5,2\%$, $-13,2 \pm 2,0\%$ e $30,5 \pm 5,9\%$, respectivamente. Os volumes diastólico final e sistólico final do VE (ml/m^2) mediram 57 ± 12 e 24 ± 6 e a fração de ejeção tridimensional do VE mediu $58 \pm 6\%$. A ϵ longitudinal, circunferencial e radial global do VE foi de $-19 \pm 2\%$, $-19 \pm 3\%$ e $46 \pm 12\%$, respectivamente. A torção do VE mediu $1,6 \pm 0,7^\circ/\text{cm}$. A ϵ longitudinal global do VD (SLG-VD) e a deformação da parede livre do VD foram de $-22 \pm 3\%$ e $-24 \pm 5\%$. Os volumes mínimo e pré-A do AE, rotação apical do VE, torção e SLG-VD aumentaram com a idade, enquanto as frações de esvaziamento total e passivo do LA, LAScd, LASr, volumes diastólico final e sistólico final do VE diminuíram com a idade.

Conclusão: Apresentam-se os valores para os novos índices ecocardiográficos em brasileiros sem doença cardiovascular conhecida e sua correlação com a idade. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(5):935-945)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Valores de Referência; Ecocardiografia Tridimensional; Função Ventricular Esquerda; Função Ventricular Direita; Strain; Speckle Tracking.

Abstract

Background: New echocardiographic techniques are used in the diagnosis and prognosis of many heart diseases. However, reference values in different populations are still needed for several of these new indexes. We studied these new echocardiographic parameters in a group of Brazilians with no known cardiovascular disease.

Objective: To study values for new echocardiographic indexes in Brazilians without known cardiovascular disease and their correlation with age.

Methods: Cross-sectional study that included healthy individuals who underwent three-dimensional echocardiography (3DE) and two-dimensional speckle tracking echocardiography (STE) strain (ϵ) analysis. Left atrial (LA) and left ventricular (LV) function were analyzed by 3DE and STE, and right ventricular (RV) function by STE. P values < 0.05 were considered significant.

Results: Seventy-seven subjects (46.7% men; 40.4 ± 10.4 years) were included. Maximum, minimum and pre-atrial contraction (pre-A) LA volumes (ml/m^2) were 21.2 ± 5.5 , 7.8 ± 2.5 , and 11.0 ± 3.1 , respectively. Peak positive global LA ϵ (LAScd), peak negative global LA ϵ and total global LA ϵ (LASr) were $17.4 \pm 5.2\%$, $-13.2 \pm 2.0\%$ and $30.5 \pm 5.9\%$, respectively. LV end-diastolic and end-systolic volumes (ml/m^2) measured 57 ± 12 and 24 ± 6 , and 3D LV ejection fraction measured $58 \pm 6\%$. Global LV longitudinal, circumferential and radial ϵ were $-19 \pm 2\%$, $-19 \pm 3\%$, and $46 \pm 12\%$, respectively. LV torsion measured $1.6 \pm 0.7^\circ/\text{cm}$. Global longitudinal RV ϵ (RV-GLS) and RV free wall strain were $-22 \pm 3\%$ and $-24 \pm 5\%$. Minimum LA and pre-A volumes, LV apical rotation, torsion and RV-GLS increased with age, while total and passive LA emptying fractions, LAScd, LASr, LV end-diastolic and end-systolic volumes decreased with age.

Conclusion: Values for new echocardiographic indexes in Brazilians without known cardiovascular disease and their correlation with age are presented. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(5):935-945)

Keywords: Cardiovascular Diseases; Echocardiography, Three-Dimensional; Reference Values; Left Ventricular Function; Right Ventricular Function; Strain; Speckle Tracking.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Roberto M. Saraiva •

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz - Av. Brasil, 4365. CEP 21040-900, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: roberto.saraiva@ini.fiocruz.br

Artigo recebido em 19/08/2018, revisado em 10/12/2018, aceito em 13/02/2019.

DOI: 10.5935/abc.20190155

Introdução

Novas técnicas ecocardiográficas vêm sendo cada vez mais utilizadas no diagnóstico e prognóstico de diversas doenças cardíacas.¹⁻³ No entanto, muitos dos novos índices derivados dessas técnicas carecem de valores de referência em diferentes populações. As funções ventricular esquerda (VE), atrial esquerda (AE) e ventricular direita (VD) podem ser avaliadas tanto pela ecocardiografia tridimensional (E3D) quanto pela análise da deformação (ϵ) pela ecocardiografia bidimensional por speckle tracking (EST). Os valores de referência para alguns dos índices derivados dessas técnicas podem ser encontrados em diretrizes recentes, mas ainda estão ausentes em muitas delas.¹ Consequentemente, estudos referentes à avaliação da função VE, AE e VD em diferentes condições exigem grupos controle, que podem não representar uma amostra real e consistente de uma população normal. Além disso, a população brasileira é frequentemente sub-representada em estudos que avaliaram valores de referência para esses parâmetros. Portanto, estudamos novos parâmetros ecocardiográficos e sua correlação com a idade em brasileiros sem doença cardiovascular conhecida.

Métodos

Indivíduos estudados

Trata-se de um estudo transversal prospectivo que recrutou participantes entre os indivíduos encaminhados à nossa instituição, com resultado negativo para doença de Chagas em dois testes sorológicos diferentes, sem doenças conhecidas, exame físico normal, eletrocardiograma normal e ecocardiogramas com função sistólica ventricular esquerda global e segmentar normal e ausência de valvopatia importante. Obteve-se informações sobre raça/etnia por autodescrição. O estudo foi realizado no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), da Fundação Oswaldo Cruz, localizado na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. O INI é uma instituição pública dedicada à pesquisa clínica sobre doenças infecciosas e um centro de referência para o diagnóstico e tratamento da doença de Chagas.

O presente artigo é proveniente do nosso projeto “Análise do desempenho cardíaco por novas técnicas ecocardiográficas em pacientes com doença de Chagas”.^{4,5} Utilizamos uma amostra por conveniência.

Ecocardiograma

Os estudos foram realizados usando sistema de ultrassom (Vivid 7, GE Medical Systems, Milwaukee, WI) equipado com transdutores phased-array M4S e transdutor matriz de 1,5 a 4-MHz. Conforme recomendado, foram obtidas as dimensões cardíacas medidas por ecocardiograma modo M, bidimensional e Doppler.^{1,6} Os ecocardiogramas foram revisados offline e as análises de ϵ bidimensional e E3D foram realizadas com o software Echopac PC workstation versão 108.1.12 (GE Medical Systems) com plug-in de análise de volume VE 4D (Tomtec Imaging Systems GmbH). O mesmo software projetado para calcular a ϵ do VE foi usado para analisar a ϵ do VD e AE. Todos os cliques bidimensionais analisados foram adquiridos em alta taxa de quadros (>60 quadros/s). Os estudos

foram adquiridos por um ecocardiografista e analisados por dois ecocardiografistas.

Análise de deformação bidimensional

Análise de deformação do AE

A ϵ do AE foi determinada conforme descrito anteriormente⁷ por meio de projeções apicais de 4 e 2 câmaras. O início da onda P foi utilizado como ponto de referência, o que permitiu o reconhecimento do pico da ϵ global positiva do AE (LAScd), que correspondeu à função de condução do AE, pico da ϵ global negativa do AE (LASct), que correspondeu à função contrátil do AE, e a soma dos valores anteriores (LASr), que corresponderam à função de reservatório do AE.

Análises de deformação bidimensionais do VE e VD

A ϵ longitudinal global do VE (SLG-VE), a ϵ circunferencial global do VE (SCG-VE) e a ϵ radial global do VE (SRG-VE) foram calculadas como descrito anteriormente.^{4,5} Os valores de SCG-VE e SRG-VE foram a média da média de pico das medidas SCG-VE e SRG-VE obtidas nas projeções eixo curto nos níveis basal, médio e apical. A medida SLG-VE foi a média da média de pico da medida SLG-VE obtida nas projeções de 4, 2 e 3 câmaras. Se a qualidade do *tracking* não fosse boa em dois segmentos da mesma janela acústica, a projeção era excluída do cálculo da ϵ global do VE.

A ϵ longitudinal do VD (SLG-VD) foi calculada por meio da projeção apical de quatro câmaras focada. A ϵ da parede livre do VD (SLPL-VD) foi calculada como a média dos segmentos basal, médio e apical da parede livre do VD.

Cálculo da torção ventricular esquerda

A torção e o twist do VE foram calculados como descrito anteriormente.⁵ O twist do VE foi definido como a diferença líquida da rotação do VE (VERot) entre os planos apical e basal de eixo curto, obtida pela análise por EST e a torção do VE foi definida como o twist do VE dividido pelo comprimento longitudinal diastólico final do VE. A VERot no sentido anti-horário, vista do ápice, foi expressa como um valor positivo.

Análises do volume e função do AE e VE pela E3D

As imagens ecocardiográficas tridimensionais de volume total durante quatro batimentos foram adquiridas em apneia no final da expiração a partir de projeções apicais. A taxa de volume variou de 17 a 25 volumes/s.

As imagens tridimensionais do AE foram analisadas conforme descrito anteriormente.⁵ O software mostrou volumes máximos e médios do AE e o volume do AE pré-contracção foi obtido a partir da análise das curvas tempo-volume. A fração de esvaziamento total do AE foi calculada como [(volume máximo do AE – volume mínimo do AE)/volume máximo do AE] x 100. A fração de esvaziamento do AE ativa foi calculada como [(volume pré-contracção do AE – volume mínimo do AE)/volume pré-contracção do AE] x 100. A fração de esvaziamento passiva do AE foi calculada como [(volume máximo do AE – volume pré-contracção do AE)/volume máximo do AE] x 100.

Os volumes do VE e a fração de ejeção tridimensional do VE foram medidos por meio de uma abordagem semelhante.⁵

Análise estatística

Os cálculos foram feitos no software MedCalc 12.5.0.0. As variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ desvio-padrão e as variáveis discretas como valores absolutos e porcentagem. As variáveis ecocardiográficas foram aprovadas nos testes-padrão de normalidade (teste de Kolmogorov-Smirnov). Os dados com distribuição normal foram comparados pelos testes *t* de Student não pareados. As variáveis discretas foram comparadas por tabelas de contingência. A correlação entre idade e parâmetros ecocardiográficos foi testada pela correlação de Pearson e classificada de acordo com Zegers et al.⁸ A análise de regressão múltipla pelo método *stepwise* foi utilizada para analisar a correlação independente entre os índices ecocardiográficos e idade, sexo, índice de massa corporal (IMC) e etnia. A concordância inter e intraobservador foi determinada após a análise off-line de cliques gravados de 15 indivíduos selecionados aleatoriamente e avaliada pela análise de Bland-Altman. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados

Participantes

Foram selecionados 296 participantes adultos com sorologia negativa para a doença de Chagas entre março de 2010 e novembro de 2013 e entre maio de 2016 e julho de 2017. Após a aplicação dos critérios de exclusão, foram incluídos 77 indivíduos (36 homens; 46,7%) (Figura 1). Com relação às faixas etárias, 39 participantes tinham entre 18 e 39 anos, 35 participantes tinham entre 40 e 60 anos e 3 participantes tinham 60 anos ou mais. A maioria dos participantes era nascida no sudeste e nordeste do Brasil, e era de pele branca. A distribuição por estado foi a seguinte: 24 nasceram no Rio de Janeiro, 7 em Minas Gerais, 1 no Espírito Santo, 12 na Bahia, 9 na Paraíba, 8 no Ceará, 5 em Pernambuco, 5 em Alagoas, 1 no Piauí, 1 em Sergipe e 4 no Pará. Não houve diferença significativa com relação à idade, IMC, local de origem e distribuição de etnia entre homens e mulheres (Tabela 1).

Os homens apresentaram maiores diâmetros de AE e VE e tendência para maior massa do VE, enquanto a razão E/E' foi maior nas mulheres (Tabela 1).

Análise ecocardiográfica tridimensional de volume, função e deformação do AE

Com exceção de dois participantes, na análise de volume do AE por E3D, foi possível obter boa qualidade de imagem. Foi possível realizar análise de deformação do AE, com exceção de apenas um participante.

Os valores de volume e função do AE obtidos por E3D e EST são apresentados na Tabela 2. O volume pré-contracção atrial do AE mostrou-se ligeiramente maior e a fração passiva de esvaziamento do AE mostrou-se menor nos homens do que nas mulheres. Não houve diferenças em relação aos parâmetros de ϵ do AE entre homens e mulheres (Tabela 2).

Análise ecocardiográfica tridimensional de volume, função e deformação do VE

Imagens de qualidade suficiente para analisar os volumes tridimensionais do VE foram obtidas em 64 (83%) participantes. Três pacientes foram excluídos da análise de SLG-VE e dois pacientes foram excluídos das análises de SCG-VE e de SRG-VE devido à má qualidade de imagem. Sete pacientes foram excluídos das análises de twist e torção do VE devido à baixa qualidade de imagem para a análise de VErot seja na projeção basal ou apical de eixo curto.

Os valores de volume e função do VE obtidos por E3D e EST são apresentados na Tabela 3. O volume diastólico final do VE mostrou-se maior e o volume sistólico final apresentou uma tendência a ser maior nos homens do que nas mulheres, enquanto a fração de ejeção tridimensional do VE não diferiu entre eles. A medida do SCG-VE mostrou-se ligeiramente maior nas mulheres do que nos homens, enquanto a medida do SLG-VE, SRG-VE, rotação e torção do VE não diferiram entre eles (Tabela 3).

Análise da deformação do VD

Obteve-se boa qualidade de imagem para a análise da ϵ do VD em 67 (87%) participantes.

Os valores de volume e função do AE obtidos por EST são apresentados na Tabela 4. Os parâmetros de ϵ do VD não diferiram entre homens e mulheres (Tabela 4).

Correlação entre idade e novos índices ecocardiográficos

Com relação ao volume e à função do AE, a idade apresentou leve correlação positiva com o volume mínimo do AE ($r = 0,27$, $p = 0,02$) e volume de pré-contracção atrial ($r = 0,33$, $p = 0,004$), e leve correlação negativa com a fração de esvaziamento total do AE ($r = -0,26$, $p = 0,02$) e fração de esvaziamento passiva do AE ($r = -0,35$, $p = 0,001$, Figura 2A). A idade apresentou correlação negativa moderada com LAScd ($r = -0,42$, $p = 0,0001$, Figura 2B) e leve correlação negativa com LASr ($r = -0,39$, $p = 0,0004$). A idade não se correlacionou com o volume máximo do AE, fração de esvaziamento ativo do AE, nem com LASct.

Com relação ao volume e função do VE, a idade apresentou leve correlação negativa com os volumes diastólico final do VE ($r = -0,31$, $p = 0,01$) e sistólico final do VE ($r = -0,34$, $p = 0,007$) e leve correlação positiva com a rotação apical do VE ($r = 0,29$, $p = 0,02$), twist apical do VE ($r = 0,28$, $p = 0,02$) e torção apical do VE ($r = 0,28$, $p = 0,02$, Figura 2C), mas não apresentou correlação significativa com a fração de ejeção do VE, SLG-VE, SCG-VE ou SRG-VE.

O SLG-VD apresentou leve correlação positiva com a idade ($r = 0,31$; $p = 0,01$) enquanto o SLPL-VD não se correlacionou com a idade.

Entre os homens, a idade apresentou leve correlação negativa com a fração de esvaziamento passiva do AE ($r = -0,31$, $p = 0,07$). Outras variáveis não atingiram significância estatística. Entre as mulheres, a idade apresentou correlação positiva moderada com o volume mínimo do AE ($r = 0,51$, $p = 0,0006$) e de pré-contracção do AE ($r = 0,53$, $p = 0,0003$), leve correlação negativa com a fração de esvaziamento total do AE ($r = -0,41$, $p = 0,007$) e correlação moderada com a

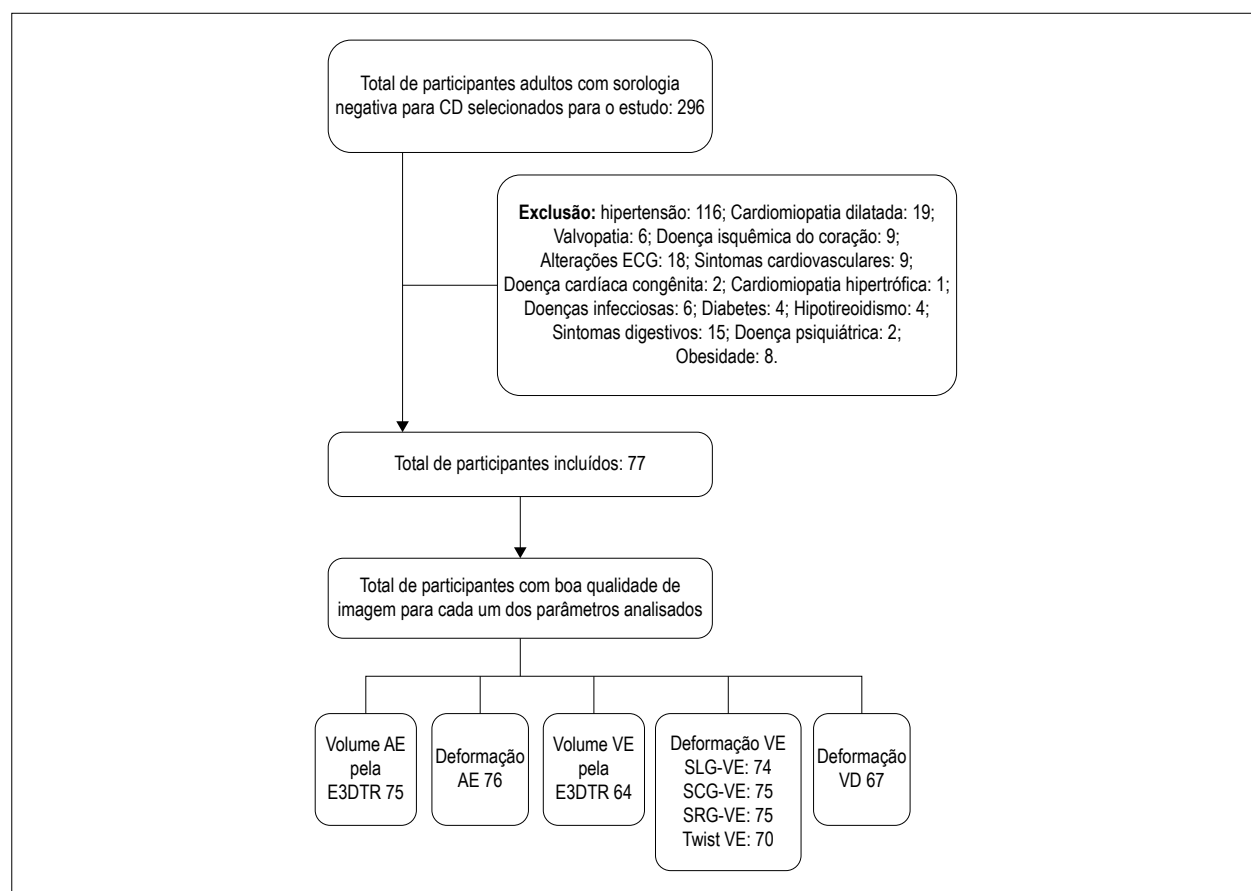


Figura 1 – Fluxograma de inscrição dos participantes no presente estudo.

fração de esvaziamento passiva do AE ($r = -0,43$, $p = 0,005$). Entre as mulheres, a idade também apresentou correlação negativa moderada com LAScd ($r = -0,59$, $p < 0,0001$) e LASr ($r = -0,58$, $p < 0,0001$), leve correlação negativa com os volumes diastólico final do VE ($r = -0,34$, $p = 0,04$) e sistólico final do VE ($r = -0,39$, $p = 0,02$) e correlação positiva moderada com a rotação apical do VE ($r = 0,46$, $p = 0,003$), twist apical do VE ($r = 0,43$, $p = 0,006$) e torção apical do VE ($r = 0,42$, $P = 0,007$), e leve correlação positiva com SLG-VE ($r = 0,34$, $P = 0,03$) e SLG-VD ($r = 0,32$, $p = 0,05$).

Analisamos se as correlações entre idade e novos índices ecocardiográficos foram independentes do sexo, IMC e etnia (Tabela 5). As variáveis analisadas representaram apenas uma modesta porcentagem da variabilidade dos novos índices ecocardiográficos. O volume mínimo do AE correlacionou-se com a idade. O volume pré-contracção do AE e a fração de esvaziamento total do AE correlacionaram-se com idade e sexo. A fração do esvaziamento passivo do AE correlacionou-se com a idade, sexo e IMC. As medidas LASr e LAScd correlacionaram-se com idade e IMC. Os volumes diastólico final e sistólico final do VE correlacionaram-se com a idade. A medida SLG-VE correlacionou-se com o sexo. A medida SLG-VE correlacionou-se com o IMC. A idade correlacionou-se com a torção e a rotação apical. A medida SLG-VD

correlacionou-se com IMC e etnia, e a medida SLPL-VD correlacionou-se com o IMC.

Variabilidades intraobservador e interobservador

Já foram publicadas as variabilidades intra e interobservador para os volumes do AE, e ϵ do AE e VE pela E3D, no nosso grupo, usando o mesmo equipamento utilizado neste artigo.^{4,5}

As diferenças médias ($\pm 1,96$ DP) da concordância intraobservador relativa aos volumes do VE pela E3D foram de $-2,4$ ml/m² ($\pm 5,0$ ml/m²), $-1,5$ ml/m² ($\pm 4,0$ ml/m²) para os volumes diastólico final e sistólico final do VE, respectivamente, e $0,5\%$ ($\pm 6,7\%$) para a fração de ejeção do VE. As diferenças médias da concordância interobservador para os volumes do VE pela E3D foram de $-7,8$ ml/m² ($\pm 11,0$ ml/m²), $-2,4$ ml/m² ($\pm 5,6$ ml/m²) para os volumes diastólico final e sistólico final do VE, respectivamente, e $-1,5\%$ ($\pm 7,2\%$) para a fração de ejeção do VE.

As diferenças médias da concordância intraobservador para a ϵ do VD foram de $-0,3\%$ ($\pm 2,2\%$) e $-0,1\%$ ($\pm 4,0\%$) para as medidas SLG-VD e SLPL-VD, respectivamente. As diferenças médias de concordância interobservador para a ϵ do VD foram de $-0,4\%$ ($\pm 2,8\%$) e $0,1\%$ ($\pm 5,6\%$) para as medidas SLG-VD e SLPL-VD, respectivamente.

Tabela 1 – Características dos participantes do estudo

	Todos n = 77	Sexo masculino n = 36	Sexo feminino n = 41	Valor de p ^a
Idade, anos	40,4 ± 10,4 (faixa etária 19–78)	39,5 ± 9,7 (faixa etária 19–62)	41,3 ± 11,0 (faixa etária 21–78)	0,45
IMC, kg/m ²	25,0 ± 3,2	25,1 ± 3,0	24,9 ± 3,3	0,78
PAS, mmHg	122 ± 12	124 ± 10	121 ± 13	0,28
PAD, mmHg	76 ± 8	77 ± 7	75 ± 9	0,49
Local de origem				0,15
Sudeste	32 (41,5%)	19 (52,7%)	13 (31,7%)	
Nordeste	41 (53,2%)	16 (44,4%)	25 (61%)	
Norte	4 (5,2%)	1 (2,8%)	3 (7,3%)	
Etnia				0,13
Branca	42 (54,5%)	24 (66,6%)	18 (43,9%)	
Afro-brasileiros	11 (14,3%)	4 (11,1%)	7 (17,1%)	
Miscigenados/Pardos	24 (31,1%)	8 (22,2%)	16 (39,0%)	
Ecocardiograma bidimensional				
AE, cm	3,4 ± 0,4	3,5 ± 0,5	3,2 ± 0,3	0,009
VEd, cm	5,0 ± 0,5	5,3 ± 0,4	4,7 ± 0,4	< 0,0001
VEs, cm	3,0 ± 0,4	3,2 ± 0,4	2,8 ± 0,4	< 0,0001
Fração de ejeção do VE, %	68 ± 6	67 ± 5	69 ± 6	0,10
VE S', cm/s	9,6 ± 2,0	9,8 ± 2,0	9,4 ± 2,0	0,32
Massa VE, g/m ²	60 ± 12	63 ± 13	58 ± 11	0,07
Razão E/A	1,6 ± 0,5	1,7 ± 0,5	1,6 ± 0,4	0,08
TD, ms	160 ± 34	161 ± 34	160 ± 35	0,81
E', cm/s	13,6 ± 2,9	14,1 ± 2,4	13,3 ± 3,2	0,22
Razão E/E'	6,2 ± 1,8	5,5 ± 1,0	6,9 ± 2,0	0,0003
Vp, cm/s	73 ± 23	72 ± 26	74 ± 120	0,67
E/Vp	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,3	1,3 ± 0,4	0,21
VD S', cm/s	14,6 ± 2,3	14,7 ± 2,4	14,6 ± 2,2	0,93
TAPSE, mm	24 ± 4	25 ± 4	24 ± 3	0,71
PSVD, mmHg	26 ± 5	26 ± 5	25 ± 5	0,45

A: pico de velocidade de enchimento diastólico tardio da onda A; IMC: índice de massa corporal; PAD: pressão arterial diastólica; DT: tempo de desaceleração da onda E; E': pico de velocidade diastólica precoce do anel mitral; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; VEd: diâmetro diastólico final do VE; VEs: diâmetro sistólico final do VE; VD: ventrículo direito; PSVD: pressão sistólica do VD; S': pico da velocidade do anel mitral sistólico; PAS: pressão arterial sistólica; TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide; Vp: velocidade de propagação. ^aTeste t de Student ou tabelas de contingência comparando homens vs. mulheres, conforme apropriado. n (%); média ± DP.

Discussão

No presente artigo, apresentamos valores para novos índices ecocardiográficos obtidos de brasileiros sem doenças cardiovasculares conhecidas. A maioria dos participantes do estudo nasceu no sudeste e nordeste do Brasil. Nosso estudo incluiu uma população de ambos os sexos, composta, em sua maioria, por brancos, seguidos de miscigenados/pardos e afro-brasileiros, semelhante à distribuição étnica descrita pelo censo demográfico do IBGE de 2010: 44,7% de brancos, 43,1% de miscigenados/pardos, 7,6% de afro-brasileiros, 1,1% de brasileiros asiáticos e 0,43% de indígenas (<https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9662-censo-demografico-2010.html?edicao=10503&t=resultados>).

Os diâmetros do AE e VE medidos pela ecocardiografia bidimensional foram maiores nos homens e a massa do VE também tendeu a ser maior nos homens, tendo em vista que esses parâmetros variam em função do sexo.¹ Outros estudos com brasileiros também encontraram as diferenças descritas neste trabalho entre homens e mulheres com relação aos diâmetros do AE e VE e massa do VE.^{9,10} Descobrimos também que a relação E/E' foi maior em mulheres, conforme descrito em outros estudos.^{11,12} Portanto, poderá ser necessária a obtenção de valores de referência específicos de cada sexo para as medidas realizadas por Doppler na prática clínica.

Com relação aos volumes do AE, encontramos valores médios indexados dentro da faixa normal publicada em outros

Artigo Original

Tabela 2 – Análises ecocardiográficas tridimensionais do volume e função do AE e deformação do AE

	Todos n = 77	Homens n = 36	Mulheres n = 41	Valor de p ^a
E3D				
Vol máx. VE, mL/m ²	21,2 ± 5,5	21,6 ± 5,5	20,9 ± 5,5	0,63
Vol mín. VE, mL/m ²	7,8 ± 2,5	8,3 ± 2,6	7,4 ± 2,4	0,11
Vol pré-contracção do AE, mL/m ²	11,0 ± 3,1	11,8 ± 3,1	10,4 ± 3,0	0,04
FE total do AE, %	63 ± 8	61 ± 7	64 ± 8	0,08
FE ativo do AE, %	29 ± 9	29 ± 9	29 ± 9	0,74
FE passivo do AE, %	48 ± 10	45 ± 8	50 ± 11	0,03
Deformação AE				
LASct, %	-13,2 ± 2,0	-13,1 ± 2,4	-13,2 ± 1,5	0,70
LAScd, %	17,4 ± 5,2	16,8 ± 5,0	17,8 ± 5,3	0,36
LASr, %	30,5 ± 5,9	29,8 ± 6,0	31,1 ± 5,8	0,35

FE: fração de esvaziamento; LA: átrio esquerdo; LASct: pico da ϵ global negativa do AE; LAScd: pico da ϵ global positiva do AE; LASr: ϵ global total do AE; Máx.: máximo; Mín.: mínimo; Vol pré-contracção do AE: volume do AE no início da contracção do AE; E3D: ecocardiografia tridimensional; Vol: volume. ^aTeste t de Student comparando homens versus mulheres.

Tabela 3 – Análise ecocardiográfica tridimensional de volume, função e deformação do VE

	Todos n = 77	Homens n = 36	Mulheres n = 41	Valor de p ^a
E3D				
Volume diastólico final do VE, mL/m ²	57 ± 12	60 ± 10	54 ± 13	0,04
Volume sistólico final do VE, mL/m ²	24 ± 6	25 ± 5	22 ± 7	0,05
Fração de ejeção, %	58 ± 6	58 ± 6	58 ± 6	0,61
Deformação do VE				
SLG-VE, %	-19 ± 2	-19 ± 2	-20 ± 2	0,06
SCG-VE, %	-19 ± 3	-18 ± 3	-20 ± 3	0,03
SRG-VE, %	46 ± 12	44 ± 12	48 ± 12	0,19
Pico de rotação apical, °	8,7 ± 4,2	7,9 ± 4,1	9,3 ± 4,2	0,19
Pico de rotação basal, °	-5,6 ± 3,0	-5,2 ± 2,5	-5,9 ± 3,3	0,31
Pico de twist, °	13,5 ± 5,0	12,6 ± 4,4	14,2 ± 5,4	0,18
Pico de torção, °/cm	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,5	1,7 ± 0,7	0,07
Untwist, °/s	-116 ± 32	-110 ± 34	-119 ± 31	0,26

VE: ventrículo esquerdo; SLG-VE: strain longitudinal global do VE; SCG-VE: strain circunferencial global do VE; SRG-VE: strain radial global do VE; E3D: ecocardiografia tridimensional. ^aTeste t de Student comparando homens vs. mulheres.

trabalhos.^{13,14} Os homens apresentaram volume mínimo de AE ligeiramente maior que as mulheres, o que está de acordo com estudos anteriores,¹³ mas não com outros.¹⁴

Os valores médios das medidas LAScd e LASr descritos no nosso trabalho estão dentro da faixa descrita para os valores de referência de ϵ do AE,¹⁵ ao passo que a medida LASct descrita no presente trabalho foi menor do que a descrita anteriormente.¹⁵ No entanto, há uma grande variação entre os estudos que descreveram os valores de referência da ϵ do AE devido a variações metodológicas (quadro de referência definido como zero deformação: início da onda P ou complexo QRS; inclusão ou exclusão do teto do AE; projeções apicais utilizadas na análise de ϵ do AE; equipamentos ou softwares de diferentes fornecedores),¹⁵⁻¹⁷ e influência da idade,⁷ função

diastólica do VE⁷, pressão diastólica final do VE¹⁸ e qualidade de imagem em relação aos parâmetros de ϵ do AE.

O envelhecimento correlacionou-se com a piora da função de reservatório e de conduto do AE, conforme demonstrado pela correlação positiva com os volumes mínimos do AE e pré-contracção atrial, e correlação negativa com as frações de esvaziamento total e passivo do AE, além das medidas LAScd e LASr. Outros estudos também concluíram que a idade se correlacionou positivamente com o volume mínimo do AE e negativamente com a fração de esvaziamento total do AE¹³ ou que todos os volumes do AE aumentaram com a idade.¹⁴ Outros estudos também concluíram que as medidas LAScd e LASr diminuíram com a idade.⁷ A correlação encontrada com a idade pode ser parcialmente justificada pelo efeito

Tabela 4 – Análise da deformação do VD

	Todos n = 77	Homens n = 36	Mulheres n = 41	Valor de p ^a
SLG-VD, %	-22 ± 3	-22 ± 3	-22 ± 3	0,86
SLPL-VD, %	-24 ± 5	-25 ± 5	-24 ± 4	0,17

VD: ventrículo direito; SLPL-VD: strain longitudinal da parede livre do RV; SLG-VD: strain longitudinal global do VD. ^aTeste t de Student comparando homens vs. mulheres.

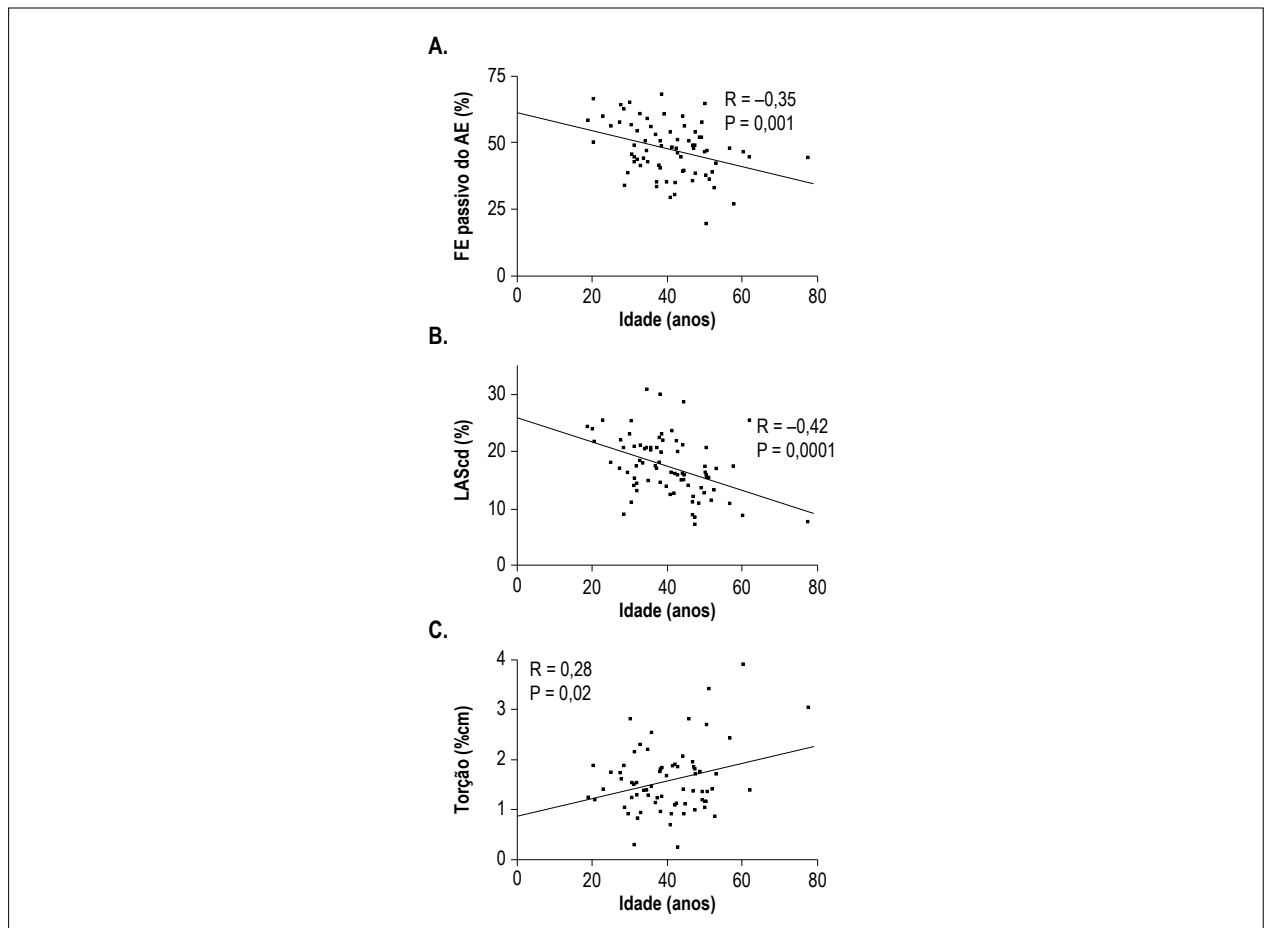


Figura 2 – Correlação entre idade e FE passiva do AE (A), LAScd (B) e torção do VE (C). LAScd: ϵ global positiva de pico do AE; FE: fração de esvaziamento; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.

conhecido da idade sobre a função diastólica do VE. Na análise de regressão múltipla, a idade permaneceu como a covariável mais comum associada aos parâmetros ecocardiográficos tridimensionais e de ϵ do AE. O sexo masculino também esteve positivamente associado ao volume de pré-contracção do AE e negativamente associado às frações de esvaziamento total e passivo do AE. Outros estudos encontraram volumes máximos e mínimos tridimensionais do AE em homens,¹³ sendo que outros não encontraram influência de sexo nos volumes tridimensionais atriais esquerdos.¹⁴ A fração de esvaziamento do AE, e as medidas LASr e LAScd diminuíram com o IMC, demonstrando um possível efeito do sobrepeso na função de reservatório e de conduto do AE. De fato, outros estudos concluíram que as frações de esvaziamento total e passivo do AE e a ϵ do AE diminuíram com o IMC.¹⁹

Os volumes do VE pela E3D descritos por nós são semelhantes aos descritos anteriormente,^{20,21} mas maiores que os descritos por outros artigos.^{22,23} Essas diferenças podem ser atribuídas a diferentes origens étnicas, pois os dois primeiros estudos são compostos por pacientes brancos e, os dois últimos, por pacientes de origens distintas. A fração de ejeção tridimensional do VE descrita por nós é similar à descrita nesses artigos. Encontramos maiores volumes de VE em homens, conforme descrito em outros trabalhos.^{20,21} Entretanto, após análise de regressão múltipla, apenas a idade esteve relacionada aos volumes tridimensionais do VE. Descrevemos uma correlação negativa entre a idade e os volumes do VE, conforme descrito anteriormente.^{21,22}

A ϵ global do VE encontrado em nossa população não diferiu de estudos anteriores que analisaram as medidas de

Tabela 5 – Regressão linear múltipla para determinar preditores independentes de novos índices ecocardiográficos

	coeficientes $\beta \pm$ erro padrão	Valor de P	R ² ajustado
Vol mín. AE			
Idade	0,07 $\pm$ 0,03	0,02	0,06
Vol pré-contracção do AE			
Idade	0,10 $\pm$ 0,03	0,002	0,15
Sexo masculino	1,57 $\pm$ 0,7	0,02	
FE total do AE			
Idade	-0,21 $\pm$ 0,09	0,02	0,09
Sexo masculino	-3,7 $\pm$ 1,8	0,04	
FE passivo do AE			
Idade	-0,27 $\pm$ 0,11	0,01	0,24
Sexo masculino	-5,3 $\pm$ 2,0	0,01	
IMC	-0,9 $\pm$ 0,3	0,01	
LAScd			
Idade	-0,16 $\pm$ 0,05	0,003	0,29
IMC	-0,60 $\pm$ 0,17	0,0006	
LASr			
Idade	-0,17 $\pm$ 0,06	0,0007	0,25
IMC	-0,67 $\pm$ 0,20	<0,001	
Volume diastólico final do VE			
Idade	-0,36 $\pm$ 0,14	0,01	0,08
Volume sistólico final do VE			
Idade	-0,19 $\pm$ 0,07	0,007	0,10
SLG-VE			
IMC	0,23 $\pm$ 0,09	0,01	0,07
SLG-VE			
Sexo masculino	1,6 $\pm$ 0,7	0,03	0,05
Pico de rotação apical			
Idade	0,12 $\pm$ 0,05	0,01	0,07
Pico de twist			
Idade	0,14 $\pm$ 0,06	0,02	0,08
Pico de torção			
Idade	0,02 $\pm$ 0,007	0,02	0,07
SLG-VD			
IMC	0,31 $\pm$ 0,10	0,002	0,18
Etnia	0,71 $\pm$ 0,10	0,05	
SLPL-VD			
IMC	0,56 $\pm$ 0,17	0,002	0,13

FE: fração de esvaziamento; LA: átrio esquerdo; LASct: pico da ϵ global negativa do AE; LAScd: pico da ϵ global positiva do AE; LASr: ϵ global total do AE; Máx.: máximo; Mín.: mínimo; Vol pré-contracção do AE: volume do AE no início da contracção do AE; E3D: ecocardiografia tridimensional; Vol: volume; SLPL-VD: strain longitudinal da parede livre do RV; SLG-VD: strain longitudinal global do VD. ^aTeste t de Student comparando homens versus mulheres.

SLG-VE,²⁴⁻²⁸ SCG-VE^{25,26,28} e SRG-VE.²⁵⁻²⁸ No entanto, outros estudos descreveram maior SCG-VE em indivíduos normais do que nós²⁷ e uma metanálise recente de 24 estudos encontrou valores médios de SLG-VE e SRG-VE muito semelhantes aos nossos achados, mas maior média da medida SCG-VE, em

comparação com a nossa.²⁹ Encontramos maior SCG-VE em mulheres e uma tendência da medida SLG-VE ser maior em mulheres, o que está de acordo com outros estudos que encontraram maiores medidas de SCG-VE^{25,27} e SLG-VE^{26,27} em mulheres. A análise de regressão múltipla confirmou

a relação positiva independente entre mulheres e valores absolutos de SCG-VE. Embora outros estudos tenham encontrado correlação entre a ϵ do VE e a idade,^{25,28} não pudemos confirmar esses resultados. Kocabay et al.²⁶ também não encontraram diferença na ϵ do VE entre diferentes faixas etárias.²⁶ A análise de regressão múltipla demonstrou que os valores absolutos de SLG-VE diminuíram com o IMC, conforme descrito anteriormente.²⁶

A rotação e o twist do VE descritos por nós são semelhantes aos valores descritos anteriormente,³⁰ mas inferiores aos descritos em outros estudos,^{26,31} e superiores aos descritos em outros trabalhos.²⁸ A torção e o twist do VE aumentaram com a idade, conforme descrito por outros autores.^{26,28} As razões para as diferenças encontradas na ϵ e na torção média do VE entre o nosso e outros estudo podem ser devidas à heterogeneidade introduzida por diferentes fornecedores de equipamentos,³² idade,²⁵ distribuição por sexo²⁵⁻²⁷ e a técnica usada para obter as medidas SLG-VE e SRG-VE.²⁷

Com relação à deformação do VD, a medida SLPL-VD descrita por nós se mostrou semelhante à encontrada em estudos anteriores,³³ mas um pouco menor do que a descrita em outros trabalhos.³⁴ Embora não tenhamos encontrado correlação entre a ϵ do VD and e a idade após a análise de regressão múltipla ou diferenças com base no sexo, outros estudos³³ concluíram que a medida SLPL-VD diminuiu com o envelhecimento e foi menor entre os homens. Após a análise de regressão múltipla, os valores absolutos da medida SLG-VD diminuíram com o IMC e a etnia, e a medida SLPL-VD também diminuiu com o IMC. Embora não possamos comparar esses resultados com os encontrados na literatura, a SLG-VE é descrita como decrescente com o IMC²⁶ e a etnia pode influenciar a ϵ do VE.²⁵ Mais estudos em indivíduos sem doenças conhecidas são necessários para validar os valores de referência.

Limitações

Nossos dados foram obtidos pelo equipamento de um único fornecedor, mas a tecnologia de medições ecocardiográficas tridimensionais e EST pode diferir entre diferentes fornecedores e versões de software Echopac. Na verdade, a SLG-VE medida com sete marcas diferentes apresentou uma diferença pequena, porém significativa.³⁵

Utilizamos uma abordagem multibatimentos para adquirir volumes 3D. As imagens tridimensionais geralmente oferecem uma resolução temporal maior que imagens de um batimento, mas podem ter uma resolução espacial menor devido a artefatos de costura.³⁶ No entanto, a correlação com volumes medidos por ressonância cardíaca foi descrita como excelente, independentemente do número de ciclos cardíacos utilizados.³⁷

Recentemente, foram desenvolvidos novos softwares dedicados³⁸ para medir os volumes tridimensionais do AE, podendo resultar em dados ligeiramente diferentes dos nossos. No entanto, descrevemos boas concordâncias intra e interobservadores referentes às nossas medidas de volume tridimensional do AE⁵ e a correlação entre o software 3D não dedicado para medir o volume do AE e a ressonância cardíaca foi descrita como significativa.³⁹

Nosso trabalho não incluiu um número suficiente de indivíduos de todos os grupos étnicos que compõem a

população brasileira, como brasileiros asiáticos e indígenas. Outra limitação é que não realizamos exames laboratoriais para excluir pacientes que desconheciam comorbidades associadas. Além disso, não excluímos pacientes com sobrepeso. De fato, 41 pacientes (53%) apresentavam sobrepeso (IMC ≥ 25 e <30 kg/m²). No entanto, o sobrepeso está se tornando cada vez mais prevalente entre os brasileiros e o percentual total neste artigo é próximo ao valor divulgado pelo IBGE (56,9%).⁴⁰

Conclusões

Apresentam-se os valores para os novos índices ecocardiográficos em voluntários brasileiros normais e suas diferenças entre homens e mulheres, bem como sua correlação com a idade. No entanto, encontramos diferenças nos valores de referência entre o nosso e outros estudos, o que pode ser explicado pela heterogeneidade introduzida por diferentes fornecedores de equipamentos, idade, distribuição por sexo, etnia e técnica utilizada para medir a ϵ do VE, AE ou VD.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Saraiva RM, Costa AR. Obtenção de dados: Saraiva RM, Scolin EMB, Pacheco NP, Bouret ME, Holanda MT. Análise e interpretação dos dados: Saraiva RM, Bouret ME, Mediano MFF, Holanda MT, Costa AR. Análise estatística: Saraiva RM, Mediano MFF, Costa AR. Obtenção de financiamento: Saraiva RM. Redação do manuscrito: Saraiva RM, Mediano MFF, Holanda MT, Costa AR. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Saraiva RM, Scolin EMB, Pacheco NP, Bouret ME, Mediano MFF, Costa AR.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro, Brasil (processo E-26/201.561/2014 e E-26/110.176/2014 ao Dr. Saraiva), Programa Estratégico de Apoio à Pesquisa em Saúde/Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasil (processo 407655/2012-3 e 421843/2017-9 ao Dr. Saraiva), a Cnpq (processo 305088/2013-0 ao Dr. Saraiva).

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas sob o número de protocolo 0059.0.009.000-09. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afalalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(1):1-39.
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(9):911-39.
- Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25(1):3-46.
- Gomes VA, Alves GF, Hadlich M, Azevedo CF, Pereira IM, Santos CR, et al. Analysis of Regional Left Ventricular Strain in Patients with Chagas Disease and Normal Left Ventricular Systolic Function. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29(7):679-88.
- Nascimento CA, Gomes VA, Silva SK, Santos CR, Chambela MC, Madeira FS, et al. Left atrial and left ventricular diastolic function in chronic chagas disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26(12):1424-33.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(2):107-33.
- Saraiva RM, Demirkol S, Buakhamsri A, Greenberg N, Popovic ZB, Thomas JD, et al. Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(2):172-80.
- Zegers M, de Bruijne MC, Wagner C, Groenewegen PP, van der WC, de Vet HC. The inter-rater agreement of retrospective assessments of adverse events does not improve with two reviewers per patient record. *J Clin Epidemiol* 2010;63(1):94-102.
- Angelo LC, Vieira ML, Rodrigues SL, Morelato RL, Pereira AC, Mill JG, et al. Echocardiographic reference values in a sample of asymptomatic adult Brazilian population. *Arq Bras Cardiol* 2007;89(3):168-90.
- Schwartzman PR, Fuchs FD, Mello AG, Coli M, Schwartzman M, Moreira LB. Normal values of echocardiographic measurements. A population-based study. *Arq Bras Cardiol* 2000;75(2):107-14.
- Dalen H, Thorstensen A, Vatten LJ, Aase SA, Stoylen A. Reference values and distribution of conventional echocardiographic Doppler measures and longitudinal tissue Doppler velocities in a population free from cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3(5):614-22.
- Daimon M, Watanabe H, Abe Y, Hirata K, Hozumi T, Ishii K, et al. Normal values of echocardiographic parameters in relation to age in a healthy Japanese population: the JAMP study. *Circ J* 2008;72(11):1859-66.
- Aune E, Baekkevar M, Roislien J, Rodevand O, Otterstad JE. Normal reference ranges for left and right atrial volume indexes and ejection fractions obtained with real-time three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10(6):738-44.
- Badano LP, Miglioranza MH, Mihaila S, Peluso D, Xhaxho J, Marra MP, et al. Left Atrial Volumes and Function by Three-Dimensional Echocardiography: Reference Values, Accuracy, Reproducibility, and Comparison With Two-Dimensional Echocardiographic Measurements. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9(7).
- Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30(1):59-70.
- Badano LP, Kolias TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19(6):591-600.
- Vieira MJ, Teixeira R, Goncalves L, Gersh BJ. Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(5):463-78.
- Wakami K, Ohte N, Asada K, Fukuta H, Goto T, Mukai S, et al. Correlation between left ventricular end-diastolic pressure and peak left atrial wall strain during left ventricular systole. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(7):847-51.
- Tadic M, Cuspidi C, Ilic I, Suzic-Lazic J, Zivanovic V, Jokica L, et al. The relationship between blood pressure variability, obesity and left atrial phasic function in hypertensive population. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016;32(4):603-12.
- Aune E, Baekkevar M, Rodevand O, Otterstad JE. Reference values for left ventricular volumes with real-time 3-dimensional echocardiography. *Scand Cardiovasc J* 2010;44(1):24-30.
- Bernard A, Addetia K, Dulgheru R, Caballero L, Sugimoto T, Akhaladze N, et al. 3D echocardiographic reference ranges for normal left ventricular volumes and strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18(4):475-83.
- Fukuda S, Watanabe H, Daimon M, Abe Y, Hirashiki A, Hirata K, et al. Normal values of real-time 3-dimensional echocardiographic parameters in a healthy Japanese population: the JAMP-3D Study. *Circ J* 2012;76(5):1177-81.
- Chahal NS, Lim TK, Jain P, Chambers JC, Kooner JS, Senior R. Population-based reference values for 3D echocardiographic LV volumes and ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5(12):1191-7.
- Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2(1):80-4.
- Sun JP, Lee AP, Wu C, Lam YY, Hung MJ, Chen L, et al. Quantification of left ventricular regional myocardial function using two-dimensional speckle tracking echocardiography in healthy volunteers - A multi-center study. *Int J Cardiol* 2013;167(2):495-501.
- Kocabay G, Muraru D, Peluso D, Cucchini U, Mihaila S, Padayattil-Jose S, et al. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. *Rev Esp Cardiol* 2014;67(8):651-8.
- Cheng S, Larson MG, McCabe EL, Osypiuk E, Lehman BT, Stanev P, et al. Age- and sex-based reference limits and clinical correlates of myocardial strain and synchrony: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(5):692-9.
- Maharaj N, Peters F, Khandheria BK, Libhaber E, Essop MR. Left ventricular twist in a normal African adult population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14(6):526-33.
- Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26(2):185-91.
- Helle-Valle T, Remme EW, Lyseggen E, Pettersen E, Vartdal T, Opdahl A, et al. Clinical assessment of left ventricular rotation and strain: a novel approach for quantification of function in infarcted myocardium and its border zones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297(1):H257-H267.
- Kim HK, Sohn DW, Lee SE, Choi SY, Park JS, Kim YJ, et al. Assessment of left ventricular rotation and torsion with two-dimensional speckle tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20(1):45-53.
- Tagikig K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ J* 2012;76(11):2623-32.

33. Chia EM, Hsieh CH, Boyd A, Pham P, Vidaic J, Leung D, et al. Effects of age and gender on right ventricular systolic and diastolic function using two-dimensional speckle-tracking strain. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(10):1079-86.
34. Guendouz S, Rappeneau S, Nahum J, Dubois-Rande JL, Gueret P, Monin JL, et al. Prognostic significance and normal values of 2D strain to assess right ventricular systolic function in chronic heart failure. *Circ J* 2012;76(1):127-36.
35. Farsalinos KE, Daraban AM, Unlu S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(10):1171-81, e2.
36. Spitzer E, Ren B, Zijlstra F, Mieghem NMV, Geleijnse ML. The Role of Automated 3D Echocardiography for Left Ventricular Ejection Fraction Assessment. *Card Fail Rev* 2017;3(2):97-101.
37. Macron L, Lim P, Bensaid A, Nahum J, Dussault C, Mitchell-Heggs L, et al. Single-beat versus multibeam real-time 3D echocardiography for assessing left ventricular volumes and ejection fraction: a comparison study with cardiac magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3(4):450-5.
38. Mor-Avi V, Yodanis C, Jenkins C, Kuhl H, Nesser HJ, Marwick TH, et al. Real-time 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: multicenter study for validation with CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5(8):769-77.
39. Artang R, Migrino RQ, Harmann L, Bowers M, Woods TD. Left atrial volume measurement with automated border detection by 3-dimensional echocardiography: comparison with Magnetic Resonance Imaging. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:16.
40. Governo do Brasil. PNS. Mais da metade dos adultos estão acima do peso. [Internet] [Acesso em 20 maio 2019] Disponível em <http://www.brasil.gov.br/noticias/saude/2015/08/mais-da-metade-dos-adultos-estao-acima-do-peso>.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Ecocardiografia Tridimensional e Análise do Strain Miocárdico: Prontos para Uso na Prática Clínica

Real-Time Three-Dimensional Echocardiography and Myocardial Strain: Ready for Use in Clinical Practice

Frederico Jose Neves Mancuso ^{ID}

Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina - Cardiologia e Medicina de Urgência, São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Análise da Função Ventricular Esquerda e Direita e Atrial Esquerda pelo Ecocardiograma Tridimensional e Análise da Deformação Bidimensional em Voluntários Saudáveis Brasileiros

A capacidade da ecocardiografia de quantificar volumes e de avaliar a função contrátil das câmaras cardíacas teve grande evolução nos últimos anos, particularmente devido ao desenvolvimento da ecocardiografia tridimensional (eco3D) e com a possibilidade de evolução da deformação miocárdica (*Strain*) pela técnica de *speckle tracking*.¹⁻³

Diferente da ecocardiografia bidimensional, na qual há necessidade de inferências geométricas e cálculos matemáticos, o exame tridimensional permite a medida direta dos volumes ventriculares e atriais, dos quais são obtidos dados de função, como a fração de ejeção dos ventrículos esquerdo e direito, além da função atrial esquerda, incluindo os parâmetros de fração de esvaziamento total e fração de esvaziamento ativa.⁴⁻⁷

Além disso, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo pela eco3D se mostrou um melhor parâmetro prognóstico que a obtida pela imagem bidimensional,⁸ sendo ainda um método com melhor reprodutibilidade e correlação com a ressonância magnética cardíaca do que a ecocardiografia bidimensional.^{1,9,10}

Mais recentemente, houve o desenvolvimento da técnica de *speckle tracking* para a mensuração da deformação miocárdica (*Strain*) - um novo parâmetro para avaliação da função sistólica dos ventrículos esquerdo e direito e dos átrios.^{1,3}

O *Strain* miocárdico é um parâmetro que parece se alterar antes da fração de ejeção em diversas doenças que possam evoluir com comprometimento da função sistólica, como nas cardiomiopatias, valvopatias, quimioterapia cardiotoxicas, hipertensão pulmonar, entre outras, além de ter valor prognóstico em diferentes condições clínicas.^{1,3,11-13}

Para o uso destas novas tecnologias na prática clínica, é fundamental existirem valores de referência. Diretrizes internacionais sugerem estes valores, porém eles

são baseados em poucos estudos.^{1-3,6,14} Mais recentemente, a *European Association of Cardiovascular imaging*, realizou um estudo multicêntrico que incluiu 440 indivíduos para determinar valores de referência de eco3D e *Strain* para a população europeia.⁶

Assim, o estudo publicado por Saraiva et al.,¹⁵ tem grande importância no cenário nacional, já que os valores de referência oriundos de publicações internacionais nem sempre são apropriados para uso na população brasileira, a qual possui distribuição étnica e miscigenação peculiares.¹⁵

O presente estudo teve a preocupação em selecionar um grupo de indivíduos representativos da população brasileira, incluindo uma população com distribuição étnica semelhante à observada no censo demográfico do IBGE.¹⁵ Destaca-se também o cuidado em avaliar as sorologias para Chagas em todos os indivíduos incluídos.

Foram determinados os valores de referência para diferentes parâmetros obtidos pela eco3D, incluindo os volumes ventriculares diastólico e sistólico, assim como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e os diferentes volumes atriais esquerdos ao longo do ciclo cardíaco, permitindo determinar suas frações de esvaziamento total, ativa e passiva.¹⁵

Em relação aos parâmetros derivados do *speckle tracking* e *Strain* miocárdico, foram determinados os valores de normalidade do *Strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo - parâmetro mais confiável e utilizado para avaliação da deformação miocárdica^{1,3} - assim como o *Strain* radial e o *Strain* circunferencial desta câmara. Para o ventrículo direito, foram determinados seu *Strain* global e o *Strain* da parede livre.¹⁵

Completando, foram também determinados os valores de normalidade para os diferentes *Strains* atriais ao longo do ciclo cardíaco e valores de rotação basal e apical, *twist*, *untwist* e torção do ventrículo esquerdo.¹⁵

Considerando o uso na prática clínica de valores normais como aqueles compreendidos entre dois desvios-padrões abaixo e acima da média, podemos concluir que os serviços de ecocardiografia brasileiros já podem implementar estes novos valores de referência para a população brasileira quando utilizarem as novas técnicas ecocardiográficas, sem necessidade de recorrer a valores de referência obtidos em outras populações.

Palavras-chave

Função Ventricular Esquerda; Ecocardiografia Tridimensional; Strain; Speckle Tracking; Valores de Referência.

Correspondência: Frederico Jose Neves Mancuso •

Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina -
Cardiologia - Rua Botucatu, 720. CEP 04124-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: fredmancuso@uol.com.br

DOI: 10.5935/abc.20190179

Referências

1. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, Gheorghiade M, Butler J. Echocardiographic evaluation of left ventricular structure and function: new modalities and potential applications in clinical trials. *J Card Fail.* 2012;18(2):159-72.
2. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(1):3-46.
3. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(3):277-313.
4. Mancuso FJ, Almeida DR, Moisés VA, Oliveira WA, Mello ES, Poyares D, Tufik S, Carvalho AC, Campos O. Left atrial dysfunction in chagas cardiomyopathy is more severe than in idiopathic dilated cardiomyopathy: a study with real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(5):526-32.
5. Ancona R, Comenale Pinto S, Caso P, D'Andrea A, Di Salvo G, Arenga F, et al. Left atrium by echocardiography in clinical practice: from conventional methods to new echocardiographic techniques. *Scientific World Journal.* 2014;2014:451042.
6. Bernard A, Addetia K, Dulgheru R, Caballero L, Sugimoto T, Akhaladze N, et al. 3D echocardiographic reference ranges for normal left ventricular volumes and strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(4):475-83.
7. Mancuso FJ, Moisés VA, Almeida DR, Poyares D, Storti LJ, Oliveira WA, et al. Left atrial volume determinants in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(1):65-70.
8. Mancuso FJN, Moisés VA, Almeida DR, Poyares D, Storti LJ, Brito FS, et al. Prognostic value of real-time three-dimensional echocardiography compared to two-dimensional echocardiography in patients with systolic heart failure. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34(4):553-60.
9. Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L, Marwick TH. Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(4):878-86.
10. Keller AM, Gopal AS, King DL. Left and right atrial volume by freehand three-dimensional echocardiography: in vivo validation using magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2000;1(1):55-65.
11. da Costa Junior AA, Ota-Arakaki JS, Ramos RP, Uellendahl M, Mancuso FJ, Gil MA, Fischer CH, Moises VA, de Camargo Carvalho AC, Campos O. Diagnostic and prognostic value of right ventricular strain in patients with pulmonary arterial hypertension and relatively preserved functional capacity studied with echocardiography and magnetic resonance. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(1):39-46.
12. Luo R, Cui H, Huang D, Sun L, Song S, Sun M, Li G. Early Assessment of Right Ventricular Function in Systemic Lupus Erythematosus Patients using Strain and Strain Rate Imaging. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(1):75-81.
13. Kang Y, Wang W, Zhao H, Qiao Z, Shen X, He B. Assessment of Subclinical Doxorubicin-induced Cardiotoxicity in a Rat Model by Speckle-Tracking Imaging. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2):132-9.
14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14.
15. Saraiva RM, Scolin EMB, Pacheco NP, Bouret ME, Mediano MPF, Holanda MT, et al. 3-Dimensional Echocardiography and 2-D Strain Analysis of Left Ventricular, Left Atrial and Right Ventricular Function in Healthy Brazilian Volunteers. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(5):935-945.



Fibrilação Auricular de Novo no Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST: Preditores e Impacto na Terapêutica e Mortalidade

New-Onset Atrial Fibrillation in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Predictors and Impact on Therapy And Mortality

Kisa Hyde Congo,¹ Adriana Belo,² João Carvalho,¹ David Neves,¹ Rui Guerreiro,¹ João António Pais,¹ Diogo Brás,¹ Mafalda Carrington,¹ Bruno Piçarra,¹ Ana Rita Santos,¹ José Aguiar¹

Hospital Espírito Santo de Évora,¹ Évora – Portugal

Centro Nacional Coleção de Dados em Cardiologia,² Coimbra – Portugal

Resumo

Fundamento: A fibrilação auricular de novo no contexto de infarto agudo do miocárdio representa um importante desafio com potencial impacto prognóstico.

Objetivo: Determinar a incidência, impacto na terapêutica e mortalidade, e identificar possíveis preditores do aparecimento de fibrilação auricular de novo durante o internamento por infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST.

Métodos: Estudamos todos os pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST inseridos consecutivamente de 2010 a 2017 num registo nacional português e comparamos dois grupos: 1 - sem fibrilação auricular; 2- com fibrilação auricular de novo. Efetuamos análise com modelo de regressão logística para avaliar o impacto de fibrilação auricular de novo na mortalidade intra-hospitalar e identificar preditores independentes para o seu aparecimento. Para teste de hipóteses, considerou-se significativo $p < 0,05$.

Resultados: Estudamos 6325 pacientes, dos quais 365 (5,8%) apresentaram fibrilação auricular de novo. Não houve diferença no número de pacientes reperfundidos nem na estratégia de reperfusão. No grupo 2, terapêutica com betabloqueadores e IECA/ARA foi menos frequente, 20,6% tiveram alta sob anticoagulação oral e 16,1% sob terapêutica tripla. A fibrilação auricular de novo associou-se a maior incidência de complicações e mortalidade intra-hospitalar, mas não foi preditor independente de mortalidade intra-hospitalar. Identificamos idade, acidente vascular cerebral prévio, infarto inferior e bloqueio auriculoventricular completo como preditores independentes de fibrilação auricular de novo.

Conclusões: A fibrilação auricular de novo continua sendo uma complicação frequente do infarto agudo do miocárdio, estando associada a aumento das complicações e mortalidade intra-hospitalar. Apenas 36,7% desses pacientes teve alta sob anticoagulação. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(5):948-957)

Palavras-chave: Fibrilação Atrial; Infarto do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST/complicações; Hospitalização; Mortalidade; Anti-Hipertensivos; Anticoagulantes.

Abstract

Background: New-onset atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction represents an important challenge, with prognostic significance.

Objective: To study the incidence, impact on therapy and mortality, and to identify predictors of development of new-onset atrial fibrillation during hospital stay for ST-segment elevation myocardial infarction.

Methods: We studied all patients with ST-elevation myocardial infarction included consecutively, between 2010 and 2017, in a Portuguese national registry and compared two groups: 1 – no atrial fibrillation and 2 – new-onset atrial fibrillation. We adjusted a logistic regression model data analysis to assess the impact of new-onset atrial fibrillation on in-hospital mortality and to identify independent predictors of its development. A p value < 0.05 was considered significant.

Results: We studied 6325 patients, and new-onset atrial fibrillation was found in 365 (5.8%). Reperfusion was successfully accomplished in both groups with no difference regarding type of reperfusion. In group 2, therapy with beta-blockers and angiotensin-conversion enzyme (ACE) inhibitors/angiotensin receptor blockers (ARBs) was less frequent, 20.6% received anticoagulation at discharge and 16.1% were on triple therapy. New-onset atrial fibrillation was associated with more in-hospital complications and mortality. However, it was not found as an independent predictor of in-hospital mortality. We identified age, prior stroke, inferior myocardial infarction and complete atrioventricular block as independent predictors of new-onset atrial fibrillation.

Conclusion: New-onset atrial fibrillation remains a frequent complication of myocardial infarction and is associated with higher rate of complications and in-hospital mortality. Age, prior stroke, inferior myocardial infarction and complete atrioventricular block were independent predictors of new onset atrial fibrillation. Only 36.7% of the patients received anticoagulation at discharge. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(5):948-957)

Keywords: Atrial Fibrillation; ST Elevation Myocardial Infarction/complications; Hospitalization; Mortality; Antihypertensive; Anticoagulants.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Kisa Hyde Congo •

Hospital Espírito Santo de Évora - Largo Senhor da Pobreza, s/n Évora 7000-811 – Portugal

E-mail: kisacongo@gmail.com, kisaahydecongo@gmail.com

Artigo recebido em 05/10/2018, revisado em 04/01/2019, aceito em 13/02/2019

DOI: 10.5935/abc.20190190

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais comumente encontrada e muitas vezes complica o infarto agudo do miocárdio (IAM) com fibrilação atrial de novo de 6–21%.¹ Neste contexto clínico, a ocorrência de FA é significativa, tendo em vista que frequências ventriculares rápidas e irregulares podem prejudicar ainda mais a circulação coronariana. A etiologia da FA, nesse contexto, assim como em doenças críticas, é provavelmente multifatorial e inclui isquemia, perfusão atrial reduzida, vias glicolíticas anaeróbias, inflamação, fatores neuro-humorais, anormalidades na regulação autonômica, pressão ventricular esquerda diastólica final elevada e pressão atrial elevada.²⁻⁴ A maior parte das evidências demonstra que a FA em pacientes hospitalizados por IAM representa um desafio importante, no que diz respeito ao papel dos fármacos antiarrítmicos e do tratamento antitrombótico.^{1,2} O desenvolvimento de FA está ligado a pior prognóstico e impacto adverso na mortalidade intra-hospitalar e a longo prazo.^{5,6} Esse fato parece se aplicar também à FA transitória, que se reverteu para ritmo sinusal no momento da alta hospitalar.

Com os avanços nas estratégias de reperfusão e tratamentos atuais com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), estatinas e terapia antiplaquetária, pode-se prever que haveria uma mudança na incidência e no impacto prognóstico da FA no cenário de IAM.²

O objetivo deste estudo foi determinar a incidência de FA em pacientes hospitalizados por infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMcSST), identificar preditores do desenvolvimento de FA e analisar seu impacto na terapia e mortalidade intra-hospitalar, no contexto de IAM administrado de acordo com as estratégias das diretrizes mais recentes.

Métodos

Realizamos um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico e identificamos todas as internações hospitalares no período de outubro de 2010 a agosto de 2017 com diagnóstico inicial, na alta hospitalar, de IAMcSST, incluídas consecutivamente em um registro nacional multicêntrico português sobre Síndromes Coronarianas Agudas (ProACS). O registro português conta com 25 departamentos de cardiologia, tendo recebido a aprovação e autorização do Comitê Nacional de Proteção de Dados (número de autorização 3140/2010), e está registrado no site ClinicalTrials.gov com o número de identificação NCT 01642329.

Utilizamos a terceira definição universal de IAMcSST como um novo supradesnívelamento do segmento ST no ponto J $\geq 0,1$ mV em duas derivações contíguas ou novo bloqueio completo do ramo esquerdo, por mais de 30 minutos, em um cenário clínico compatível com isquemia miocárdica aguda.

A FA de novo foi definida como a primeira ocorrência de FA no momento do infarto do miocárdio (IM) ou em qualquer momento após o início do IM, na ausência de diagnóstico prévio.

Dividimos os pacientes em 2 grupos: Grupo 1 – Pacientes que não desenvolveram FA durante a internação hospitalar por IAMcSST e Grupo 2 – Pacientes com FA de novo durante internação hospitalar por IAMcSST. Foram excluídos pacientes com diagnóstico prévio de FA ou terapia prévia de anticoagulação.

Em cada paciente, foram coletadas as características clínicas basais, incluindo dados demográficos e histórico do paciente (comorbidades cardiovasculares e não cardiovasculares). Foram analisados os dados relacionados à angiografia coronariana, intervenção coronariana percutânea (número de vasos afetados e número de vasos tratados), função ventricular esquerda (avaliada por ecocardiografia, ressonância magnética, tomografia computadorizada, angiografia ou cintilografia) e terapia medicamentosa intra-hospitalar e pós-alta. As variáveis de desfecho estudadas foram mortalidade e complicações intra-hospitalares, a saber: insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, acidente vascular cerebral, hemorragia importante, bloqueio atrioventricular (AV), taquicardia ventricular, parada cardíaca, complicações mecânicas do IAM e necessidade de ventilação mecânica invasiva, cateter de Swan-Ganz, estimulação cardíaca intravenosa, balão intra-aórtico ou dispositivo de assistência ventricular.

Comparamos os desfechos definidos em ambos os grupos e realizamos análise de dados multivariada para avaliar os preditores independentes para FA de novo e o impacto da FA de novo na mortalidade intra-hospitalar.

O protocolo de estudo está de acordo com a Declaração de Helsinki.

Análise de dados

As variáveis categóricas foram caracterizadas por frequências absolutas e relativas e as variáveis numéricas por médias e desvios padrão para distribuições simétricas; para distribuições assimétricas, foram usados medianas e intervalos interquartis. Verificou-se a normalidade dos dados através do teste de Kolmogorov-Smirnov.

Foram feitas comparações entre os grupos no que diz respeito às variáveis categóricas, utilizando o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Para as variáveis contínuas, utilizamos os testes *t* não pareados para comparar as médias, quando possível. Do contrário, utilizou-se o teste U de Mann-Whitney para comparar as medianas.

Os preditores foram determinados ajustando-se o modelo de regressão logística. As variáveis foram selecionadas para serem incluídas no modelo usando o método *stepwise forward*, juntamente com o teste da razão de verossimilhança. Para cada variável incluída no modelo de regressão, também foram estimados o intervalo de confiança de 95% (IC95%) e a *odds ratio* ajustada. A qualidade do ajuste dos modelos foi avaliada determinando a área sob a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) e sua sensibilidade e especificidade.

Obteve-se uma estimativa de Kaplan-Meier para o tempo até o óbito. Realizou-se a comparação de duas funções de sobrevida pelo teste de log-rank.

As análises estatísticas foram feitas no software SPSS 19.0® a um nível de significância de 5% para teste de hipóteses.

Resultados

Identificou-se um total de 6.957 pacientes com diagnóstico primário de infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST. Foram excluídos 632 pacientes devido ao diagnóstico prévio de FA, terapia prévia de anticoagulação ou informações faltantes. No total, 6.325 pacientes foram

incluídos (Figura 1). Detectou-se FA de novo em 365 pacientes (5,8%). A Tabela 1 mostra as características basais gerais e de ambos os grupos.

Com relação aos dados demográficos e comorbidades dos pacientes, os pacientes que desenvolveram FA de novo tinham idade mais avançada, maior prevalência do sexo feminino, maior prevalência de hipertensão, diabetes mellitus, cirurgia de revascularização miocárdica prévia, valvulopatia cardíaca, insuficiência cardíaca (IC) prévia, acidente vascular cerebral prévio, doença arterial periférica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e demência. Houve menor prevalência de tabagismo e histórico familiar de doença coronariana no grupo 2. Não houve diferença entre os dois grupos em relação às demais características analisadas.

Os dados clínicos no momento da internação são apresentados na Tabela 2. Os pacientes do grupo 2 apresentaram maior frequência cardíaca e menor pressão arterial sistólica no momento da internação. Os pacientes do grupo 2 apresentaram insuficiência cardíaca com maior frequência.

Com relação à terapia, a reperfusão foi realizada com sucesso em ambos os grupos (Figura 2), sem diferença significativa. No entanto, os pacientes que desenvolveram FA apresentaram maior tempo desde o início dos sintomas até a reperfusão [mediana de 243 (166–400) minutos vs. 267 (185–398) minutos, $p = 0,033$]. O número de pacientes submetidos à angiografia coronariana ou angioplastia não

se mostrou estatisticamente diferente. Não houve diferença no número de vasos acometidos, embora os pacientes do grupo 2 tenham apresentado maior prevalência de tronco comum da coronária esquerda (3,0% vs. 5,2%, $p = 0,041$), sem diferença em relação a doenças de outros vasos. Os pacientes do grupo 2 haviam implantado maior número de stents metálicos (25,1% vs. 35,4%, $p = 0,003$). Os dispositivos de trombectomia foram mais utilizados em pacientes do grupo 2 (32,5% vs. 42,9%, $p < 0,001$).

A terapia medicamentosa durante a internação hospitalar e na alta encontra-se nas Tabelas 3, 4 e 5. A maioria dos pacientes desenvolveu FA de novo no primeiro dia [mediana 0 (0-1) dias; média $1,2 \pm 3,5$ dias].

A FA de novo mostrou-se associada a maior índice de complicações intra-hospitalares, a saber: pior função ventricular esquerda, maior prevalência de IC, choque cardiogênico, bloqueio AV, taquicardia ventricular, parada cardíaca, complicações mecânicas, acidente vascular cerebral e hemorragia importante (Tabela 6).

Também esteve associada a uma necessidade mais frequente de cateter de Swan-Ganz, balão intra-aórtico, ventilação mecânica invasiva e estimulação cardíaca intravenosa (Tabela 7). A duração da internação foi maior nos pacientes do grupo 2 [3 (3; 5) dias vs. 5 (4; 9) dias, $p < 0,001$]. A mortalidade intra-hospitalar foi maior nos pacientes que desenvolveram FA de novo (3,8% vs. 13,4%;

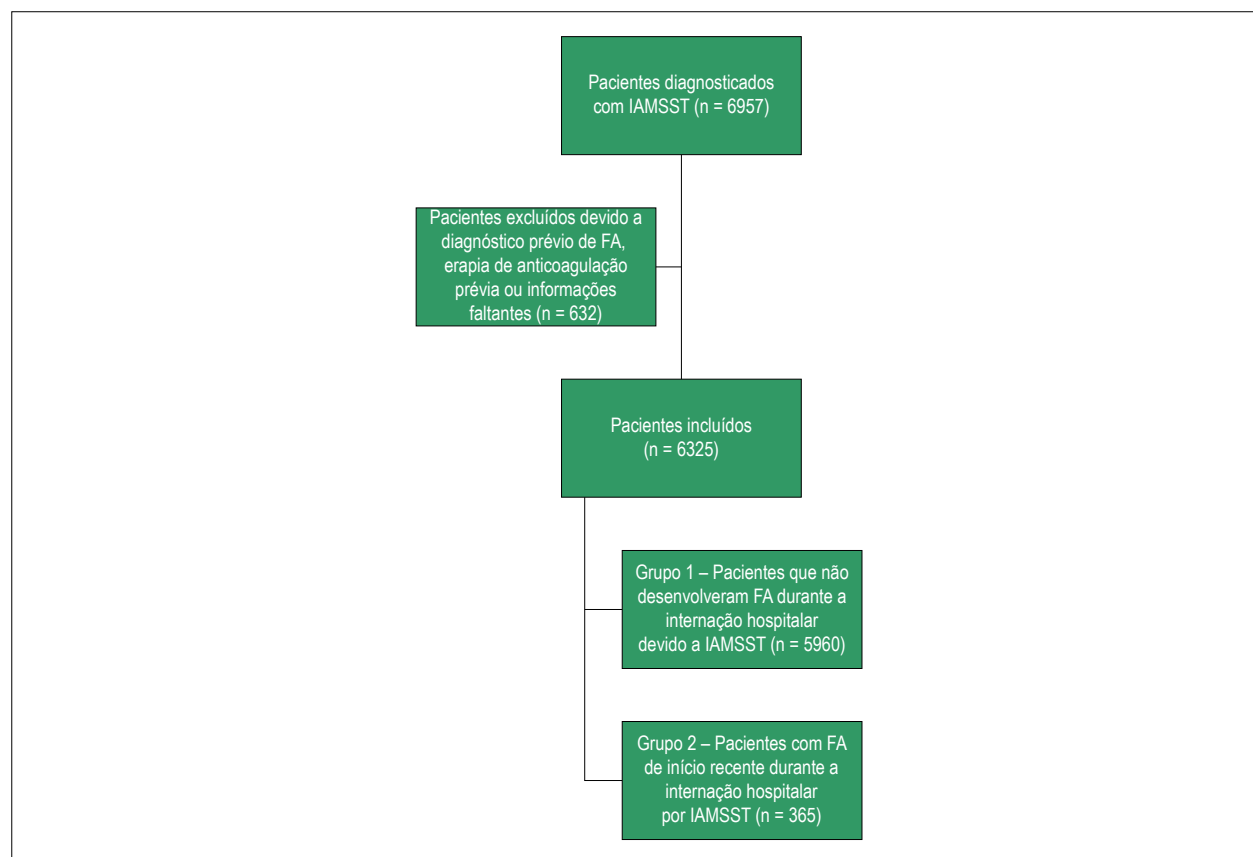


Figura 1 – Fluxograma com pacientes incluídos e excluídos.

Tabela 1 – Características basais

N	Todos	Grupo 1 – Sem FA	Grupo 2 – FA de novo	p	OR (IC 95%)
	6325	5960 (94,2%)	365 (5,8%)		
Sexo feminino (%)	24,2	23,6	34,2	< 0,001	1,69 (1,35–2,12)
Idade (anos) ≥ 75 (%)	63 ± 13	62 ± 13	71 ± 13	< 0,001	3,24 (2,61–4,01)
	21,6	20,1	44,9	< 0,001	
IMC >30 (%)	20,1	20,2	18,3	0,413	0,89 (0,67–1,18)
Hipertensão arterial (%)	59,6	59,0	69,1	<0,001	1,55 (1,23–1,95)
Diabetes mellitus (%)	23,7	23,4	28,8	0,021	1,32 (1,04–1,67)
Dislipidemia (%)	51,1	51,4	47,7	0,186	0,86 (0,69–1,07)
Tabagismo (%)	38,6	39,3	28,6	< 0,001	0,55 (0,43–0,69)
Histórico familiar de doença arterial coronariana (%)	8,5	8,8	2,4	< 0,001	0,25 (0,12–0,53)
Histórico de IM (%)	10,1	10,1	9,9	0,881	0,97 (0,68–1,39)
Histórico de ICP (%)	8,5	8,7	5,8	0,051	0,64 (0,41–1,00)
CRM prévia (%)	1,0	0,9	2,5	0,011	2,71 (1,33–5,52)
Doença cardíaca valvar (%)	0,9	0,7	3,4	< 0,001	4,61 (2,41–8,81)
Histórico de insuficiência cardíaca (%)	1,4	1,3	3,6	< 0,001	2,81 (1,55–5,11)
Acidente vascular cerebral prévio (%)	5,4	5,0	10,4	< 0,001	2,19 (1,53–3,12)
Doença arterial periférica (%)	2,6	2,5	5,0	0,004	2,06 (1,25–3,40)
Marcapasso/CDI (%)	0,4	0,4	0,5	0,647	1,48 (0,35–6,32)
Doença renal crônica (%)	2,9	2,8	4,1	0,132	1,51 (0,88–2,59)
Doença pulmonar obstrutiva crônica (%)	3,4	3,2	6,9	< 0,001	2,23 (1,45–3,43)
Demência (%)	1,9	1,7	5,3	< 0,001	3,18 (1,92–5,27)

Os valores são expressos em média ± DP, mediana (P25;P75) ou n (%). FA: fibrilação atrial; IMC: índice de massa corporal; IM: infarto do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; CDI: cardioversor desfibrilador implantável; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

Tabela 2 – Dados clínicos no momento da internação

	Todos	Sem FA	FA de novo	p
IAM (%)				
- Anterior	48,4	48,4	49,0	0,806
- Inferior	50,6	50,6	49,6	0,704
- BRE	1,0	1,0	1,4	0,424
Frequência cardíaca (bpm) > 100 bpm (%)	77 ± 19	77 ± 18	79 ± 24	0,066
	11,7	11,3	18,7	< 0,001
Pressão arterial sistólica (mmHg) < 100 mmHg (%)	135 ± 30	135 ± 30	126 ± 28	< 0,001
	12,3	12,0	18,1	0,001
Pressão arterial diastólica (mmHg) < 60 mmHg (%)	80 ± 18	80 ± 18	76 ± 17	< 0,001
	14,6	14,4	17,5	0,102
Classe Killip-Kimbal ≥2 (%)	13,0	12,1	27,3	< 0,001
Creatinina (mg/dL) ≥2 mg/dL (%)	1 ± 0,8	1 ± 0,8	1,2 ± 0,9	< 0,001
	3,6	3,3	8,5	< 0,001
Hemoglobina (g/dL) ≥12 g/dL (%)	14,1±1,8	14,1±1,8	13,5 ± 2	< 0,001
	87,8	88,2	81,3	< 0,001

Os valores são expressos em média±DP, mediana (P25;P75) ou n (%). FA: fibrilação atrial; IAM: infarto agudo do miocárdio; BRE: bloqueio de ramo esquerdo.

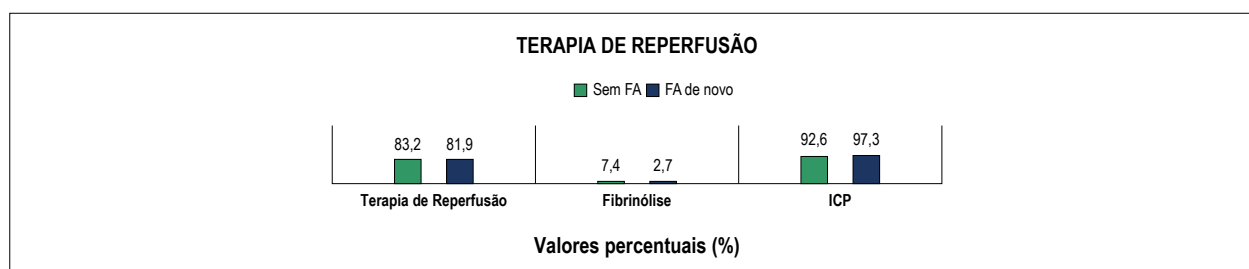


Figura 2 – Terapia de reperfusão. FA: fibrilação atrial; ICP: intervenção coronariana percutânea.

$p < 0,001$) (Figura 3). Embora a FA de novo tenha estado associada à maior incidência de complicações e mortalidade intra-hospitalar, pela análise multivariada, a FA de novo não foi encontrada como um preditor independente de mortalidade intra-hospitalar [OR 1,19 (0,62–2,27), $p = 0,608$].

Identificamos idade, acidente vascular cerebral prévio, IAMcSST com localização inferior e bloqueio AV completo como preditores independentes de FA de novo (Tabela 8).

Discussão

Esses dados populacionais refletem a experiência abrangente de uma comunidade em um ambiente de “vida real”, sendo mais representativos dos pacientes tratados na prática clínica do que as populações incluídas em ensaios clínicos randomizados.

Na nossa população, encontrou-se FA de novo em 5,8% dos pacientes hospitalizados por IAMcSST, o que se coaduna com dados publicados recentemente.^{1,7} No entanto, esse número é inferior à maioria dos estudos publicados anteriormente, sugerindo que, apesar da população apresentar idade cada vez mais avançada e maior prevalência de comorbidades, a incidência de FA no cenário de infarto agudo do miocárdio diminuiu.^{8,9}

Encontrou-se FA de novo mais frequentemente em pacientes com idade mais avançada, do sexo feminino, com maior prevalência de comorbidades, incluindo hipertensão, diabetes, acidente vascular cerebral prévio e insuficiência cardíaca prévia e, portanto, maiores escores CHA₂DS₂-VASc. De acordo com Schmitt et al.,¹ a revascularização por intervenção coronariana percutânea tem estado associada a um declínio notável na incidência de FA.¹ No entanto, um dos principais achados do presente estudo é que a FA de novo como fator complicador do quadro de IAMcSST é independente da estratégia de reperfusão. A reperfusão foi realizada com sucesso em ambos os grupos, sem diferença em relação ao tipo de reperfusão e nenhuma diferença no número de vasos acometidos ou tratados entre os dois grupos. Esse fato está de acordo com o estudo OACIS, onde a FA como fator complicador da evolução clínica do infarto do miocárdio parece ser independente do tratamento com trombolíticos ou intervenção coronária percutânea (ICP).^{10,11} No entanto, parece haver um efeito favorável da terapia de reperfusão precoce na prevenção de FA de novo, como também foi sugerido por um estudo anterior.⁸ O uso de dispositivos de trombectomia, que podem sugerir uma causa cardioembólica, foi mais frequentemente utilizado

em pacientes que desenvolveram FA, levantando a questão de que alguns pacientes com FA de novo podem ter tido FA paroxística não diagnosticada.¹²

Não há dados suficientes que indiquem preferências para o controle da frequência ou ritmo na FA como fator complicador do IAMcSST. Além dos betabloqueadores, o uso de medicamentos antiarrítmicos geralmente se limita à amiodarona.¹³ Em nossa população, dois terços dos pacientes que desenvolveram FA de novo iniciaram tratamento com amiodarona.

A escolha da terapia antitrombótica ficou a critério do médico assistente e reflete uma ampla variedade de estratégias terapêuticas em um ambiente de “vida real”. Considerando as diretrizes mais recentes publicadas pela Sociedade Europeia de Cardiologia, a recomendação é que pacientes com IAMcSST com indicação de anticoagulação oral, como na FA, devem ser considerados para terapia tripla com aspirina, clopidogrel e anticoagulante oral por 1–6 meses.^{13,14} Como mostrado na Tabela 5, nesta população, apenas 16,1% estavam sob terapia tripla na alta, 10,2% com ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel e antagonistas da vitamina K, e 5,9% com AAS, clopidogrel e anticoagulantes orais (NOACs). Essa baixa frequência de terapia tripla em pacientes com IAMcSST vem sendo relatada em outros estudos, como o estudo APEX-AMI, onde 10,6% dos pacientes com FA de novo hospitalizados por IAMcSST estavam sob terapia tripla.¹⁵ Dezesete por cento dos pacientes do grupo 2 utilizavam inibidores da P2Y₁₂ além do clopidogrel e nenhum deles utilizava anticoagulantes no momento da alta hospitalar. Vale ressaltar que 6,1% dos pacientes tratados com aspirina durante a internação não estavam recebendo aspirina quando receberam alta, sugerindo que foi escolhida uma estratégia semelhante à do ensaio WOEST, que também é corroborada por uma metanálise que sugere que a combinação de antagonistas da vitamina K e monoterapia antiplaquetária é a melhor escolha para pacientes com FA submetidos à ICP, considerando tanto a eficácia quanto a segurança.^{16,17} Stenestrand et al.,¹⁸ e Lopes et al.,¹⁵ mostraram que apenas uma pequena porcentagem de pacientes com FA e IAM recebeu terapia de anticoagulação oral na alta hospitalar (30% e 43,4%, respectivamente). Nossos resultados mostram menor frequência de anticoagulação: apenas 20,6% dos pacientes com diagnóstico de FA durante a internação hospitalar receberam anticoagulação oral na alta hospitalar. Quarenta e cinco por cento dos pacientes em anticoagulação na alta hospitalar recebiam NOACs.

Tabela 3 – Terapia medicamentosa durante a internação hospitalar

	Todos	Grupo 1 – Sem FA	Grupo 2 – FA de novo	p
Aspirina	98,6	98,6	99,2	0,349
Clopidogrel	86,7	86,6	89,3	0,138
Ticagrelor	17,6	17,9	12,3	0,042
Prasugrel	0	0	0	
Outras TAP	5,4	5,5	5,2	0,859
Inibidores da GPIIb/IIIa	33,6	33,5	35,8	0,362
HNF	46,3	46,3	45,6	0,784
Fondaparinux	6,1	6,0	7,7	0,185
Bivalirudina	0,7	0,6	0,8	0,512
HBPM	45,1	44,3	58,2	< 0,001
Antagonistas da vitamina K	1,3	1,0	5,2	< 0,001
NOAC	0,3	0,3	0,8	0,106
Betabloqueadores	79,6	80,2	69,5	< 0,001
Inibidores da ECA/BRA	86,3	86,6	80,8	0,002
Antagonistas da aldosterona	13,5	12,6	27,3	< 0,001
Estatinas	94,6	94,5	95,6	0,364
Diuréticos	25,1	23,0	58,5	< 0,001
Amiodarona	6,5	2,9	65,9	< 0,001
Outros antiarrítmicos	1,0	0,9	1,9	0,08
Digitálicos	0,9	0,3	11,3	< 0,001
Inotrópicos	7,8	6,6	27,3	< 0,001
Levosimendana	1,0	0,7	5,5	< 0,001

Valores como porcentagem (%). FA: fibrilação atrial; TAP: terapia antiplaquetária; Inibidores da GPIIb/IIIa: Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa; HBPM: heparina de baixo peso molecular; HNF: heparina não fracionada; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; ECA: enzima conversora de angiotensina; NOAC: novos anticoagulantes orais.

Tabela 4 – Terapia medicamentosa na alta

	Todos	Grupo 1 – Sem FA	Grupo 2 – FA de novo	p
Aspirina	96,2	96,3	93,1	0,005
Clopidogrel	80,3	80,2	81,3	0,634
Ticagrelor	19,3	19,6	13,7	0,065
Prasugrel	0,3	0,3	0	1,000
Outras TAP	4,9	5,0	3,6	0,289
Antagonistas da vitamina K	2,4	1,9	11,2	< 0,001
NOACs	1,2	0,8	7,9	< 0,001
Betabloqueadores	81,6	82,2	71,1	< 0,001
Inibidores da ECA/BRA	87,7	88,0	81,3	< 0,001
Antagonistas da aldosterona	12,0	11,2	26,0	< 0,001
Diuréticos	20,1	18,7	46,6	< 0,001
Amiodarona	2,4	1,1	26,4	< 0,001
Outros antiarrítmicos	0,1	0,1	0	1,000
Digitálicos	0,4	0,2	4,0	< 0,001

Valores como porcentagem (%). FA: fibrilação atrial; NOAC: novos anticoagulantes orais; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; ECA: enzima conversora de angiotensina; TAP: terapia antiplaquetária.

Tabela 5 – Pacientes do grupo 2 em terapia tripla

Terapia antitrombótica	Grupo 2 – FA de novo
Aspirina + Clopidogrel + Antagonistas da vitamina K	10,2
Aspirina + Clopidogrel + NOACs	5,9
Aspirina + Ticagrelor/Prasugrel + Antagonistas da vitamina K	0
Aspirina + Ticagrelor/Prasugrel + NOACs	0
Total	16,1

Valores como porcentagem (%). FA: fibrilação atrial; NOAC: novos anticoagulantes orais.

Tabela 6 – Complicações intra-hospitalares

	Todos	Grupo 1 – Sem FA	Grupo 2 – FA de novo	p
Fração de ejeção do VE < 50%	43,4	42,2	62,1	p < 0,001
Insuficiência Cardíaca	16,8	14,9	48,5	p < 0,001
Choque cardiogênico	5,9	4,9	22,3	p < 0,001
Bloqueio atrioventricular	5,3	4,8	14,2	p < 0,001
Taquicardia ventricular	2,6	2,1	10,7	p < 0,001
Parada cardiorrespiratória	5,2	4,8	11,8	p < 0,001
Complicações mecânicas	1,3	1,2	3,3	p = 0,002
Acidente vascular cerebral	0,7	0,6	2,5	p = 0,001
Hemorragia	1,9	1,6	6,8	p < 0,001

Valores como porcentagem (%). FA: fibrilação atrial; VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 7 – Procedimentos invasivos realizados

	OR (IC 95%)	p
Idade	1,02 (1,01–1,04)	p < 0,001
Acidente vascular cerebral prévio	1,87 (1,09–3,21)	p = 0,023
IAMcSST inferior	1,57 (1,13–2,18)	p = 0,007
Bloqueio AV completo	1,94 (1,19–3,16)	p = 0,008

Valores como porcentagem (%). IAMcSST: Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; AV: atrioventricular.

A terapia com betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)/bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) foi encontrada com menor frequência em pacientes que desenvolveram FA de novo e, embora a maior incidência de complicações possa ter opções terapêuticas limitadas, esse fato poderia sugerir que os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e os betabloqueadores podem ter um papel protetor, o que está de acordo com estudos anteriores.^{1,19,20} Nenhuma diferença foi encontrada em relação à terapia com estatinas, diferentemente do que foi sugerido em estudos anteriores.²¹

A FA de novo esteve associada a maior incidência de complicações, como acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, arritmias, parada cardíaca, complicações mecânicas e hemorragia importante, e mortalidade intra-hospitalar, mas não foi considerada preditor independente de mortalidade, sugerindo que a

FA de novo como fator complicador do IAMcSST pode ser simplesmente um indicador de mau estado clínico geral, sendo condizente com estudos anteriores.^{5,22} Estudos em pacientes com doenças graves também sugerem que a FA de novo é um indicador de gravidade clínica e pior prognóstico.^{4,23-25}

Idade, acidente vascular cerebral (AVC) prévio, IAMcSST inferior e bloqueio AV completo foram determinados como sendo preditores independentes da FA de novo.

Idade e AVC prévio refletem pacientes com maior número de comorbidades. Uma revisão sistemática feita por Schmitt et al.,¹ incluindo 20 publicações, também concluiu que a FA de novo tem maior probabilidade de agravar o IAM em pacientes com idade mais avançada.¹ Anormalidades anatômicas atriais com o envelhecimento, como a fibrose atrial e a proliferação de células musculares lisas, podem fornecer substrato anatômico para o mecanismo de múltiplas ondas de reentrada na FA.²⁶

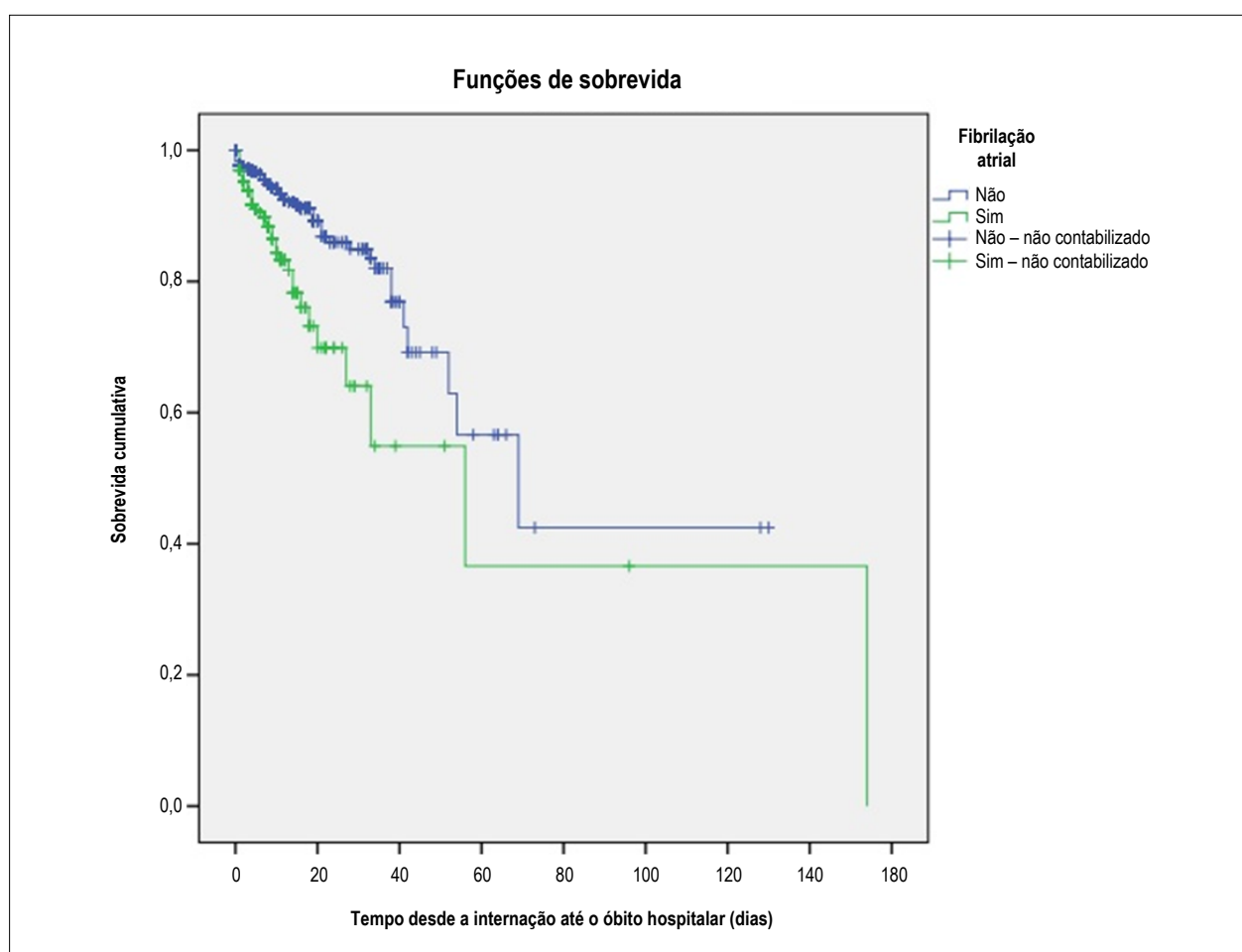


Figura 3 – Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para os dois grupos.

Tabela 8 – Preditores independentes da fibrilação atrial de novo

	Todos	Grupo 1 – Sem FA	Grupo 2 – FA de novo	p
Cateter Swan-Ganz	0,6	0,4	3,6	p < 0,001
Balão intra-aórtico	1,2	1,1	2,7	p = 0,012
Ventilação mecânica invasiva	3,5	3,2	9,0	p < 0,001
Estimulação cardíaca transvenosa	3,6	3,1	11,2	p < 0,001

FA: fibrilação atrial.

A análise de regressão logística mostrou o IAMcSST inferior como preditor independente da FA de novo em nossa população. Kyriakidis et al.,²⁷ demonstraram que todos os pacientes que desenvolveram arritmia supraventricular apresentaram IAMcSST inferior e isquemia atrial direita e esquerda, concluindo que a isquemia do nodo sinusal, devido à oclusão coronária proximal à origem da artéria do nodo sinusal, foi provavelmente uma das causas subjacentes da fibrilação atrial.²⁷ De acordo com Tjandrawidjaja et al.,²⁸ a anatomia comprometida dos principais ramos atriais coronarianos está associada ao desenvolvimento de arritmia atrial.²⁸

O estudo GUSTO III demonstrou que o desenvolvimento de FA poderia ser devido a outras complicações pós-IAM que ocorrem antes da FA, como bloqueio AV completo.²⁶ Anteriormente, relatou-se uma associação entre o bloqueio AV total e a incidência de FA, particularmente no bloqueio AV do tipo HA, devido a lesões observadas nos músculos atriais, incluindo os tratos intermodais.²⁹

A principal pergunta relativa ao manejo de longo prazo da FA de novo no IAMcSST e sobre iniciar a terapia de anticoagulação nesses pacientes permanece sem resposta, pois não há dados suficientes. Na nossa população, apenas um em cada cinco pacientes recebeu alta com anticoagulação

oral. São os necessários os dados de seguimento desses pacientes para avaliar as complicações no longo prazo. De acordo com alguns estudos, a FA de novo no quadro agudo pode indicar uma propensão para desenvolver arritmia novamente, possivelmente por causa de comorbidades associadas ou outros fatores de predisposição.³ Na nossa população, a estratégia terapêutica parece ter sido baseada na noção de que a FA de novo no IAMcSST poderia representar uma complicação transitória da síndrome coronariana aguda, como sugerido por alguns estudos que demonstraram que em pacientes com doença arterial coronariana a isquemia promove, independentemente, a formação de um substrato para FA e que as alterações da condução atrial foram eliminadas após a reperfusão ter sido realizada com trombólise ou intervenção coronária percutânea (ICP) primária.^{8,30,31}

Limitações do estudo

Embora os dados tenham sido adquiridos prospectivamente, as principais limitações deste estudo derivam de seu desenho retrospectivo, o que limita alguns dados disponíveis.

Outra limitação é que alguns pacientes diagnosticados com FA de novo podem, de fato, ter FA paroxística prévia ainda não diagnosticada, o que pode levar a uma incidência superestimada. Esses pacientes também podem representar um subtipo diferente de pacientes, em comparação com a FA de novo devido ao evento isquêmico.

Conclusões

O presente estudo reflete um registro de grande porte de FA de novo em pacientes hospitalizados por IAMcSST, o que mostra que, em uma era moderna de revascularização, a FA ainda é uma complicação frequente do infarto agudo do miocárdio, podendo ser reduzida pela reperfusão precoce independentemente da estratégia de reperfusão. Esses dados confirmam a alta mortalidade e morbidade associada à FA, o que pode sugerir a importância da identificação desse subgrupo de pacientes com IAMcSST. Idade, acidente vascular cerebral prévio, IAMcSST inferior e bloqueio AV completo foram

encontrados como preditores independentes de FA de novo no cenário de IAMcSST. Além disso, os dados indicam que apenas uma minoria dos pacientes recebe anticoagulantes orais na alta hospitalar. Embora a incidência tenha diminuído, ainda podemos esperar que a FA continue sendo uma complicação frequente e preocupante do IAM. Outros estudos que respondam a questões que incluem: como reduzir o risco de desenvolvimento de FA, se o uso de stents farmacológicos de última geração e estratégias antitrombóticas modernas visando melhor reperfusão reduzirão a incidência de FA de novo durante o IAM e como determinar o uso ideal de terapia de anticoagulação oral em combinação com a terapia antiplaquetária neste cenário.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Congo KH; Análise estatística: Belo A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Belo A, Carvalho J, Neves D, Guerreiro R, Pais JA, Brás D, Carrington M, Piçarra B, Santos AR, Aguiar J.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Comissão Nacional Proteção de Dados sob o número de protocolo 3140/2010. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

- Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1038-45.
- Gorenk B, Kudaiberdieva G. Atrial fibrillation in acute ST-elevation myocardial infarction: clinical and prognostic features. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8(4):281-9.
- Walkey AJ, Hogarth DK, Lip GYH. Optimizing atrial fibrillation management: from ICU and beyond. *Chest*. 2015;148(4):859-64.
- Kuipers S, Klein Klouwenberg PM, Cremer OL. Incidence, risk factors and outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with sepsis: a systematic review. *Crit Care*. 2014;18(6):688.
- Jabre P, Roger VL, Murad MH, Chamberlain AM, Prokop L, Adnet F, et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;123(15):1587-93.
- Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, Al-Khatib SM, Newby LK, Mehta RH, et al. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart*. 2008;94(7):867-73.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt F, Wildgoose P, et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J*. 2015;169(4):472-8.
- Alasady M, Abhayaratna WP, Leong DP, Lim HS, Abed HS, Brooks AC, et al. Coronary artery disease affecting the atrial branches is an independent determinant of atrial fibrillation after myocardial infarction. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):955-60.

9. Goldberg R, Yarzebski J, Lessard D, Wu J, Gore JM. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J*. 2002;143(3):519-27.
10. Rubenstein J, Cinquegrani MP, Wright J. Atrial fibrillation in acute coronary syndrome. *J Atr Fibrillation*. 2012;5(1):551.
11. Kinjo K, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D, Mizuno H, et al. Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2003;92(10):1150-4.
12. Walkey AJ, Wiener RS, Ghobrial JM, Curtis LH, Benjamin EJ. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis. *JAMA*. 2011;306(20):2248-54.
13. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
14. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962.
15. Lopes RD, Elliott LE, White HD, Hochman JS, Van de Werf F, Ardissino D, et al. Antithrombotic therapy and outcomes of patients with atrial fibrillation following primary percutaneous coronary intervention: results from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J*. 2009;30(16):2019-28.
16. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-15.
17. Gong X, Tang S, Li J, Zhang X, Tian X, Ma S. Antithrombotic therapy strategies for atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186449.
18. Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L, RIKS-HIA Registry. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation in combination with acute myocardial infarction influences long-term outcome: a prospective cohort study from the Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). *Circulation*. 2005;112(21):3225-31.
19. McMurray J, Kober L, Robertson M, Dargie H, Colucci W, Lopez-Sendon J, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(4):525-30.
20. Pederson OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1999;100(4):376-80.
21. Danchin N, Fauchier L, Marijon E, Barnay C, Furber A, Mabo P, et al. Impact of early statin therapy on development of atrial fibrillation at the acute stage of myocardial infarction: data from the FAST-MI register. *Heart*. 2010;96(22):1809-14.
22. Batra G, Svennblad B, Held C, Jernberg T, Johanson P, Wallentin L, et al. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart*. 2016;102(12):926-33.
23. Sibley S, Muscedere J. New-onset atrial fibrillation in critically ill patients. *Can Respir J*. 2015;22(3):179-82.
24. Moss TJ, Calland JF, Enfield KB, Gomez-Manjarres DC, Ruminski C, DiMarco JP, et al. New-onset atrial fibrillation in the critically ill. *Crit Care Med*. 2017;45(5):790-7.
25. Bosch NA, Cimini J, Walkey AJ. Atrial fibrillation in the ICU. *Chest*. 2018;154(6):1424-34.
26. Wong C-K, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ, et al. Significance of atrial fibrillation during acute myocardial infarction, and its current management: insights from the GUSTO-3 trial. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7(3):201-7.
27. Kyriakidis M, Barbetseas J, Antonopoulos A, Skouros C, Tentolouris C, Toutouzas P. Early atrial arrhythmias in acute myocardial infarction. *Chest*. 1992;101(4):944-7.
28. Tjandrawidjaja MC, Fu Y, Kim DH, Burton JR, Lindholm L, Armstrong PW, et al. Compromised atrial coronary anatomy is associated with atrial arrhythmias and atrioventricular block complicating acute myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2005;38(3):271-8.
29. Yamashita T, Murakawa Y, Ajiki K, Omata M. Incidence of induced atrial fibrillation/flutter in complete atrioventricular block. A concept of 'atrial-malfunctioning' atrio-hisian block. *Circulation*. 1997;95(3):650-4.
30. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Effects of primary percutaneous coronary intervention on p wave dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10(3):342-7.
31. Akdemir R, Ozhan H, Gunduz H, et al. Effect of reperfusion on P-wave duration and P-wave dispersion in acute myocardial infarction: primary angioplasty versus thrombolytic therapy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10(1):35-40.



Manuseio Clínico de Pacientes com Primeiro Episódio de Fibrilação Atrial Detectado na Fase Aguda do Infarto do Miocárdio

Clinical Management of Patients with First-Episode Atrial Fibrillation Detected in the Acute Phase of Myocardial Infarction

Mauricio Scanavacca¹  e Tan Chen Wu¹ 

Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas - Instituto do Coração – Cardiologia, ¹ São Paulo SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Fibrilação Auricular de Novo no Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST: Preditores e Impacto na Terapêutica e Mortalidade

Episódios de fibrilação atrial (FA) têm sido observados tradicionalmente em até 20% dos pacientes que sofrem infarto agudo do miocárdio (IAM); 5-10% desses, como primeiro episódio, durante a internação hospitalar.¹ A etiologia da FA, nessa fase do IAM tem vários fatores, incluindo aumento da pressão atrial pela disfunção ventricular aguda, isquemia atrial associada (mais comum no IAM inferior), reação inflamatória secundária, mudanças no comportamento do sistema nervoso autônomo e no padrão neuro-humoral relacionados à fisiopatologia do IAM, principalmente naqueles com disfunção ventricular.¹⁻³

Estudo recente, publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia por Congo et al.,⁴ sugere que nos últimos anos a incidência de FA na fase aguda do IAM pode estar diminuindo, devido ao maior acesso dos pacientes à reperfusão precoce e ao melhor tratamento clínico, com uso mais frequente de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), beta bloqueadores estatinas e terapia antiplaquetária. Adicionalmente, o estudo confirma observações anteriores de que o surgimento de FA associa-se a pior evolução clínica hospitalar e alerta em relação ao manuseio clínico desses pacientes, em particular da não utilização de anticoagulantes orais na alta hospitalar.

O estudo foi realizado a partir de dados obtidos de um registro nacional português de IAM, que incluiu 6.325 pacientes no período de 2010 a 2017, dos quais 365 (5,8%) apresentaram episódio inicial ou primeiro registro de FA na fase aguda do IAM, a maioria já no primeiro dia de internação. Foram comparados pacientes internados por IAM e supradesnivelamento do segmento ST que tiveram FA (primeiro episódio), com pacientes que não desenvolveram FA durante a internação hospitalar.

A taxa e estratégias de reperfusão aguda foram semelhantes nos dois grupos (sem FA = 83,2%, com FA = 82,9%), aparentemente sem impacto na ocorrência de FA. Mas, observaram que os pacientes com FA tiveram

tempo porta balão mais prolongado, menor prescrição de betabloqueadores, IECA e bloqueadores dos receptores da angiotensina. Fatores como idade avançada, acidente vascular cerebral (AVC) prévio, bloqueio atrioventricular completo e o infarto inferior foram preditores independentes da ocorrência de FA.

A ocorrência de FA associou-se à internações mais prolongadas, maior incidência de complicações e maior mortalidade (13,4%) em comparação com o grupo controle (3,8%; $p < 0,001$). Entretanto, a ocorrência de FA não foi preditor independente de mortalidade hospitalar, indicando que pode ser apenas um indicador de maior gravidade da doença.

Infelizmente, o estudo não fornece informação sobre a apresentação clínica da FA, o manuseio clínico detalhado dos pacientes durante a internação e a taxa de recorrência na evolução. Dois terços dos pacientes com FA de início recente receberam amiodarona durante a internação, que foi mantida em 26% dos pacientes na alta hospitalar. Adicionalmente, apenas 20,6% tiveram alta sob anticoagulação oral, com ou sem dupla agregação plaquetária. Nesse sentido, há carência na literatura sobre a melhor conduta a ser tomada e dados mais robustos sobre decisões em relação ao controle da frequência cardíaca (FC) ou o controle do ritmo e a necessidade de manutenção da anticoagulação após a alta hospitalar, ainda são necessários.

Por exemplo, no estudo VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial*)⁵ foram avaliados 1.131 pacientes que apresentaram FA após o IAM e insuficiência cardíaca; 371 foram tratados com controle do ritmo (amiodarona em 87,3%) e 760 pacientes com a estratégia do controle de FC. Após os ajustes para os perfis clínicos dos pacientes, o controle do ritmo foi associado ao aumento de mortalidade nos primeiros 45 dias (HR: 1,9, 95% CI 1,2 a 3,0, $p = 0,004$), mas não à mortalidade tardia. Nesse estudo, a mortalidade não pode ser atribuída ao uso de antiarrítmico (AA) de classe I, já que a maioria das mortes ocorridas no grupo controle do ritmo receberam amiodarona (95,6%). A correlação entre amiodarona e mortalidade foi observada também no estudo GUSTO-3 (*The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries*).⁶ Para controle do ritmo, 132 pacientes (12%) usaram AA de classe I, 55 (5%) sotalol e 168 (15%) amiodarona. O ritmo sinusal foi restaurado em 72% dos pacientes que receberam fármacos de classe I, 67% dos que receberam sotalol, e 79% daqueles que receberam amiodarona. Houve tendência a menor mortalidade com uso de AA da classe I e sotalol em relação aos pacientes com

Palavras-chave

Fibrilação Atrial/complicações; Infarto Agudo do Miocárdio/complicações; Disfunção Ventricular; Anti-Hipertensivos; Anticoagulantes; Acidente Vascular Cerebral.

Correspondência: Mauricio Scanavacca •

Av. Joaquim C. A. Marques, 1205. CEP 05688-021, Morumbi, SP – Brasil
E-mail: mibrahim@cardiol.br, mauricio.scanavacca@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190733>

amiodarona, que os autores atribuíram à provável opção pelos fármacos AAs de classe I e sotalol nos pacientes com melhor condição clínica.

Já o estudo GUSTO-I (*Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries*)⁷ que incluiu 40.891 pacientes com IAM, documentou aumento da incidência de AVC nos pacientes com FA na fase aguda do IAM (3,1%), em comparação com aqueles que mantiveram o ritmo sinusal (1,3%) - ($p = 0,0001$). Acidentes vasculares isquêmicos foram observados em 1,8% e 0,5% nos pacientes com ou sem FA, respectivamente. Também, esse estudo não forneceu dados sobre o uso de anticoagulantes após a alta hospitalar. Nesse sentido, Siu et al.⁸ analisaram 431 pacientes consecutivos com IAM inferior e função ventricular preservada. Observaram que FA de início recente e transitória durante a internação foi observada em 59 pacientes (13,9%). Durante o seguimento médio de um ano, a incidência de FA foi de 22% nos pacientes que tiveram FA transitória na internação, em comparação com 1,3% ($p = 0,01$) no grupo sem FA e, mais importante ainda, a incidência de AVC isquêmico foi de 10,2% nos pacientes com FA transitória e de 1,8% naqueles

sem FA ($p = 0,01$). Vale ressaltar que os pacientes com FA não receberam anticoagulantes, apenas agentes antiplaquetários. Achados semelhantes foram obtidos no estudo OPTIMAAL (*The Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan*)⁹ em pacientes com IAM e disfunção ventricular, no qual a presença de FA de início recente também foi associada ao aumento do risco de AVC nos primeiros 30 dias (HR 14,6, $p < 0,001$) e durante todo o período da observação do estudo (HR 2,29, $p < 0,001$).

As diretrizes atuais recomendam que pacientes com síndrome coronária aguda e FA devem receber terapia anticoagulante (varfarina ou NOACs), associada a aspirina e/ou clopidogrel por pelo menos 6 meses, exceto se apresentarem contraindicação absoluta.^{10,11} Entretanto, os estudos que lhe dão sustentação são baseados na existência de FA conhecida ou prévia ao advento coronariano.¹²⁻¹⁷

Na ausência de estudos clínicos randomizados, parece razoável que essa conduta também se aplique aos pacientes que apresentaram primeiro episódio de FA na fase aguda do IAM, em particular naqueles com preditores de alto risco de recorrência e com escore CHA₂DS₂-VASc elevado.¹⁸

Referências

- Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1038-45.
- Jabre P, Roger VL, Murad MH, Chamberlain AM, Prokop L, Adnet F, et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;123(15):1587-93.
- Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, Al-Khatib SM, Newby LK, Mehta RH, et al. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart*. 2008;94(7):867-73.
- Congo KH, Belo A, Carvalho J, Neves D, Guerreiro R, Pais JA, et al. Fibrilação Auricular de Novo no Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST: Preditores e Impacto na Terapêutica e Mortalidade. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(5):948-957.
- Nilsson KR Jr, Al-Khatib SM, Zhou Y, Pieper K, White HD, Maggioni AP, et al. Atrial fibrillation management strategies and early mortality after myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) Trial. *Heart*. 2010;96(11):838-42.
- Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ, et al. Significance of atrial fibrillation during acute myocardial infarction, and its current management: insights from the GUSTO-3 trial. *Card Electrophysiol Rev*. 2003 Sep;7(3):201-7.
- Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM, et al. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries*. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:406-413.
- Siu CW, Jim MH, Ho HH, Miu R, Lee SW, Lau CP. Transient atrial fibrillation complicating acute inferior myocardial infarction: implications for future risk of ischemic stroke. *Chest*. 2007;132:44-49.
- Lehto M, Snapinn S, Dickstein K, Swedberg K, Nieminen MS. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. *Eur Heart J* 2005;26:350-356.
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2019 Aug;16(8):e66-e93.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-962.
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513-24.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375(25):2423-34.
- Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380(16):1509-24.
- Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019; 394(10206):1335-43.
- Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, et al. Safety and Efficacy of Antithrombotic Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA Cardiol*. 2019 Jun 19. [Epub ahead of print]
- Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dages N, Hindricks G, Collet JP, et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace*. 2019 Oct 11. pii: euz259. [Epub ahead of print].
- Romanov A, Martinek M, Purerfellner H, Chen S, De Mellis M, Grazhdankin I, et al. Incidence of atrial fibrillation detected by continuous rhythm monitoring after acute myocardial infarction in patients with preserved left ventricular ejection fraction: results of the ARREST study. *Europace*. 2018;20(2):263-70.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Impacto da Estratégia de um Cateter com Cateter TIG I no Desempenho da Coronariografia por Cateterismo e Custos Econômicos

Impact of One-Catheter Strategy with TIG I Catheter on Coronary Catheterization Performance and Economic Costs

Joan Costa-Mateu,¹ Diego Fernández-Rodríguez,¹ Kristian Rivera,¹ Juan Casanova,¹ Patricia Irigaray,¹ Marta Zielonka,¹ Eduardo Pereyra-Acha,¹ Albina Aldomà,¹ Fernando Worner¹

Cardiology Department, University Hospital Arnau de Vilanova, IRB, University of Lleida,¹ Lleida – Espanha

Resumo

Fundamento: A cineangiografografia com dois cateteres é a estratégia tradicional para procedimentos coronarianos de diagnóstico. O cateter TIG I permite canular ambas as artérias coronárias, evitando a troca de cateteres durante a cineangiografografia por acesso transradial.

Objetivo: O objetivo deste estudo é avaliar o impacto da estratégia de um cateter, evitando a troca de cateter, no desempenho da coronariografia por cateterismo e nos seus custos econômicos.

Métodos: Foram coletados os procedimentos diagnósticos coronarianos transradiais realizados entre janeiro de 2013 e junho de 2017. A estratégia de um cateter (cateter TIG I) e a estratégia de dois cateteres (cateteres coronários direito e esquerdo de Judkins) foram comparadas. O volume de contraste iodado administrado foi o endpoint primário. Os endpoints secundários eram espasmo radial, duração do procedimento (tempo de fluoroscopia) e exposição a radiações ionizantes (produto dose-área e kerma no ar). Os custos econômicos diretos também foram avaliados. Para as análises estatísticas, valores de $p < 0,05$ bicaudais foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: De um total de 1.953 procedimentos em 1.829 pacientes, 252 procedimentos foram atribuídos à estratégia de um cateter e 1.701 procedimentos à estratégia de dois cateteres. Não houve diferenças nas características basais entre os grupos. A estratégia de um cateter exigiu menos contraste iodado [endpoint primário; (60–105) -mL vs. 92 (64–120) -mL; $p < 0,001$] em comparação com a estratégia de dois cateteres. Além disso, o grupo da estratégia de um cateter apresentou menos espasmo radial (5,2% vs. 9,3%, $p = 0,022$) e menor tempo de fluoroscopia [3,9 (2,2–8,0) -min vs. 4,8 (2,9–8,3) -min, $p = 0,001$] e economia de custos [149 (140–160)-€/procedimento vs. 171 (160–183) -€/procedimento; $p < 0,001$]. Não foram detectadas diferenças no produto dose-área e kerma no ar entre os grupos.

Conclusões: A estratégia de um cateter, com cateter TIG I, melhora o desempenho da coronariografia por cateterismo e reduz os custos econômicos em comparação com a estratégia tradicional de dois cateteres em pacientes encaminhados para cineangiografografia. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(5):960-968)

Palavras-chave: Cinecoronariografia/métodos; Cateterismo Cardíaco/economia; Radiação Ionizante; Fluoroscopia; Redução de Custos/economia.

Abstract

Background: Coronary angiography with two catheters is the traditional strategy for diagnostic coronary procedures. TIG I catheter permits to cannulate both coronary arteries, avoiding exchanging catheters during coronary angiography by transradial access.

Objective: The aim of this study is to evaluate the impact of one-catheter strategy, by avoiding catheter exchange, on coronary catheterization performance and economic costs.

Methods: Transradial coronary diagnostic procedures conducted from January 2013 to June 2017 were collected. One-catheter strategy (TIG I catheter) and two-catheter strategy (left and right Judkins catheters) were compared. The volume of iodinated contrast administered was the primary endpoint. Secondary endpoints included radial spasm, procedural duration (fluoroscopy time) and exposure to ionizing radiation (dose-area product and air kerma). Direct economic costs were also evaluated. For statistical analyses, two-tailed p -values < 0.05 were considered statistically significant.

Results: From a total of 1,953 procedures in 1,829 patients, 252 procedures were assigned to one-catheter strategy and 1,701 procedures to two-catheter strategy. There were no differences in baseline characteristics between the groups. One-catheter strategy required less iodinated contrast [primary endpoint; (60–105)-mL vs. 92 (64–120)-mL; $p < 0.001$] than the two-catheter strategy. Also, the one-catheter group presented less radial spasm (5.2% vs. 9.3%, $p = 0.022$) and shorter fluoroscopy time [3.9 (2.2–8.0)-min vs. 4.8 (2.9–8.3)-min, $p = 0.001$] and saved costs [149 (140–160)-€/procedure vs. 171 (160–183)-€/procedure; $p < 0.001$]. No differences in dose-area product and air kerma were detected between the groups.

Conclusions: One-catheter strategy, with TIG I catheter, improves coronary catheterization performance and reduces economic costs compared to traditional two-catheter strategy in patients referred for coronary angiography. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(5):960-968)

Keywords: Cineangiography/methods; Cardiac Catheterization/economic; Radiation, ionizing; Fluoroscopy; Cost Savings/economic.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Diego Fernández-Rodríguez •

University Hospital Arnau de Vilanova, University of Lleida - Rovira Roure Av. 80. Postal Code: 25198, Lleida – Espanha

E-mail: d.fernan.2@hotmail.com

Artigo recebido em 28/10/2018, revisado em 03/03/2019, aceito em 24/04/2019.

DOI: 10.5935/abc.20190232

Introdução

A cineangiocoronariografia é a técnica padrão-ouro para a avaliação das artérias coronárias.¹ Devido à sua natureza invasiva, a cineangiocoronariografia está associada a diversas complicações. No entanto, a taxa de complicações dos procedimentos de cineangiocoronariografia tem diminuído com o tempo.¹ O acesso transradial desempenha um papel fundamental na redução das complicações vasculares e da mortalidade em pacientes submetidos a procedimentos coronarianos invasivos.¹⁻³

Atualmente, o acesso transradial é a estratégia recomendada pelas diretrizes de prática clínica para a cineangiocoronariografia.¹ No entanto, não há uma recomendação padrão sobre a estratégia ideal de cineangiocoronariografia na execução desses procedimentos. A estratégia de um cateter para procedimentos de diagnóstico coronariano radial pode ajudar a reduzir o espasmo radial, as complicações relacionadas à administração de contraste e a exposição à radiação ionizante, uma vez que evita a troca de cateteres angiográficos durante procedimentos coronarianos.⁴⁻⁸ Entretanto, apesar dos possíveis benefícios, a estratégia de um cateter para a cineangiocoronariografia por acesso transradial não é rotineiramente usada em diversos centros. Entre outros fatores, isso pode ser justificado pela necessidade de os operadores realizarem a curva de aprendizado ou à escassez de dados sobre seu impacto no desempenho do cateterismo e nos custos econômicos.

Portanto, o objetivo do nosso estudo é comparar duas estratégias: uma estratégia de um cateter com cateteres TIG^{6,9} versus estratégia tradicional de dois cateteres com cateteres de Judkins, a fim de determinar se a estratégia de um cateter permite reduzir a quantidade de contraste iodado, espasmo radial, exposição à radiação ionizante e os custos econômicos diretos na cineangiocoronariografia diagnóstica.

Métodos

População e desenho do estudo

O presente estudo comparou, de forma observacional e retrospectiva, o impacto da estratégia de um cateter utilizando o cateter TIG I (Radiofocus Optitorque 5F; Terumo Europe N.V., Leuven, Bélgica) e a estratégia de dois cateteres com cateteres Judkins (Cateteres Coronários Esquerdo e Direito Judkins Infiniti®, Cordis Corporation, Cashel, Irlanda) sobre a quantidade de contraste iodado, surgimento de espasmo radial, duração dos procedimentos e exposição a radiações ionizantes em pacientes encaminhados para cineangiocoronariografia diagnóstica em nossa instituição (Figura 1). Coletamos dados sobre os procedimentos realizados em nossa instituição. Para procedimentos repetidos no mesmo paciente, os dados de cada cineangiocoronariografia foram incluídos separadamente. O estudo foi realizado de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque e em conformidade com os regulamentos éticos e jurídicos em vigor. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento antes da coronariografia por cateterismo.

Os critérios de inclusão e exclusão estão descritos abaixo:

*Critérios de inclusão:

- Indicação para cineangiocoronariografia invasiva.
- Acesso radial direito.
- Pacientes >18 anos de idade.

*Critérios de exclusão:

- Teste Allen alterado.
- Presença de fístula arteriovenosa braquial na extremidade superior direita.

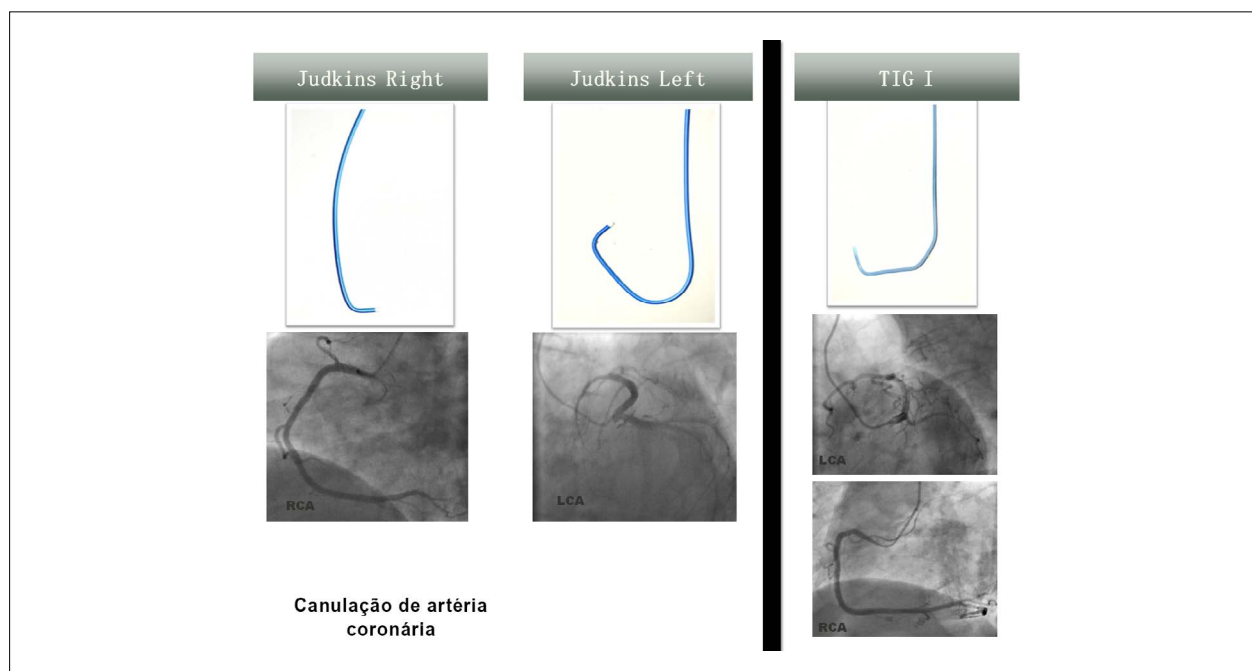


Figura 1 – Formato dos cateteres TIG I e Judkins e canulação das artérias coronárias. ACD: artéria coronária direita; ACE: artéria coronária esquerda.

- Necessidade de usar cateteres 4Fr.
- Cirurgia de revascularização miocárdica prévia.
- Realização de ventriculografia, aortografia ou angioplastia coronariana ad hoc.
- Alergia ao contraste iodado previamente conhecida e que não pode receber pré-medicação.
- Mulheres com possibilidade de estarem grávidas.
- Inclusão em outros ensaios clínicos ou registros.

* Desfechos e definições:

O desfecho primário foi o volume total (mL) de contraste iodado usado durante procedimentos coronarianos de diagnóstico.

Os desfechos secundários foram relacionados ao desenvolvimento de espasmo radial, duração do procedimento, exposição à radiação ionizante e custos econômicos.

Definiu-se espasmo radial como a presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: a) resistência à manipulação do cateter; b) dor no braço durante o cateterismo; c) dor após manipulação do cateter; d) dor após a remoção da bainha ou e) resistência durante a remoção da bainha.⁴

A duração do procedimento coronariano foi indiretamente avaliada pelo tempo de fluoroscopia (min).

A exposição à radiação ionizante foi avaliada pelo produto dose-área (*dose-area product* – DAP) e kerma no ar.

Os custos econômicos, medidos em € por procedimento, foram definidos como os custos diretos atribuíveis a cada estratégia de cineangiografar, incluindo o tipo e o número de cateteres, os fármacos usados no laboratório de cateterismo, o material fungível e o volume de contraste iodado usado em cada procedimento.^{10,11} Os custos econômicos relacionados ao material utilizado para a cineangiografar estão descritos no Material Complementar.

Questões que envolvem o procedimento

Apenas pacientes encaminhados para cineangiografar diagnóstica por acesso radial direito foram incluídos, pois os cateteres TIG I não são projetados para realizar cineangiografar pelo acesso radial esquerdo ou acesso femoral.^{6,9} Os pacientes foram designados para a estratégia de dois cateteres ou um cateter a critério do cardiologista intervencionista.

A artéria radial direita palpável, bem como o teste não patológico de Allen, foram obrigatórios para a realização pelo acesso radial direito. Para minimizar o espasmo arterial, administrou-se diazepam sublingual (10 mg) 30 minutos antes da administração de anestesia local por via subcutânea. Utilizando a técnica de Seldinger, implantou-se uma bainha da marca Glidesheath radial hidrofílica de 5 ou 6 Fr (RADIFOCUS® INTRODUCER II; Terumo Europe NV, Leuven, Bélgica). Em seguida, administrou-se bolus intra-arterial com 2 mg de verapamil e 50 IU/kg de heparina não fracionada. A bainha Glidesheath radial foi removida imediatamente após o procedimento diagnóstico, e obtendo-se a hemostasia por compressão com curativo compressivo convencional durante 4 horas.¹²

Utilizou-se fio-guia padrão de 0,035 polegadas com ponta curva (J) (Radifocus M; Terumo Europe NV, Leuven, Bélgica) para a inserção e troca de cateteres. A fim de obter imagens coronariográficas de ótima qualidade, foram obtidas no mínimo 5 projeções para a artéria coronária esquerda e no mínimo 3 projeções para a artéria coronária direita. O volume de contraste utilizado foi de 7 mL a 3 mL/seg para a artéria coronária esquerda e 4 mL a 2 mL/seg para a artéria coronária direita. No entanto, a quantidade de contraste em cada injeção e o número final de projeções para a avaliação correta da árvore coronária ficaram a critério do operador.

Utilizou-se o meio de contraste iodado de baixa carga osmolar [Xenetix 350 (Iobitridol; Guerbert Group, Villepinte, França)] junto com o injetor de contraste robótico ACIST CVi® (ACIST Medical Systems, Eden Prairie, MN, EUA) para uniformizar a administração de contraste. As imagens foram obtidas da seguinte forma: fluoroscopia de baixa qualidade a 7,5 imagens/seg para canulação coronariana e cinefluoroscopia a 15 imagens/seg para projeções coronarianas.

Foram coletados dados relacionados às características clínicas basais, indicação para cineangiografar e características angiográficas (número de vasos coronarianos com estenose >50%), volume de contraste iodado, espasmo radial, mudança de via de acesso (*crossover*), necessidade de cateteres suplementares, duração do procedimento, custos econômicos diretos e informações relativas à exposição a radiações ionizantes. No caso de falha no acoplamento do óstio da artéria coronária, foi feita a mudança para a estratégia alternativa. Todos os dados gerados foram coletados prospectivamente e inseridos em um banco de dados informatizado específico.

Análise estatística

Utilizou-se o software SPSS Statistics 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) para a análise de dados. Todos os valores de p foram avaliados de maneira bicaudal, com valores de $p > 0,05$ sendo considerados estatisticamente significativos. As variáveis categóricas foram expressas como contagem (porcentagem), sendo comparadas utilizando-se o teste do qui-quadrado. Variáveis contínuas foram exploradas para distribuição normal utilizando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis com distribuição normal foram expressas como média (1 desvio padrão) e as variáveis sem distribuição normal foram expressas como mediana (intervalo interquartil) e comparadas pelo teste t de Student não pareado ou o teste U de Mann-Whitney, conforme apropriado.

Resultados

Um total de 1.953 procedimentos coronarianos diagnósticos, realizados em 1.829 pacientes, foi coletado entre janeiro de 2013 e junho de 2017. Duzentos e cinquenta e dois procedimentos (12,9%) foram realizados pela estratégia de um cateter e 1.701 procedimentos (87,1%) pela estratégia de dois cateteres. A Figura 2 mostra o fluxograma do estudo.

Características clínicas basais

As características clínicas basais são apresentadas na Tabela 1. Não houve diferenças entre os dois grupos de comparação.

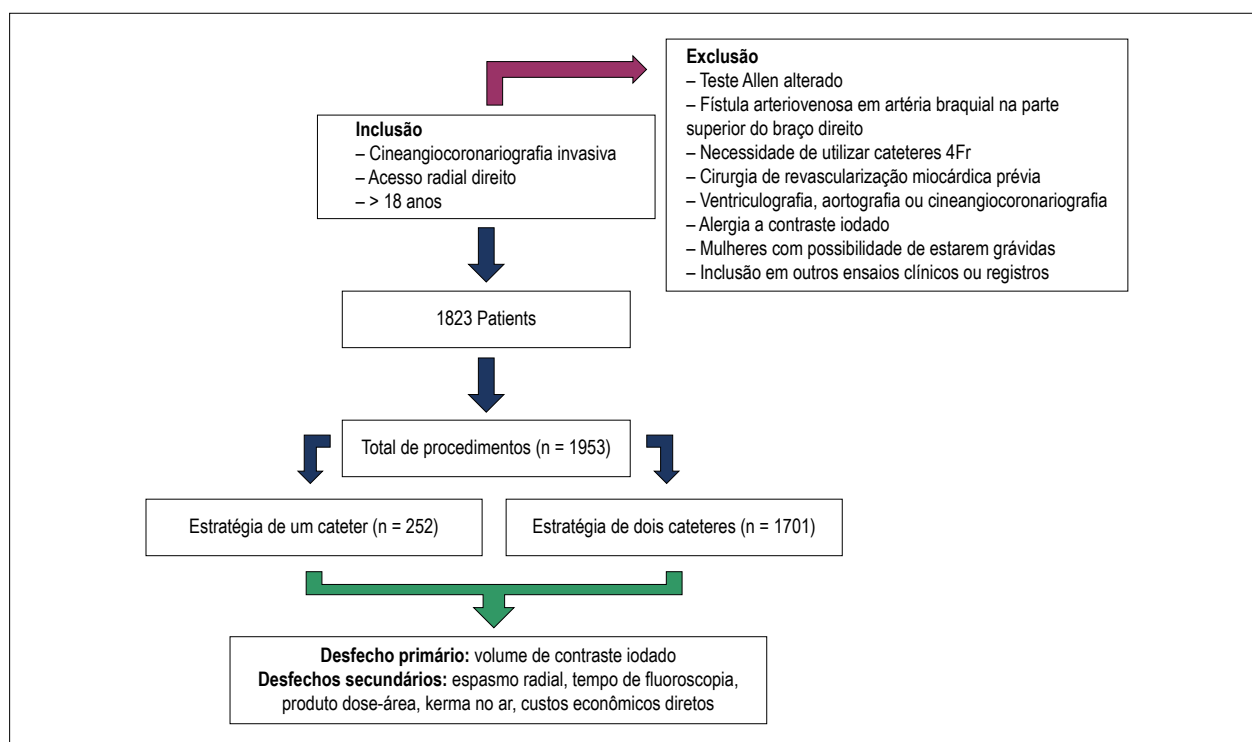


Figura 2 – Fluxograma do estudo.

Tabela 1 – Características clínicas basais

	Total de procedimentos (n = 1953)	Estratégia de um cateter (n = 252)	Estratégia de dois cateteres (n = 1701)	Valor de p
Idade (anos), (média ± DP)	67,3 (11,8)	67,5 (12,1)	67,2 (11,6)	0,695
Sexo masculino, n (%)	611 (31,3%)	82 (32,5%)	529 (31,1%)	0,645
IMC (kg/m ²), média (DP)	28,0 (5,3)	28,1 (4,8)	28,0 (5,4)	0,657
Hipertensão, n (%)	1443 (73,9%)	187 (74,2%)	1256 (73,8%)	0,858
Dislipidemia, n (%)	1096 (56,1%)	142 (56,3%)	954 (56,1%)	0,861
Diabetes mellitus, n (%)	701 (35,9%)	98 (38,9%)	603 (35,4%)	0,288
Tabagismo				0,539
Não-fumante, n (%)	304 (15,6%)	39 (15,5%)	265 (15,6%)	
Ex-fumante, n (%)	486 (24,9%)	56 (22,2%)	430 (25,3%)	
Fumante, n (%)	1160 (59,5%)	157 (62,3%)	1003 (59,1%)	
IM prévia, n (%)	246 (12,6%)	27 (10,7%)	219 (12,9%)	0,426
ICP prévia, n (%)	318 (16,3%)	40 (15,9%)	278 (16,3%)	0,675
Histórico familiar de doença isquêmica do coração, n (%)	75 (3,8%)	11 (4,4%)	64 (3,8%)	0,669
Acidente vascular cerebral prévio, n (%)	65 (3,3%)	6 (2,4%)	59 (3,5%)	0,457
Doença renal crônica, n (%)	223 (11,4%)	33 (13,1%)	190 (11,2%)	0,468
Creatinina (mg/dL), média (DP)		1,15 (0,93)	1,07 (0,59)	0,647

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; IM: infarto do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea.

Indicações do procedimento e características angiográficas

Dados relacionados às indicações e características angiográficas são apresentadas na Tabela 2. Não foram

detectadas diferenças entre os grupos de comparação na apresentação clínica, vasos comprometidos e extensão da doença arterial coronariana.

Tabela 2 – Indicações do procedimento e características angiográficas

	Total de procedimentos (n = 1953)	Estratégia de um cateter (n = 252)	Estratégia de dois cateteres (n = 1701)	Valor de p
Indicação de cineangiocoronariografia				0,684
Doença isquêmica do coração crônica, n (%)	610 (31,2%)	74 (29,4%)	536 (31,5%)	
Síndrome coronariana aguda, n (%)	615 (31,5%)	77 (30,6%)	538 (31,6%)	
Valvopatia, n (%)	372 (19,0%)	49 (19,4%)	323 (19,0%)	
Cardiomiopatia, n (%)	272 (17,1%)	43 (17,1%)	229 (13,5%)	
Outros, n (%)	84 (4,3%)	9 (3,6%)	75 (4,4%)	
Lesão do tronco da coronária esquerda, n (%)	155 (7,9%)	21 (8,3%)	134 (7,9%)	0,803
Número de vasos acometidos				0,359
Um vaso, n (%)	634 (32,5%)	83 (32,9%)	551 (32,4%)	
Dois vasos, n (%)	294 (15,1%)	32 (12,7%)	262 (15,4%)	
Três vasos, n (%)	234 (12,0%)	25 (9,9%)	209 (12,3%)	

Desfechos

A Tabela 3 apresenta os dados comparativos relacionados aos desfechos. O grupo da estratégia de um cateter recebeu menos quantidade de contraste iodado que o grupo da estratégia de dois cateteres [77 (60–105) mL vs. 92 (64–120) mL; $p < 0,001$]. Além disso, o grupo da estratégia de um cateter apresentou menos espasmo radial (6,0% vs. 8,9%, $p < 0,001$) e procedimentos coronários mais curtos [tempo de fluoroscopia: 3,9 (2,2–8,0) min vs. 4,8 (2,9–8,3) min, $p = 0,001$] que o grupo da estratégia de dois cateteres.

Não foram observadas diferenças entre as estratégias de um cateter e dois cateteres na transição da via de acesso (3,6% vs. 4,9%, $p = 0,360$) e na necessidade de cateteres complementares para concluir a cineangiocoronariografia (15,9% vs. 12,5%, $p = 0,132$). Além disso, não houve diferenças na exposição a radiações ionizantes, avaliadas como DAP [3488 (2556–5369) mGy.m² vs. 3711 (2393–5762) mGy.m²; $p = 0,831$] e kerma no ar [582 (407–917) mGy vs. 641 (424–974) mGy; $p = 0,165$].

Em relação à análise econômica, a estratégia de um cateter reduziu os custos diretos atribuíveis aos procedimentos coronarianos [149 (140–160) €/procedimento vs. 171 (160–183) €/procedimento; $p < 0,001$] em comparação com a estratégia convencional.

Discussão

Os principais achados da nossa investigação foram que a estratégia de um cateter, com cateteres TIG, está associada à redução do espasmo radial, consumo de contraste iodado, duração do procedimento coronariano e custos econômicos na cineangiocoronariografia.

O espasmo radial é uma complicação relativamente comum durante a coronariografia por cateterismo pela via radial, e sua incidência é variável, variando de 5% a 30%.^{12–16} Essa complicação reduz o conforto do paciente e o sucesso do procedimento,^{1,13} e quando envolve a necessidade de mudança da via de acesso para o acesso femoral, está relacionada ao aumento das complicações vasculares.¹⁷

Embora a taxa global de espasmo radial na nossa investigação (9,0%) estivesse na faixa inferior aos estudos que avaliaram esse item em procedimentos coronarianos, a estratégia de um cateter permitiu reduzir a incidência de espasmo radial (estratégia de um cateter: 5,2% vs. estratégia de dois cateteres: 9,3%, $p = 0,022$). Esses resultados estão de acordo com três dos mais recentes ensaios clínicos randomizados, demonstrando uma redução no espasmo radial pela estratégia de um cateter.^{7,18,19}

Diversos fatores, como idade, sexo feminino, múltiplas punções radiais e diâmetro radial, estão relacionados ao espasmo radial.^{4,14–16,20} Além disso, a troca de cateteres durante o acesso pela via radial tem estado associada à indução de espasmo radial, provavelmente relacionada à repetida estimulação da artéria radial.⁴ Como resultado, o espasmo radial não está associado apenas ao desconforto do paciente, falha do procedimento e morbimortalidade, mas também à grande dificuldade de se lidar com cateteres coronarianos. Isso leva a mais testes radiológicos para conseguir a canulação dos óstios coronarianos e, portanto, a um incremento no tempo de fluoroscopia e na quantidade total de contraste iodado.

Os agentes radiológicos iodados estão relacionados a diversas complicações, destacando a nefropatia induzida por contraste (NIC). A NIC, que afeta 1% a 33% dos pacientes encaminhados para cineangiocoronariografia invasiva, é uma das causas mais comuns de insuficiência renal adquirida em pacientes cardiologistas.^{20–24} O desenvolvimento de NIC após um procedimento coronariano invasivo está associado à longa permanência hospitalar, aumento acentuado da morbimortalidade, bem como aumento dos custos de saúde.^{22,24}

Estudos clássicos demonstraram que o volume de contraste iodado utilizado em procedimentos coronarianos invasivos está intimamente relacionado ao surgimento de NIC.^{21,23,26} Até o momento, a maioria dos estudos sobre a prevenção da NIC não se concentrou em técnicas específicas para reduzir a administração de contraste. Apenas um estudo observacional recente mostrou redução da NIC secundária a uma técnica específica para diminuir a administração de contraste utilizando-se a angiografia

Tabela 3 – Desfechos

	Total de procedimentos (n = 1953)	Estratégia de um cateter (n = 252)	Estratégia de dois cateteres (n = 1701)	Valor de p
Volume de contraste, (mL), mediana (IIQ)	90 (62–118)	77 (60–105)	92 (64–120)	< 0,001
Espasmo radial, n (%)	176 (9,0%)	13 (5,2%)	163 (9,3%)	0,022
Mudança de via de acesso, n (%)	92 (4,7%)	9 (3,6%)	83 (4,9%)	0,360
Cateteres adicionais, n (%)	252 (12,9%)	40 (15,9%)	212 (12,5%)	0,132
Custos diretos, (€/procedimento), mediana (IIQ)	169 (158–182)	149 (140–160)	171 (160–183)	< 0,001
DAP, (mGy.m2), mediana (IIQ)	3685 (2408–5695)	3488 (2556–5369)	3711 (2393–5762)	0,831
Kerma no ar, (mGy), mediana (IIQ)	630 (420–964)	582 (407–917)	641 (424–974)	0,165
Tempo de fluoroscopia, (min), mediana (IIQ)	4,7 (2,8–8,3)	3,9 (2,2–8,0)	4,8 (2,9–8,3)	0,001

IIQ: intervalo interquartil; DP: desvio padrão; DAP: produto dose-área.

coronariana rotacional.²⁷ Portanto, a economia com o contraste iodado pela estratégia de um cateter, como mostrado em nossa investigação e corroborada por diversos estudos,^{7–10,18,27} poderia reduzir a NIC.

Estudar o impacto econômico das intervenções médicas é crucial para avaliar a implementação de novas técnicas diagnósticas/terapêuticas. Um pequeno estudo observacional avaliou os custos econômicos relacionados ao uso do cateter TIG I em uma estratégia de um cateter em comparação com cateteres Judkins em uma estratégia de dois cateteres.²⁸ No entanto, esse estudo avaliou somente os custos relacionados ao consumo de cateteres coronarianos. Pelo que nos consta, nossa investigação é a primeira a avaliar todos os custos econômicos diretos atribuíveis à estratégia de um cateter para intervenções coronarianas diagnósticas. Nossos resultados mostram que esse fato está relacionado a uma redução significativa no custo econômico por procedimento. Esse fato é mediado fundamentalmente por três fatores: a) uso de menos cateteres coronarianos; b) redução do espasmo radial, que reduz o uso de mais doses de medicação espasmolítica e facilita a conclusão do diagnóstico sem o uso de cateteres adicionais e mudança para outra via de acesso arterial com consequentes gastos com material; e c) redução do consumo de contraste radiológico.

Embora as economias por unidade sejam baixas (€ 22/procedimento), o impacto no longo prazo pode ser muito importante. Além disso, a redução do uso de contraste iodado e a diminuição do espasmo radial também podem reduzir os custos econômicos indiretos derivados da NIC e da mudança da via de acesso para a via femoral.

Limitações do estudo

Primeiramente, este estudo é uma análise observacional com vieses inerentes. No entanto, este é um dos maiores estudos no qual se avalia o impacto da utilização uma estratégia de um cateter com cateteres TIG I em procedimentos coronários invasivos. Em segundo lugar, os dados se referem à população da nossa área geográfica, não podendo, portanto, ser totalmente extrapolados para outras áreas geográficas. Em terceiro lugar, o desempenho da ventriculografia e do protocolo de procedimentos coronários diagnósticos podem diferir entre os diferentes laboratórios de hemodinâmica.

No entanto, consideramos que o nosso protocolo de cineangiocoronariografia pode ser considerado conservador na administração de contraste, excluindo ventriculografias e limitando o número de visualizações angiográficas e o volume de contraste iodado por projeção angiográfica e, por esses motivos, consideramos que os grupos de comparação estavam bem equilibrados e o volume final de contraste administrado não foi superestimado. Em quarto lugar, o tipo de material utilizado (bainhas e cateteres), bem como o tamanho das bainhas radiais, pode influenciar o desenvolvimento de espasmo radial. A ausência de dados detalhados em relação ao tamanho das bainhas radiais é uma limitação do nosso estudo. No entanto, o uso de bainhas hidrofílicas e cateteres de marcas comerciais amplamente utilizadas permitem que nossos dados sejam extrapolados para outros laboratórios de hemodinâmica. Em quinto lugar, a análise econômica contempla apenas os custos diretos do procedimento coronariano diagnóstico e se referem aos preços praticados na nossa instituição. No entanto, nosso estudo é o primeiro a avaliar os custos econômicos diretos totais relacionados à estratégia de um cateter para cineangiocoronariografia. Além disso, como as economias de custo dependem do menor uso de cateteres e espasmo radial e da redução na administração de contraste, consideramos que os resultados poderiam ser facilmente transferidos para outros centros.

Conclusões

O desempenho da cineangiocoronariografia diagnóstica realizada pela estratégia de um cateter, com cateteres TIG, esteve associada a melhor desempenho, em termos de espasmo radial, administração de contraste iodado e economia de custo em procedimentos coronarianos diagnósticos do que a estratégia convencional de dois cateteres.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Costa-Mateu J, Fernández-Rodríguez D, Rivera K, Casanova J, Irigaray P, Zielonka M, Pereyra-Acha E, Aldomà A, Wörner F.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Arnau de Vilanova de Lleida sob o número de protocolo PI 13/16. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
2. Hamon M, Pristipino C, Di Mario C, Nolan J, Ludwig J, Tubaro M, et al. Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: Position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care and Thrombosis of the European Society of Cardiology. *EuroIntervention*. 2013;8(11):1242-51.
3. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: The rifle-steacs (radial versus femoral randomized investigation in ST-elevation acute coronary syndrome) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):2481-9.
4. Trilla M, Freixa X, Regueiro A, Fernández-Rodríguez D, Brugaletta S, Martín-Yuste V, et al. Impact of Aging on Radial Spasm During Coronary Catheterization. *J Invasive Cardiol*. 2015;27(12):E303-7.
5. Sanmartín M, Esparza J, Moxica J, Baz JA, Iñiguez-Romo A. Safety and efficacy of a multipurpose coronary angiography strategy using the transradial technique. *J Invasive Cardiol*. 2005;17(11):594-7.
6. Vorpahl M, Koehler T, Foerst J, Panagiotopoulos S, Schleiting H, Koss K, et al. Single Center Retrospective Analysis of Conventional and Radial TIG Catheters for Transradial Diagnostic Coronary Angiography. *Cardiol Res Pract*. 2015 Sep;2015:862156.
7. Erden I, Golcuk E, Bozyel S, Erden EC, Balaban Y, Yalin K, et al. Effectiveness of Handmade "Jacky-Like Catheter" As a Single Multipurpose Catheter in Transradial Coronary Angiography: A Randomized Comparison With Conventional Two-Catheter Strategy. *J Interv Cardiol*. 2017;30(1):24-32.
8. Plourde G, Abdelal E, MacHaalany J, Rimac G, Poirier Y, Arsenault J, et al. Comparison of radiation exposure during transradial diagnostic coronary angiography with single- or multi-catheters approach. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90(2):243-48.
9. Langer C, Riehle J, Frey N, Wiemer M. Transradial Coronary Angiography--Insights to the One-Catheter Concept. *J Interv Cardiol*. 2016;29(1):113-6.
10. Dorenkamp M, Bonaventura K, Sohns C, Becker CR, Leber AW. Direct costs and cost-effectiveness of dual-source computed tomography and invasive coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *Heart*. 2012;98(6):460-7.
11. Plehn G, Butz T, Maagh P, Oernek A, Meissner A, Plehn N. Is it time to rebalance the case mix? A portfolio analysis of direct catheterization laboratory costs over a 5-year period. *Eur J Med Res*. 2016;21(1):44.
12. Bertrand OF, Rao SV, Pancholy S, Jolly SS, Rodés-Cabau J, Larose E, et al. Transradial approach for coronary angiography and interventions: results of the first international transradial practice survey. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(10):1022-31.
13. Kiemeneij F, Vajifdar BU, Eccleshall SC, Laarman G, Slagboom T, van der Wieken R. Evaluation of a spasmolytic cocktail to prevent radial artery spasm during coronary procedures. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;58(3):281-4.
14. Abdelal E, Brousseau-Provencher C, Montminy S, Plourde G, MacHaalany J, Bataille Y, et al. Risk score, causes, and clinical impact of failure of transradial approach for percutaneous coronary interventions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(11):1129-37.
15. Jia DA, Zhou YJ, Shi DM, Liu YY, Wang JL, Liu XL, et al. Incidence and predictors of radial artery spasm during transradial coronary angiography and intervention. *Chin Med J*. 2010;123(7):843-7.
16. Gorgulu S, Norgaz T, Karaahmet T, Dagdelen S. Incidence and predictors of radial artery spasm at the beginning of a transradial coronary procedure. *J Interv Cardiol*. 2013;26(2):208-13.
17. Sanmartín M, Cuevas D, Goicolea J, Ruiz-Salmeron R, Gomez M, Argibay V. Vascular complications associated with radial artery access for cardiac catheterization. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(6):581-84.
18. Turan B, Erkol A, Mutlu A, Daşlı T, Erden İ. Effectiveness of Left Judkins Catheter as a Single Multipurpose Catheter in Transradial Coronary Angiography From Right Radial Artery: A Randomized Comparison With Conventional Two-Catheter Strategy. *J Interv Cardiol*. 2016;29(3):257-64.
19. Xanthopoulos I, Stavrou K, Davlouros P, Tsigkas G, Koufou E, Almpanis G, et al. Randomized comparison of JUDKins vs tiGER catheter in coronary angiography via the right radial artery: the JUDGE study. *EuroIntervention*. 2018;13(16):1950-8.
20. Goldsmit A, Kiemeneij F, Gilchrist IC, Kantor P, Kedev S, Kwan T, et al. Radial artery spasm associated with transradial cardiovascular procedures: results from the RAS registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83(1):E32-6.
21. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both: a prospective controlled study. *N Engl J Med*. 1989;320(3):143-9.

22. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(5):1542-8.
23. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med*. 1997;103(5):368-75.
24. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
25. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002;105(19):2259-64.
26. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med*. 1989;86(6 Pt 1):649-52.
27. Fernández-Rodríguez D, Grillo-Pérez JJ, Pérez-Hernández H, Rodríguez-Esteban M, Pimienta R, Acosta-Materán C, et al. Prospective evaluation of the development of contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome undergoing rotational coronary angiography vs. conventional coronary angiography: CINERAMA study. *Nefrologia*. 2018;38(2):169-78.
28. Zhu ZS, Chen SL, Fei Y, Zhang JJ, Lin S, Ttan NL, et al. Efficacy and safety of multifunctional 5 F Tiger I catheter in application of coronary artery angiography through right radial artery pathway. *J Chin Clin Med*. 2010;5(12):712-5.

Artigo Original

Material adicional – Custos diretos atribuíveis relacionados aos procedimentos de cineangiocoronariografia (Preços do material utilizado para a cineangiocoronariografia)

MATERIAL	PREÇO UNITÁRIO
Cateter TIGER I RH-5TIG110M Radiofocus Optitorque® 5F; Terumo Europe NV, Leuven, Bélgica	€ 17,45
Cateter 534518T INFINITI® 5F Judkins esquerdo; Cordis Corporation, Cashel, Irlanda	€ 17,95
Cateter 534523T INFINITI® 5F Judkins direito; Cordis Corporation, Cashel, Irlanda	€ 17,95
Xenetix 350 100 mL/frasco; Guerbert Group, Villepinte, França	€ 35,09
Bainha RT-R50G10PQ RADIFOCUS® INTRODUCER II 5 Fr ou 6 Fr; Terumo Europe N.V., Leuven, Bélgica	€ 10,71
Fio guia Exchange M001491031 Starter com Ponta Curva em “J” 0,035 x 260 cm; Boston Scientific, Marlborough, MA, EUA	€ 8,40
Apresentação Estéril (<i>Sterile Pack</i>) CombiSet® REF 266315; Hartmann, Heidenheim, Alemanha	€ 40,31
Kit de controle de injeção AngioTouch®; ACIST Medical Systems, Inc, Eden Prairie, MN, EUA	€ 38,00
Mepivacaina 2%; BBraun, Melsungen, Alemanha	€ 0,87
Heparina 1%; Hospira Prod. Farm. y Hosp S.L., Alcobendas, Espanha	€ 1,89
Cloridrato de verapamil 2,5 mg/mL; Mylan, Canonsburg, PA, EUA	€ 0,59



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Um Cateter, Duas Coronárias. Já não Vimos isso Antes?

One Catheter, Two Coronaries. Haven't We Seen This Before?

Cesar Rocha Medeiros^{1,2,3}

Instituto Nacional de Cardiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Badim,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Unimed,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Impacto da Estratégia de um Cateter com Cateter TIG I no Desempenho da Coronariografia por Cateterismo e Custos Econômicos

O acesso radial é o padrão para a coronariografia diagnóstica em muitos centros e, de acordo com o consenso mais recente, deveria ser em todos.¹

Por mais de 60 anos, a coronariografia foi realizada através de várias técnicas. Uma delas, ironicamente, a primeira, utilizando apenas um cateter para canular as duas coronárias e entrar no ventrículo esquerdo.

Com o advento de cateteres mais finos, melhores imagens e meios de contraste menos tóxicos, passamos a ter procedimentos mais seguros, mais rápidos e menos invasivos.

O cateter escolhido para a comparação específica deste estudo é um dos muitos adequados para canular as duas coronárias quando uma anatomia amigável está presente.² A lista inclui o Multipurpose, Amplatz left, Sones tipo II e outros. Esses cateteres são capazes de, na maioria dos pacientes, conseguir o acesso das coronárias de maneira coaxial, permitindo uma angiografia de boa qualidade.

No artigo atual, os autores comparam uma forma particular de cateter (Tiger 1), com os cateteres padrão dedicados para dar acesso a cada coronária (Judkins direito e esquerdo), originalmente feito para abordagem femoral, mas amplamente adaptado para acesso radial.

O objetivo principal foi mostrar que, utilizando um único cateter, os operadores poderiam reduzir a quantidade do meio de contraste; reduzindo também tempo de procedimento, radiação, desconforto do paciente e custos.

Os autores demonstraram que, com o uso de um único cateter, era necessário menos contraste, o tempo de fluoroscopia era menor, havia menor espasmo e o custo dos procedimentos era menor.

Uma abordagem por cateter único tem a vantagem óbvia de menor troca de cateteres e, conseqüentemente, menor manipulação da trajetória arterial, o que pode ser responsável por menos espasmos e mais conforto para o paciente. Também é esperado que o tempo de procedimento diminua, e isso foi demonstrado indiretamente no artigo, utilizando o tempo de fluoroscopia.

Essas hipóteses foram testadas e comprovadas antes,^{3,4} mas o artigo atual nos traz uma informação extra preciosa, uma vez que estabelece o preço do procedimento no ambiente de nosso país e mostra que uma abordagem de cateter único reduz custos quando comparada à de dois cateteres.

O impacto da redução de custos em um país pobre, onde o sistema público de saúde apresenta sérios problemas, é primordial e deve ser incentivado. Por esse motivo, os resultados deste estudo devem ser publicados e deve-se tentar reproduzi-lo em maior escala.

É importante dizer que esses dados derivam de análises retrospectivas realizadas em um único centro com operadores radiais experientes. E mesmo nesse cenário mais selecionado, uma abordagem de cateter único foi utilizada em menos de 15% dos procedimentos. A extrapolação dessas informações deve ser feita com cautela, antes de recomendar uma abordagem de cateter único para todas as coronariografias radiais.

Mas, mesmo assim, o Dr. Mason Sones continua liderando o caminho, 60 anos depois.

Palavras-chave

Angiografia Coronária; Doença da Artéria Coronariana; Cateterismo Cardíaco/métodos; Cateteres Cardíacos; Doses de Radiação.

Correspondência: Cesar Rocha Medeiros •

Av. Lúcio Costa, 3360/5/406. CEP 22630-010, Barra da Tijuca, RJ – Brasil

E-mail: cr.medeiros@terra.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190684>

Referências

- Hamon M, Pristipino C, Di Mario C, Nolan J, Ludwig J, Tubro M, et al. Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: Position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care and Thrombosis of the European Society of Cardiology. *EuroIntervention* 2013;8(11):1242–51.
- Costa-Mateu J, Fernández-Rodríguez D, Rivera K, Casanova J, Irigaray P, Zielonka M, et al. Impacto da Estratégia de um Cateter com Cateter TIG I no Desempenho da Coronariografia por Cateterismo e Custos Econômicos. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(5):960-968.
- Xanthopoulos I, Stavrou K, Davlouros P, Tsigkas G, Koufou E, Almpanis G, et al. Randomized comparison of JUDKins vs tIGER catheter in coronary angiography via the right radial artery: the JUDGE study. *EuroIntervention* 2018;13(16):1950-8.
- Langer C, Riehle J, Wuttig H, Durrwald S, Lange H, Samol A, et al. Efficacy of a one-catheter concept for transradial coronary angiography. *PLoS One* 2018;13(1):e0189899.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Prevalência de Hipertensão Mascarada e do Avental Branco em Pré-Hipertensos e Hipertensos Estágio 1 com o uso da TeleMRPA

Prevalence of Masked and White-Coat Hypertension in Pre-Hypertensive and Stage 1 Hypertensive patients with the use of TeleMRPA

Weimar Kunz Sebba Barroso,^{1,2} Audes Diógenes Magalhães Feitosa,^{3,4} Eduardo Costa Duarte Barbosa,⁴ Roberto Dischinger Miranda,⁵ Andréa Araújo Brandão,⁶ Priscila Valverde Oliveira Vitorino,⁷ Lúcio Paulo de Souza Ribeiro,⁸ Marco Mota Gomes⁹

Universidade Federal de Goiás - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,¹ Goiânia, Goiás - Brasil

Universidade Federal de Goiás - Liga de Hipertensão Arterial,² Goiânia, Goiás - Brasil

Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami - Universidade Federal de Pernambuco,³ Recife, PE - Brasil

Instituto de Cardiologia - Laboratório de Investigação Clínica (LIC),⁴ Porto Alegre, RS - Brasil

Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo - Cardiogeriatrics,⁵ São Paulo, SP - Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Cardiologia,⁶ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Escola de Ciências Sociais e da Saúde - Pontifícia Universidade Católica de Goiás - Ciências Sociais,⁷ Goiânia, GO - Brasil

Universidade Federal de Pernambuco - Centro de Informática,⁸ Recife, PE - Brasil

Centro Universitário CESMAC - Hospital do Coração,⁹ Maceió, AL - Brasil

Resumo

Fundamento: O diagnóstico de hipertensão arterial baseado nas medidas do consultório tem baixa acurácia.

Objetivo: Avaliar a prevalência de hipertensão mascarada (HM) e do avental branco pela monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) em pacientes pré-hipertensos e hipertensos estágio 1.

Método: Estudo retrospectivo com amostra constituída de indivíduos com pressão arterial (PA) na clínica $\geq 120/80$ mmHg e $< 160/100$ mmHg sem uso de medicação anti-hipertensiva e que realizaram exames na plataforma de MRPA por telemedicina (TeleMRPA) entre maio de 2017 e setembro de 2018. Foi utilizado o protocolo MRPA de quatro dias, com 24 medidas, com equipamentos automáticos, validados, calibrados e com memória.

Resultados: A amostra foi constituída de 1.273 participantes, sendo 739 (58,1%) mulheres. A idade média foi $52,4 \pm 14,9$ anos, índice de massa corporal (IMC) médio $28,4 \pm 5,1$ kg/m². A PA casual foi maior que a MRPA em 7,6 mmHg para pressão arterial sistólica (PAS) e 5,2 mmHg para a pressão arterial diastólica (PAD), ambas com significância estatística ($p < 0,001$). Foram diagnosticados 558 (43,8%) normotensos; 291 (22,9%) hipertensos sustentados; 145 (11,4%) com HM e 279 (21,9%) com hipertensão do avental branco (HAB), com erro diagnóstico pela PA casual na amostra total em 424 (33,3%) pacientes. Em hipertensos estágio 1, a prevalência de HAB foi de 48,9%; nos pré-hipertensos a prevalência de HM foi de 20,6%.

Conclusão: HM e HAB têm elevada prevalência na população adulta; entretanto, na população de pré-hipertensos ou hipertensos estágio 1 a prevalência é maior. Medidas da PA fora do consultório, nestes subgrupos, devem ser realizadas sempre que possível para evitar erro diagnóstico. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(5):970-975)

Palavras-chave: Hipertensão/diagnóstico; Hipertensão Mascarada; Hipertensão do Avental Branco; Monitoração Domiciliar de Hipertensão; Telemedicina.

Abstract

Background: The diagnosis of arterial hypertension based on measurements of blood pressure in the office has low accuracy.

Objective: To evaluate the prevalence of masked hypertension (MH) and white-coat hypertension through home blood pressure monitoring (HBPM) in pre-hypertensive and stage 1 hypertensive patients.

Method: Retrospective study, of which sample consisted of individuals with BP $\geq 120/80$ mmHg and $< 160/100$ mmHg at the medical office without the use of antihypertensive medication and who underwent exams on the HBPM platform by telemedicine (TeleMRPA) between May 2017 and September 2018. The four-day MRPA protocol was used, with 24 measurements, using automated, validated, calibrated equipment with a memory function.

Results: The sample consisted of 1,273 participants, of which 739 (58.1%) were women. The mean age was 52.4 ± 14.9 years, mean body mass index (BMI) 28.4 ± 5.1 kg/m². The casual BP was higher than the HBPM in 7.6 mmHg for systolic blood pressure (SBP) and 5.2 mmHg for diastolic blood pressure (DBP), both with statistical significance ($p < 0.001$). There were 558 (43.8%) normotensive individuals; 291 (22.9%) with sustained hypertension; 145 (11.4%) with MH and 279 (21.9%) with white-coat hypertension (WCH), with a diagnostic error by casual BP in the total sample in 424 (33.3%) patients. In stage 1 hypertensive individuals, the prevalence of WCH was 48.9%; in prehypertensive patients, the prevalence of MH was 20.6%.

Conclusion: MH and WCH have a high prevalence rate in the adult population; however, in prehypertensive or stage 1 hypertensive patients, the prevalence is higher. Out-of-office BP measurements in these subgroups should be performed whenever possible to prevent misdiagnosis. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(5):970-975)

Keywords: Hypertension/diagnosis; Masked Hypertension; White Coat Hypertension; Hypertension Self-Monitoring; Telemedicine.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Weimar Kunz Sebba Barroso Souza •

Universidade Federal de Goiás - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Avenida Universitária Hospital das Clínicas. CEP 74605-020, Goiânia, GO - Brasil

E-mail: sebbabarroso@gmail.com, wsebbba@uol.com.br

Artigo recebido em 23/11/2018, revisado em 27/02/2019, aceito em 05/04/2019

DOI: 10.5935/abc.20190147

Introdução

A prevalência de hipertensão arterial (HA) na população adulta brasileira é alta e varia de acordo com a população estudada e o método de avaliação (31% a 35,8%).¹ Por esta razão, o diagnóstico preciso dos diversos cenários relacionados ao comportamento da PA é fundamental para a estratificação adequada do risco cardiovascular, assim como para a definição das melhores estratégias de tratamento.^{1,2}

Nesse contexto, deve-se considerar a possibilidade da normotensão, da hipertensão mascarada (HM), da hipertensão do avental branco (HAB) e da HA sustentada.³ Define-se a HM pela presença de PA normal no consultório mas elevada fora dele; já a HAB é definida pelo encontro de valores elevados no consultório e normais nas medidas domiciliares. Vale ressaltar que HM, HAB e HA são altamente prevalentes e se relacionam com aumento de morbidade e mortalidade cardiovasculares.⁴ Devem, portanto, ser investigadas e diagnosticadas e, para isso, é fundamental a utilização de métodos capazes de monitorizar a PA fora do ambiente do consultório médico.^{5,6}

Para as medidas domiciliares da PA podemos utilizar a monitorização ambulatorial (MAPA) ou residencial (MRPA), esta última com a possibilidade de oferecer as informações necessárias para o diagnóstico adequado com maior comodidade e melhor relação custo-benefício.⁷

Ainda, em relação à MRPA, a inserção na rotina do paciente da medida habitual de sua pressão arterial (PA) tem demonstrado aumento na adesão ao tratamento medicamentoso. Esse benefício parece ser ainda maior quando se utilizam plataformas de telemedicina.^{8,9}

A identificação adequada da HM e da HAB é tão importante que as principais diretrizes de HA recomendam a utilização de MAPA ou MRPA na investigação diagnóstica sempre que possível, com ênfase ao seu emprego nas alterações iniciais da PA.^{1,2,3,7}

O presente trabalho é o primeiro estudo nacional que teve como objetivo avaliar a prevalência de HM e do avental branco pela MRPA em pacientes pré-hipertensos e hipertensos estágio 1.

Método

Esse estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás com o número CAEE 99691018.7.0000.5078.

Trata-se de um estudo retrospectivo em que foram avaliados os dados de todos os pacientes que realizaram exames na plataforma TeleMRPA (www.telemrpa.com) de maio de 2017 a setembro de 2018. Do total, foram selecionados aqueles que realizaram o exame para fins de diagnóstico e não estavam em uso de fármacos anti-hipertensivos.

Os critérios de inclusão foram idade maior que 18 anos; avaliados na plataforma TeleMRPA, sem uso de fármacos anti-hipertensivos e que apresentassem, pela medida casual (média de duas medidas) realizada na clínica no primeiro dia do protocolo, as PAS e PAD com critérios para o diagnóstico de pré-hipertensão (PH) – PAS $\geq$ 120 mmHg e/ou PAD $\geq$ 80 mmHg e PAS < 140 mmHg e PAD < 90 mmHg; ou HA estágio 1 – PAS $\geq$ 140 mmHg e/ou PAD $\geq$ 90 mmHg

e PAS < 160 mmHg e PAD < 100 mmHg, de acordo com a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (DBHA).¹

A plataforma TeleMRPA foi desenvolvida como ferramenta de laudo a distância por telemedicina, com características que permitem a análise e o filtro do banco de dados de acordo com as perguntas científicas que se pretende investigar. Houve uma preocupação em desenvolver e aprimorar o algoritmo matemático com vistas a possibilitar uma grande qualidade nos dados analisáveis, seja para a interpretação do exame, seja para a construção de projetos de pesquisa. Nesse contexto, o banco de dados protege os dados de identificação do paciente e das clínicas ou unidades de saúde. Os coinvestigadores receberam, antes do início da inclusão de dados na plataforma, treinamento sobre as evidências científicas e metodologia da MRPA, assim como aparelhos automáticos da marca Omron para as medidas da PA.

O protocolo utilizado para a obtenção das medidas residenciais segue a recomendação da diretriz brasileira de MRPA,⁷ que orienta realizar duas medidas no primeiro dia no consultório ou na clínica (essas medidas não são utilizadas para análise da média residencial) e seis medidas ao dia em quatro dias consecutivos (três pela manhã e três à noite), em um total de 24 medidas para o cálculo da média. Esta é considerada normal quando menor que 135/85 mmHg (Tabela 1).^{1,2,7,8}

Recomenda-se, no primeiro dia, no momento da retirada do aparelho na unidade de saúde, que o paciente seja orientado sobre o manuseio correto do aparelho de medida da PA, assim como a técnica para a medida adequada e confiável. Essa orientação segue a normativa da DBHA.¹ Posteriormente, o próprio paciente (ou cuidador/acompanhante) é orientado a medir por duas vezes ao dia a sua PA, seguindo o protocolo de medidas descrito anteriormente.

Os dados dos pacientes, assim como os valores da PA, foram inseridos na plataforma TeleMRPA e analisados para as seguintes variáveis:

Dados sociodemográficos: sexo, idade, distribuição da amostra e comportamento da PA por regiões geográficas.

Dados antropométricos: IMC com a fórmula de Quetelet (IMC = peso em kg/altura em metros²).

Pressão arterial: média da PA na clínica (primeiro dia), média da PA residencial (segundo a quinto dias) e médias da PA no período da manhã e da noite, média da pressão de pulso e variabilidade da PA.

Banco de dados e análise estatística

O banco de dados foi estruturado em Excel® (Microsoft) com os dados importados da plataforma TeleMRPA; os códigos numéricos foram digitados por três investigadores com posterior cruzamento de dados para identificar e corrigir eventuais erros de digitação.

As variáveis contínuas foram apresentadas com média e desvio padrão e as categóricas com frequências absoluta e relativa. Para verificar a distribuição dos dados das variáveis contínuas foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para comparar as medidas de PA entre as medidas casual e MRPA foi utilizado o teste t pareado. Para comparar as frequências de HA mascarada entre pré-hipertensos estágio 1 e estágio 2 foi empregado o qui quadrado, que também foi

Artigo Original

utilizado para comparar os diagnósticos de pré-hipertensão e hipertensão estágio 1 entre a medida casual e a MRPA. Foi adotado nível de significância de $p < 0,05$. Para a análise foi utilizado o software Stata®, versão 14.0.

Resultados

A amostra inicial foi constituída por 4.350 indivíduos que realizaram a MRPA no período de maio de 2017 até setembro de 2018 em nove estados brasileiros. Desses foram selecionados 1.273 participantes com diagnóstico clínico de pré-hipertensão ou HA estágio 1 e sem uso de medicamentos (Figura 1), sendo 853 (67,0%) da região Nordeste, 43 (3,4%) da região Norte, 10 (0,8%) da região Centro-Oeste, 307 (24,1%) da região Sudeste e 60 (4,7%) da região Sul. A idade média foi de $52,4 \pm 14,9$ anos e o IMC médio de $28,4 \pm 5,1$ kg/m². Quanto ao sexo, 739 (58,1%) eram mulheres.

Os valores médios da PA casual foram de $133,2 \pm 11$ mmHg e $84,1 \pm 8$ mmHg, e pela MRPA as médias foram de $125,5 \pm 11,7$ mmHg e $78,9 \pm 8$ mmHg para PAS e PAD, respectivamente. O número médio de medidas válidas foi de 22,96.

Ao compararmos as médias da PA casual com a MRPA foram encontrados valores maiores para a PA casual em 7,6 mmHg para a PAS e 5,2 mmHg para a PAD, ambos com significância estatística ($p < 0,001$) (Figura 2).

Considerando a medida casual da PA, 703 (55,2%) participantes foram classificados como pré-hipertensos e 570 (44,8%) como hipertensos estágio 1. Quando consideramos as medidas da MRPA para o diagnóstico, na amostra total, 558 (43,8%) eram normotensos; 291 (22,9%) hipertensos sustentados; 145 (11,4%) com HM; e 279 (21,9%) com HAB; ou seja, nessa população, 33,3% dos diagnósticos pela medida casual se apresentaram equivocados.

Ao se analisar apenas o grupo de pré-hipertensos, havia 145 indivíduos (20,6%) que, na verdade, eram hipertensos mascarados e, se separarmos nesse grupo aqueles indivíduos com PAS ≥ 130 mmHg e < 140 mmHg, e/ou PAD ≥ 85 mmHg e < 90 mmHg ($n = 364$), a prevalência de HM salta para 27,8% (Tabela 2).

No grupo de hipertensos estágio 1, foram identificados 279 indivíduos (48,9%) com HAB (Figura 3).

Discussão

O presente estudo confirmou que a medida da PA obtida pela MRPA é muito útil no diagnóstico dos fenótipos de HA e permitiu reclassificar 33,3% de indivíduos avaliados, agregando, portanto, importante informação para abordagem e seguimento desses indivíduos. Destaca-se o número expressivo de indivíduos incluídos no estudo, oriundos de nove estados das cinco regiões geográficas brasileiras.

A HA é uma doença altamente prevalente na população adulta; em um levantamento mundial de 1.128.635 indivíduos, a prevalência foi de 34,9%, sendo a maioria portadores de hipertensão estágio 1. Sabe-se também que a prevalência de PH encontra-se no mesmo patamar, reforçando a necessidade do diagnóstico correto para a adoção da conduta mais adequada.^{10,11} Também está bem estabelecido que os métodos de monitorização da PA fora do consultório, comparados à medida casual, apresentam maior acurácia diagnóstica e melhor predição de risco cardiovascular.^{12,13}

Na amostra estudada, ao compararmos as médias da PA casual com as da MRPA, encontramos médias significativamente menores na MRPA, com diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,001$) tanto para a PAS quanto para a PAD.

Com base nessas evidências científicas, para evitar erro diagnóstico, as diretrizes de HA mais recentes têm

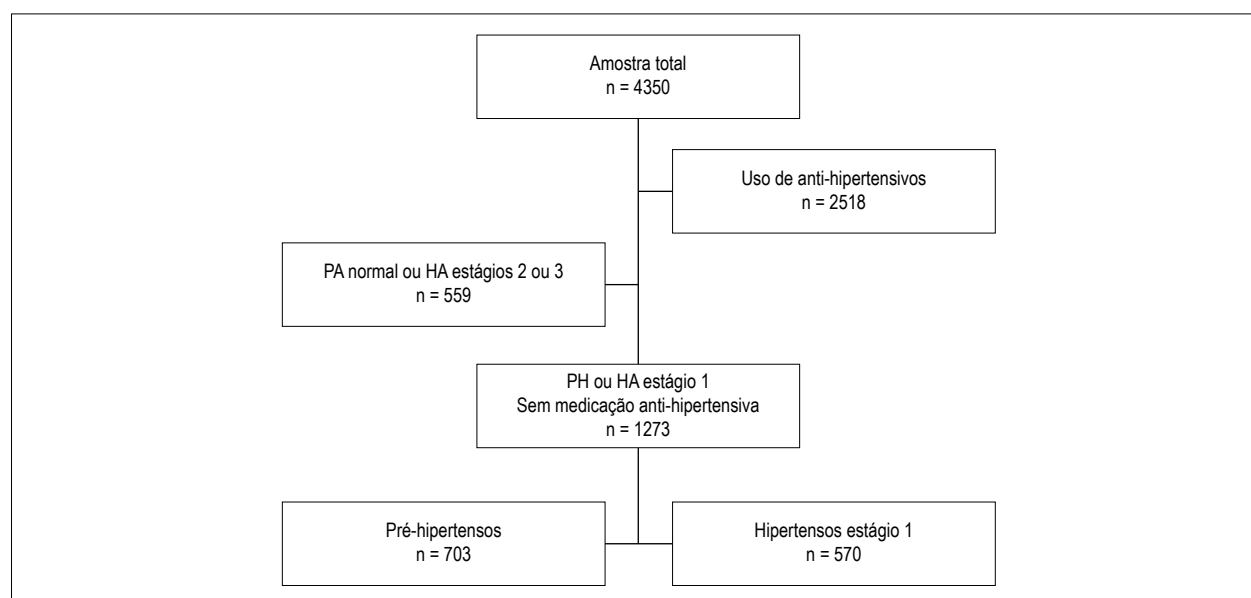


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos indivíduos para análise. PH: pré-hipertensão; HA: hipertensão arterial.

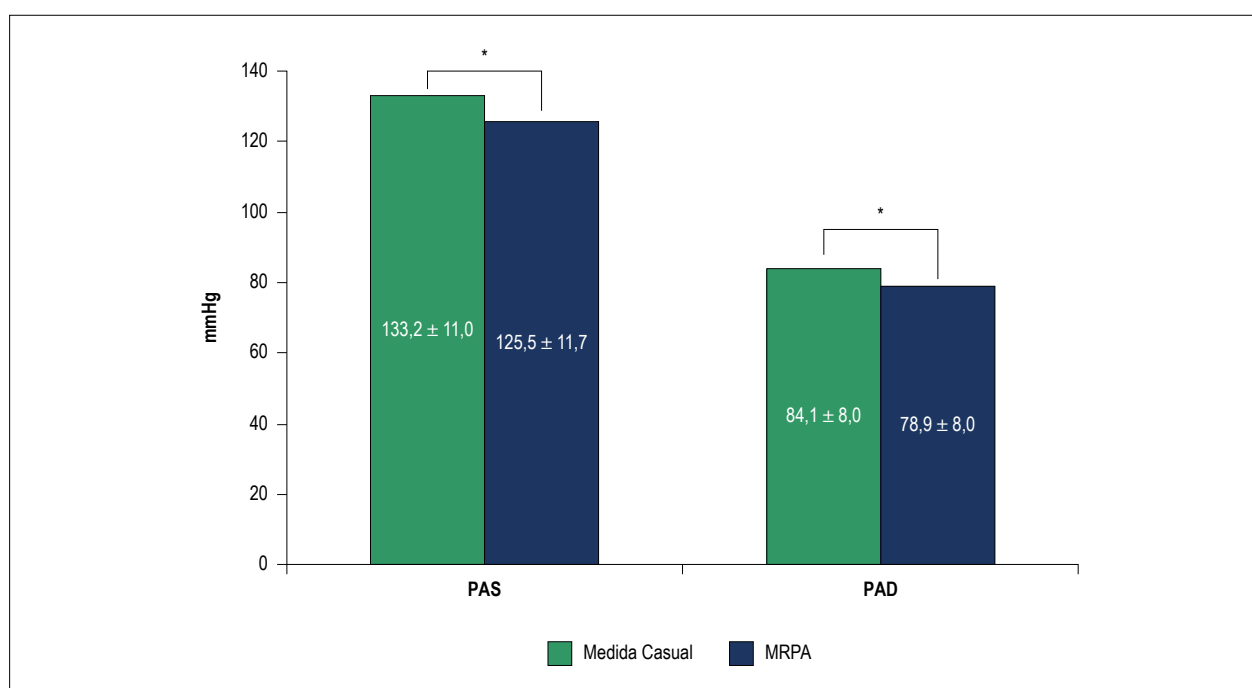


Figura 2 – Comparação das medidas de pressão arterial sistólica e diastólica entre os métodos casual e a medida residencial da pressão arterial, $n = 1273$. Teste t pareado $^*(p < 0,001)$. PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; MRPA: monitorização residencial da pressão arterial.

Tabela 1 – Protocolos de MRPA de acordo com a diretriz brasileira de MRPA (□□□/□□: medição da pressão arterial)⁷

1º dia Clínica	MRPA	2º dia Casa	3º dia Casa	4º dia Casa	5º dia Casa
Qualquer horário □□□/□□ □□□/□□	Manhã	□□□/□□	□□□/□□	□□□/□□	□□□/□□
	Antes do café da manhã	□□□/□□	□□□/□□	□□□/□□	□□□/□□
		□□□/□□	□□□/□□	□□□/□□	□□□/□□
	Noite	□□□/□□	□□□/□□	□□□/□□	□□□/□□
	Antes do jantar ou 2 horas após	□□□/□□	□□□/□□	□□□/□□	□□□/□□
		□□□/□□	□□□/□□	□□□/□□	□□□/□□

MRPA: monitorização residencial da pressão arterial.

Tabela 2 – Comparação da prevalência de hipertensão mascarada em pré-hipertensos com diferentes níveis pressóricos

Comportamento da pressão arterial	120 ≥ PAS < 130 e 80 ≥ PAD < 85 mmHg (medida casual) n (%)	130 ≥ PAS < 140 e 85 ≥ PAD < 90 mmHg (medida casual) n (%)	Valor de p
Normotensão Verdadeira	295 (87,0%)	263 (72,2%)	* < 0,001
Hipertensão Mascarada	44 (13,0%)	101 (27,8%)	
Total	339 (48,2%)	364 (51,8%)	

* qui quadrado. PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

recomendado fortemente a adoção de MAPA ou MRPA para avaliação diagnóstica, em especial nos indivíduos com alterações iniciais da PA.^{1,2,7}

Quando foram analisados apenas os indivíduos com critérios diagnósticos para PH ou HA estágio 1, em que a chance de medidas casuais que induzam ao diagnóstico equivocado é maior, encontramos prevalência de normotensão e hipertensão verdadeiras de apenas 66,7%, ou seja, em 33,3% dos casos, o diagnóstico teria sido equivocado caso considerássemos apenas a medida casual. Esses dados são

coincidentes com outras publicações que encontraram taxas de erro semelhantes.¹⁴⁻¹⁶

Mais importante ainda é o olhar atento ao risco de HAB em pacientes hipertensos estágio 1 ou de HM em pré-hipertensos pois, ao contrário do que se imaginava, tanto HAB quanto HM estão associadas a maior mortalidade cardiovascular e, no caso específico da HM, essa mortalidade é até maior que a dos hipertensos sustentados.^{4,17} Vale ressaltar que essa prevalência é alta em adultos, mas também é significativa em adolescentes.⁶

Artigo Original

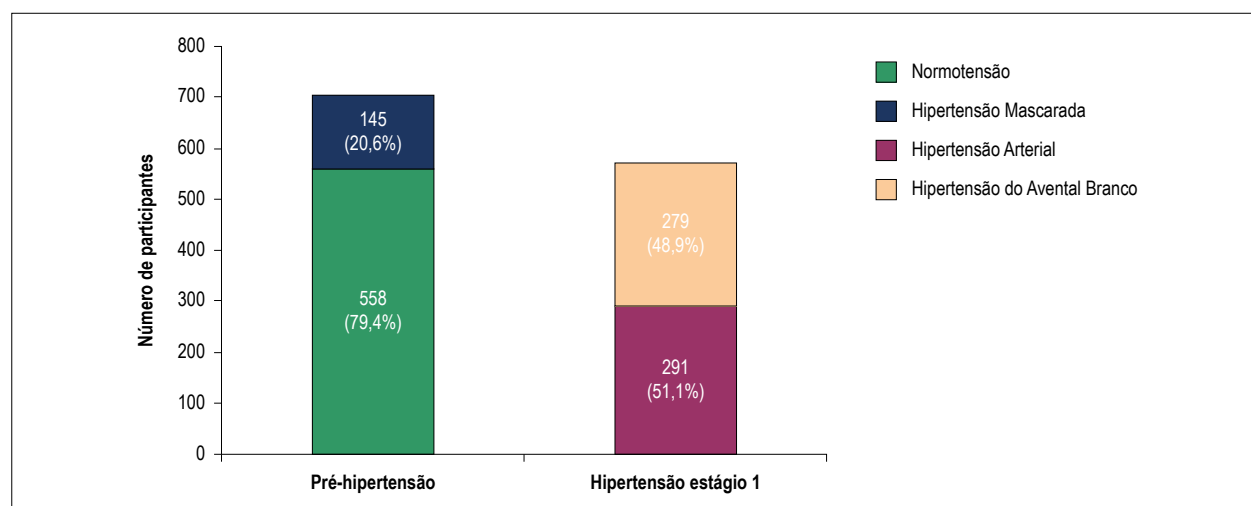


Figura 3 – Participantes classificados como pré-hipertensos e hipertensos estágio 1 considerando a medida casual e reclassificados de acordo com a MRPA, n = 1273.

Na amostra do presente estudo, entre os pré-hipertensos (n = 703), encontramos uma prevalência de HM de 20,6%; esse valor é ainda maior quando analisamos os estratos de PA mais elevados nesse grupo. Nos PH com PAS ≥ 130 mmHg e/ou PAD ≥ 85 mmHg, essa prevalência é de 27,8%, significativamente maior ($p < 0,001$) que os PH com níveis menores que 130/85 mmHg. Os nossos achados são consonantes com a tendência das últimas diretrizes e posicionamentos^{1,2,5,18-21} em dedicar especial atenção aos indivíduos pré-hipertensos, pois em alguns desses indivíduos haverá aumento significativo de desfechos cardiovasculares. Também é justificável a recomendação das diretrizes americana e europeia para que se realize, sempre que possível, MAPA ou MRPA quando a PA casual for $\geq 130/85$ mmHg.^{2,19}

Finalmente, ao avaliarmos os indivíduos diagnosticados como hipertensos estágio 1 (n = 570), encontramos uma prevalência de HAB de 48,9%, o que poderia resultar em diagnóstico e adoção de estratégia terapêutica equivocados em praticamente metade desses indivíduos.

A maior parte da amostra foi constituída por indivíduos do Nordeste do país (67,7%); isso pode ser considerado uma limitação, entretanto, como a análise se refere aos fenótipos da HA, parece-nos que a distribuição por região geográfica teria pouca ou mesmo nenhuma interferência nos resultados.

A plataforma de MRPA por telemedicina (TeleMRPA) apresenta-se como modalidade extremamente útil, de baixo custo, fácil realização e grande abrangência, permitindo avaliação sistematizada das medidas domiciliares da PA, em acordo com as recomendações da DBHA. Além da avaliação individual na prática clínica, o acúmulo de informações nessa plataforma representa importante banco de dados para análises sobre diagnóstico e tratamento da HA em diversas regiões do Brasil, tanto em instituições públicas quanto privadas.

Conclusão

A medida casual da PA é um método de rastreamento de HA, mas é necessário levar em consideração que as medidas domiciliares apresentam maior acurácia no diagnóstico.

Encontramos prevalências elevadas de HM e do avental branco em indivíduos diagnosticados como pré-hipertensos ou hipertensos estágio 1.

A plataforma TeleMRPA permitiu a reclassificação de 33,3% dos indivíduos estudados.

Co-Investigadores Nacionais

Adriana C. Oliveira (Clínica Vittá, Goiânia), Adriana Serpa (Clínica SAVE, Recife), Andresson W. Andrade (Icordis, Caruaru), Ana C. Arantes (Universidade Federal de Goiás, Goiânia), Annelise M. G. Paiva (Centro Universitário CESMAC, Alagoas), Antônio A. M. A. Braga (Clínica Antônio Almeida, Recife), Carlos A. Machado (Núcleo de Apoio à Estratégia Saúde da Família. Secretaria Municipal de Saúde de Campos do Jordão), Cláudia F. Gonçalves (Universidade Federal de Goiás, Goiânia), Cleuriberto V. Pereira (Cardiocity, Guarulhos), Danielle B. L. Melo (Cardiologia IMIP, Recife), Ederaldo B. Leite (Cárdio - Hospital Anchieta, Taguatinga), Elder G. A. Cruz (Clínica Santa Louise, Salgueiro), Fábio Argenta (Clínica Mediodonto, Lucas do Rio Verde), Fábio S. Silveira (Clínica do Coração, Sergipe), Fernando M. F. França (Clínica Cardiovasf, Petrolina), Gustavo A. C. S. Barros (MCor, Recife), Jadil F. F. Júnior (Clínica CardioService, Porto Velho), João A. C. Berigó (Universidade Federal de Goiás, Goiânia), Josafá O. Costa (Clínica Vitta, Igarassu), Luiz H. Thompson (Prev-Saúde, Recife), Luiz Kencis Jr (Centro de Medicina Avançada Dr Luiz Kencis, São Paulo), Marcelo De' Carli (Clínica Ipado, Petrolina), Marcelo J. Oliveira (Cardiográficos - Diagnóstico em Cardiologia, Ribeirão Preto), Marco A. M. Alves (Escada Clinical Center, Escada), Marcos A. P. Meira Junior (Clinicar, João Pessoa), Mariana B. C. Sepúlveda (Universidade Federal de São Paulo, São Paulo), Nelson Dinamarco (Laboratório de Hipertensão Arterial-UESC, Salvador), Renné G. Busnello (Clinicordis - Diagnóstico em Cardiologia, Porto Alegre), Stephan Barisic Junior (Clínica do Coração, Mossoró), Valdir L. Scherz (Clínica Fares, São Paulo).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Souza WKS, Feitosa ADM, Barbosa ECD;

Análise e interpretação dos dados: Souza WKS, Feitosa ADM, Barbosa ECD, Miranda RD, Brandão AA, Gomes MM; Análise estatística: Vitorino PVO; Obtenção de financiamento: Souza WKS; Redação do manuscrito: Souza WKS, Feitosa ADM, Barbosa ECD, Brandão AA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Souza WKS, Feitosa ADM, Barbosa ECD, Miranda RD, Brandão AA, Vitorino PVO, Gomes MM; Desenvolvimento e suporte da plataforma (www.telemrpa.com): Ribeiro LPS.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Indústria Farmacêutica E.M.S.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana do Hospital das Clínicas - UFG sob o número de protocolo CAEE 99691018.7.0000.5078. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol. 2016;107(3):1-103.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104.
3. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2014;32(7):1359-66.
4. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz J, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. N Engl J Med. 2018;378(16):1509-20.
5. Alessi A, Brandão AA, Paiva AMGNogueira AR, Feitosa A, Gonzaga CC, et al. I Brazilian position paper on prehypertension, white coat hypertension and masked hypertension: diagnosis and management. Arq Bras Cardiol. 2014;102(2):110-9.
6. Jardim TV, Carneiro CS, Morais PRoriz V, Mendonça KL, Nascente FM, et al. White-coat, masked and sustained hypertension detected by home blood pressure monitoring in adolescents: prevalence and associated factors. Blood Press. 2018;27(3):151-7.
7. Nobre F, Mion Júnior D, Gomes MAM, Barbosa ECD, Rodrigues CIS, Neves MFT, et al. 6ª Diretrizes de monitorização ambulatorial da pressão arterial e 4ª Diretrizes de monitorização residencial da pressão arterial. Arq Bras Cardiol. 2018;110(5):1-29.
8. Feitosa AD, Gomes MA, Mion Júnior D. How many days, which period of the day and how many measurements per day are recommended in home blood pressure monitoring? Arq Bras Cardiol. 2005;85(3):210-1.
9. McManus RJ, Mant J, Franssen M, Nickless A, Schwartz C, Hodgkinson J, et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10124):949-59.
10. Souza WK, Jardim PC, Brito LP, Araújo FA, Souza AL. Self measurement of blood pressure for control of blood pressure levels and adherence to treatment. Arq Bras Cardiol. 2012;98(2):167-74.
11. Beaney T, Schutte AE, Tomaszewski M, Ariti C, Burrell LM, Castillo RR, et al. May Measurement Month 2017: an analysis of blood pressure screening results worldwide. Lancet Glob Health. 2018;6(7):e736-e43.
12. Morales Salinas A, Coca A, Olsen MH, Sanchez RA, Sebba-Barroso WK, Kones R, et al. Clinical perspective on antihypertensive drug treatment in adults with grade 1 hypertension and low-to-moderate cardiovascular risk: an international expert consultation. Curr Probl Cardiol. 2017;42(7):198-225.
13. Breau-Shropshire TL, Judd E, Vucovich LA, Shropshire TS, Singh S. Does home blood pressure monitoring improve patient outcomes? A systematic review comparing home and ambulatory blood pressure monitoring on blood pressure control and patient outcomes. Integr Blood Press Control. 2015 Jul 3;8:43-9.
14. Souza WKS, Jardim PC, Porto LB, Araújo FA, Sousa ALL, Salgado CM. Comparison and correlation between self-measured blood pressure, casual blood pressure measurement and ambulatory blood pressure monitoring. Arq Bras Cardiol. 2011;97(2):148-55.
15. Omboni S, Aristizabal D, De la Sierra A, Dolan E, Head G, Kahan T, et al. Hypertension types defined by clinic and ambulatory blood pressure in 14 143 patients referred to hypertension clinics worldwide. Data from the ARTEMIS study. J Hypertens. 2016;34(11):2187-98.
16. O'Brien E. Ambulatory blood pressure measurement: the case for implementation in primary care. Hypertension. 2008;51(6):1435-41.
17. Staessen JA, Thijs L, Ohkubo T, Kikuya M, Richart T, Boggia J, et al. Thirty years of research on diagnostic and therapeutic thresholds for the self-measured blood pressure at home. Blood Press Monit. 2008;13(6):352-65.
18. Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. J Hypertens. 2004;22(9):1663-6.
19. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2018;138(17):e426-e83.
20. Feitosa ADM, Mota-Gomes MA, Miranda RD, Barroso WS, Barbosa ECD, Pedrosa RP, et al. Impact of 2017 ACC/AHA hypertension guidelines on the prevalence of white-coat and masked hypertension: a home blood pressure monitoring study. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20(12):1745-7.
21. Stergiou GS, Kario K, Kollias A, McManus RJ, Ohkubo T, Parati G, et al. Home blood pressure monitoring in the 21st century. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20(7):1116-21.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Automonitorização com ou sem Telemonitorização: Seria a Nova Era do Diagnóstico e Conduta da Hipertensão?

Self-Monitoring with or Without Telemonitoring: Is a New Time for Diagnosis and Management Hypertension?

Cibele Isaac Saad Rodrigues^{1,2} 

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde - Departamento de Medicina - Área de Nefrologia,¹ Sorocaba, SP – Brasil

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP),² São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Prevalência de Hipertensão Mascarada e do Avental Branco em Pre-Hipertensos e Hipertensos Estágio 1 com o uso da TeleMRPA

De acordo com as diretrizes do *American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)* de 2017, sobre a prevenção, detecção, avaliação e conduta na hipertensão arterial (HA) em adultos, 46% dos adultos americanos são hipertensos.¹ No Brasil, como os níveis de pressão arterial (PA) sistólica e diastólica que definem a hipertensão² diferem da Diretriz ACC/AHA, este percentual é de cerca de 25%, de acordo com o VIGITEL.³

A hipertensão é importante questão de saúde pública e o principal fator de risco para doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral e doença renal crônica. As doenças cardíacas e o acidente vascular cerebral estão entre os problemas de saúde mais prevalentes e onerosos do mundo, sendo que o controle da PA é a intervenção mais eficaz para salvar vidas, prevenindo comorbidades deletérias, mas apenas aproximadamente metade dos indivíduos apresentam controle pressórico mesmo nos países em desenvolvimento.^{1,2,4}

A PA é um dos parâmetros de monitorização mais importantes na clínica médica. A medida adequada da PA é ponto crucial no diagnóstico e na conduta da hipertensão arterial na prática clínica, em consultórios ou fora deles.⁵ A monitorização residencial da PA com dispositivos automáticos validados torna-se uma alternativa à monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), recomendada como o método preferencial de medida da PA fora do consultório na maioria das diretrizes^{1,2,5,6} devido à sua maior precisão, capacidade ímpar de medir a PA noturna, identificando hipertensos *non-dippers* e *risers* (*reverse dipping*), detecta a variabilidade circadiana e parece correlacionar-se melhor com prognóstico. Em contraste com a MAPA, a monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) é bem tolerada, mais facilmente disponível, de menor custo, apresentando também uma associação mais forte com o risco renal e cardiovascular, em comparação com

a pressão medida no consultório. Além disso, a MRPA pode conferir maior autonomia ao paciente, além de um papel mais ativo no tratamento de sua doença crônica, sendo útil para monitorar a eficácia do tratamento anti-hipertensivo, melhorando assim o controle da PA, diminuindo a inércia terapêutica. No entanto, as evidências científicas atuais demonstraram que a MRPA, embora seja custo efetiva e se constitua em boa abordagem, é subutilizada nos Estados Unidos e em outros países,⁷ estando disponíveis alguns poucos ensaios clínicos bem elaborados.

O estudo TASMINH4,⁸ realizado pelo National Institute for Health Research do Reino Unido, recentemente publicado na *Lancet*, constatou que a automonitorização, com ou sem telemonitorização, quando utilizada por médicos clínicos na atenção básica para prescrever medicamentos anti-hipertensivos para indivíduos com PA não controlada, encontrou níveis de PA sistólica significativamente menores no grupo de intervenção em comparação com a prescrição pautada por medidas feitas no consultório. Os resultados mostraram que a automonitorização com ou sem telemonitorização auxilia a conduta da hipertensão na atenção básica.

O Telescot⁹ é um ensaio clínico escocês que incluiu sete estudos sobre a implementação da telemonitorização no contexto da atenção primária para a conduta de longo prazo da hipertensão, diabetes e outras doenças crônicas. Os resultados mostraram alto índice de aprovação por parte dos pacientes, que consideraram a utilidade desta nova estratégia em conferir-lhes autonomia. Os médicos também consideraram a telemonitorização algo encorajador; no entanto, alguns expressaram críticas às características do software, o que pode denotar obstáculos à ampla implementação da telemonitorização na rotina de cuidados diários.

No estudo “Prevalence of Masked and White-Coat Hypertension in Pre-Hypertensive and Stage 1 Hypertensive Patients with the Use of TeleMRPA” [Prevalência de Hipertensão Mascarada e do Avental Branco em Pré-Hipertensos e Hipertensos Estágio 1 com o uso da TeleMRPA] desta edição, Barroso WKS et al.¹⁰ utilizaram a estratégia da MRPA associada à telemedicina (plataforma TeleMRPA). A amostra foi composta por 1.273 participantes, dos quais 58,1% eram mulheres, com idade média de 52,4 ± 14,9 anos, índice de massa corporal médio de 28,4 ± 5,1 kg/m². A PA casual medida no consultório foi maior que a MRPA (+7,6 mmHg para pressão sistólica e +5,2 mmHg para pressão diastólica (p < 0,001). Os autores encontraram 558 (43,8%) indivíduos

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Telemedicina; Hipertensão/ prevenção e Controle; Hipertensão do Jaleco Branco; Hipertensão Mascarada; automonitorização da Hipertensão.

Correspondência: Cibele Isaac Saad Rodrigues •

Rua Joubert Wey, 290. CEP 18030-070, Vila Boa Vista, Sorocaba, SP – Brasil
E-mail: cisaad@pucsp.br; cibelesr@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190701>

normotensos; 291 (22,9%) com hipertensão sustentada; 145 (11,4%) com hipertensão mascarada (HM) e 279 (21,9%) com hipertensão do avental branco (HAB), com erro diagnóstico por PA casual na amostra total em 424 (33,3%) pacientes. Em hipertensos estágio 1, a prevalência de HAB foi de 48,9%; em pacientes pré-hipertensos, a prevalência de HM foi de 20,6%. Concluiu-se que a HM e a HAB têm alta prevalência na população adulta, particularmente em pacientes pré-hipertensos e hipertensos estágio 1, recomendando-se a obtenção da medida da PA fora do consultório nesses pacientes, para evitar erros de diagnóstico. De fato, trata-se de um resultado importante, pois a pré-hipertensão é um sinal de alerta para o desenvolvimento de hipertensão de longo prazo seja neste estágio, e mais ainda na hipertensão estágio 1, estando ambas associadas a lesões de órgãos-alvo, aumentando o risco de doença cardiovascular e doença renal.¹¹

Como descrito acima, a telemonitorização vem sendo usada com sucesso na atenção básica em todo o mundo, e temos que considerar essa estratégia como uma possibilidade de realizar nossa tarefa no Brasil em termos de diagnóstico e conduta da hipertensão. A MRPA com ou sem a telemonitorização pode ser usada sistematicamente na prática diária, assim como a MAPA na identificação de pacientes com hipertensão do avental branco; hipertensão mascarada; hipertensão sustentada controlada, não controlada, resistente ou refratária, conforme encontrado pelos autores no artigo analisado.^{1,2,5,6}

No entanto, é importante considerar algumas limitações. Trata-se de um estudo retrospectivo não cego, capaz de identificar um problema de viabilidade, mas não especificamente projetado para extrair dados. A maioria dos registros foi proveniente de pacientes residentes no Nordeste do Brasil, sendo este possível viés admitido pelos autores. Não sabemos como os pacientes mediram a pressão arterial nos quase 30 centros diferentes de nove estados das regiões geográficas brasileiras. É um esforço enorme treinar todos os pacientes e manter os dispositivos bem calibrados e verificados quanto à precisão periodicamente, usando um método padrão, com manguitos de tamanho adequado e corretamente posicionados. Outra barreira associada ao paciente é que a MRPA exige certo nível de letramento para que os indivíduos sejam capazes de aplicar uma medida padrão da PA utilizando os mesmos dispositivos oscilométricos automáticos calibrados. É obrigatório o treinamento dos profissionais de saúde e dos pacientes em todos os centros, o que certamente dispende muito tempo.⁵ Por fim, temos outras variáveis a considerar, como a presença de sinais de artefato causados por movimentos ou arritmia cardíaca.

Espera-se que, no futuro, com o aumento do uso da medicina digital, teremos novas tecnologias, como dispositivos

de monitorização de PA de última geração, incluindo smartphones e telemonitorização habilitada para Bluetooth, usando sistemas de monitorização contínua da PA, sem o uso de manguitos, que serão capazes de fornecer novas soluções com precisão e validação para o contexto clínico, melhorando os desfechos de pacientes hipertensos.^{12,13} Talvez, no futuro, até mesmo a MAPA será algo do passado.

Um exemplo dessa nova tecnologia é o protótipo experimental do tipo relógio proposto por Woo et al.,¹⁴ composto por um dispositivo do tipo *wearable* com um sensor de pressão próximo à artéria radial, possibilitando a medida contínua e precisa da PA em smartphones de uso pessoal.

Por outro lado, os dados transmitidos a partir desses equipamentos domésticos e dispositivos pessoais criarão expectativas de tomada de decisão terapêutica, se necessário. Outro ponto a se considerar é que são essenciais melhores níveis de privacidade e segurança física, integridade e segurança técnica de dados sensíveis, pois podem ocorrer falhas no compartilhamento de dados entre pacientes e os profissionais de saúde. Em muitos países, como no Brasil, não temos normas regulatórias técnicas, legais e éticas claras para intervenções eletrônicas em saúde, sendo que essas ferramentas são importantes para orientar médicos em seus contextos clínicos em uma era de crescente uso da inteligência artificial.

O estudo de Barroso et al.,¹⁰ nos traz como resultado que a monitorização da PA fora do consultório na prática profissional brasileira é um complemento importante das medidas de triagem da hipertensão no consultório e espera-se que um processo mais rigoroso de telemonitorização possa romper algumas barreiras.

Concluindo, a telemonitorização da MRPA parece ser uma abordagem promissora para a conduta de pacientes, particularmente aqueles de alto risco, produzindo dados precisos e confiáveis, mas necessitando de outros ensaios clínicos randomizados prospectivos controlados de automonitorização da PA com e sem telemonitorização, em comparação com os cuidados usuais e com a MAPA, com maior tamanho de amostra e maior tempo de seguimento para confirmar os resultados da literatura sobre os efeitos clínicos no diagnóstico, controle e impacto na morbimortalidade dos pacientes hipertensos. A relação custo-benefício de cada estratégia em comparação com a outra, os impactos na utilização dos serviços, a aceitação por parte dos profissionais e por parte dos pacientes também são essenciais para permitir recomendações científicas sobre o emprego dessas novas ferramentas no cuidado diário para o diagnóstico e a conduta da hipertensão.

Referências

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-1324.
2. Malachias MVB, Rodrigues CI Júnior, Muxfeldt E, Salles GF, Moreno H Júnior, Gus M. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 13 - Resistant Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Supl 3):75-8.
3. Brasil. Ministério da Saúde. VIGITEL – Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. [Internet]. [citado 09 out. 2019]; 2019. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>.
4. Merai R, Siegel C, Rakotz M, Basch P, Wright J, Wong B; et al. CDC Grand Rounds: A Public Health Approach to Detect and Control Hypertension (MMWR). *Weekly*. 2016;65(45):1261-4.
5. Muntner P, Shimbo CD, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, et al. Measurement of blood pressure in humans: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2019;73:e35–e66.
6. Nobre F, Mion Jr D, Gomes MAM, Barbosa ECD, Rodrigues CIS, Neves MFT, et al. 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(5 Supl 1):1-29.
7. Magid DJ, Green BB. Home blood pressure monitoring: take it to the bank. *JAMA*. 2013;310(1):40-1.
8. McManus RJ, Mant J, Franssen M, Nickless A, Schwartz C, Hodgkinson J, et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10124):949-59.
9. Hanley J, Pinnock H, Paterson M, McKinsty B. Implementing telemonitoring in primary care: learning from a large qualitative dataset gathered during a series of studies. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):118.
10. Barroso WKS, Feitosa ADM, Barbosa ECD, Miranda RD, Brandão AA, Vitorino PVO, et al. Prevalence of Masked and White-Coat Hypertension in Pre-Hypertensive and Stage 1 Hypertensive patients with the use of TeleMRPA. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(5):970-975.
11. Booth JN 3rd, Li J, Zhang L, Chen L, Muntner P, Egan B. Trends in Prehypertension and Hypertension Risk Factors in US Adults: 1999-2012. *Hypertension*. 2017;70(2):275-84.
12. Pellegrini D, Parati G. Communication technology for the management of hypertension: benefits and pitfalls. *E-Journal Cardiol Practice*. [Internet]. [citado 19 out. 2019]; 2019;17(9). Disponível em: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-17/communication-technology-for-the-management-of-hypertension-benefits-and-pitfalls>.
13. Kitt J, Fox R, Tucker KL, McManus RJ. New approaches in hypertension management: a review of current and developing technologies and their potential impact on hypertension care. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(6):44.
14. Woo SH, Choi YY, Kim DJ, Bien F, Kim JJ. Tissue-informative mechanism for wearable non-invasive continuous blood pressure monitoring. *Sci Rep*. 2014 Oct 21;4:6618.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Doenças de Depósito como Diagnóstico Diferencial de Hipertrofia Ventricular Esquerda em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Função Sistólica Preservada

Deposit Diseases as Differential Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Heart Failure and Preserved Systolic Function

Fábio Fernandes,¹ Murillo Oliveira Antunes,¹ Viviane Tiemi Hotta,^{1,2} Carlos Eduardo Rochitte,¹ Charles Mady¹

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil
Fleury Medicina e Saúde,² São Paulo, SP – Brasil

A insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma das principais manifestações clínicas de pacientes com hipertrofia ventricular. O tratamento convencional baseia-se na melhora da disfunção diastólica e congestão. Entretanto, até o momento nenhuma terapia medicamentosa mostrou-se eficaz na sobrevida desses pacientes. Dessa forma, é de fundamental importância a pesquisa da etiologia da hipertrofia ventricular com o objetivo de um tratamento específico direcionado para a doença de base.

Dentre os pacientes com ICFEP e aumento da espessura da parede ventricular, o clínico deve ter como diagnósticos diferenciais: doença cardíaca hipertensiva, doenças de depósito e cardiomiopatia hipertrófica (CMH) (Figura 1).¹

As cardiomiopatias restritivas são as formas menos comuns de doenças do músculo cardíaco. Podem ser caracterizadas como infiltrativas e não infiltrativas, doença de depósito ou desordens endomiocárdicas. As possíveis cardiomiopatias restritivas que podem simular e até ser diagnosticadas como CMH são: a amiloidose, doença de Fabry (DF) e doença de depósito de glicogênio.¹

Temos observado em nosso grupo, que é especializado em miocardiopatias, que muitos desses pacientes com doenças de depósito são acompanhados por anos com diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) ou CMH.

Diante do exposto, realizou-se uma revisão não sistemática da literatura a fim de abordar os principais trabalhos que sugerem doenças de depósito como etiologia de hipertrofia ventricular e os “red flags” para um possível diagnóstico. A base de dados consultada foi o PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Foram selecionados artigos originais e revisão realizados em humanos, redigidos na língua portuguesa e

inglesa e utilizou-se como palavras-chave os descritores MeSH: cardiomiopatia hipertrófica, amiloidose, DF e depósito de glicogênio. Na presente revisão da literatura, primeiro abordaremos amiloidose, posteriormente DF e, por fim, depósito de glicogênio.

Amiloidose é uma doença causada pela deposição de fibrilas amiloides em diversos órgãos,² inclusive no coração, onde as proteínas amiloides infiltram a parede ventricular, com consequente espessamento ocasionando disfunção sistólica e diastólica, IC congestiva e distúrbios de condução, com elevada mortalidade.²⁻⁴

Mais de 30 proteínas podem causar amiloidose e, entre essas, cinco podem afetar o coração. No entanto, os tipos mais comuns de amiloidose que infiltram o coração são: 1) depósito de imunoglobulina cadeia leve, também chamada de amiloidose primária ou AL;⁵ 2) depósito de transtiretina denominada amiloidose-ATTR, que pode ser de origem genética, também chamada de forma familiar ATTRm e a forma ATTRwt, também chamada de selvagem. A detecção e a diferenciação entre essas duas formas são de fundamental importância, pois apresentam tratamento e evolução clínica diferentes. Alguns pacientes com a forma ATTR e ATTRwt podem apresentar um aumento de imunoglobulinas séricas o que pode confundir o clínico quanto ao tipo de amiloidose.

A importância do correto diagnóstico da amiloidose reside no fato do tratamento ser diferente das outras formas de IC e da CMH. Nos pacientes com amiloidose não se deve usar digital, bloqueadores de cálcio e elevadas doses de beta-bloqueador, além do fato de atualmente existirem novas possibilidades terapêuticas relacionadas à doença de base.⁶

O objetivo do tratamento na amiloidose é interromper a produção de proteínas reduzindo a carga das proteínas amiloides circulantes.⁶⁻⁸

Na forma AL de amiloidose existe um efeito tóxico direto dos precursores das imunoglobulinas circulantes que podem contribuir para disfunção miocárdica e ocasionar disfunção diastólica inicial. Tal fato pode explicar os achados discrepantes entre a gravidade dos sintomas e das alterações de função diastólica em pacientes com pouco ou sem espessamento ao ecocardiograma (ECO). Os pacientes passam por cinco clínicos de diversas especialidades com uma média de dois anos antes do correto diagnóstico de amiloidose AL e quando esse é feito muitas vezes o prognóstico é reservado.^{1,8}

Mais de 150 mutações são descritas na forma genética relacionadas ao gene da proteína ATTR. O alelo mais

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Hipertrofia Ventricular; Cardiomiopatia Restritiva; Amiloidose; Doença de Fabry.

Correspondência: Fábio Fernandes •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Av. Dr. Eneas C. Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: fabio.fernandes@incor.usp.br

Artigo recebido em 22/11/2018, revisado em 10/04/2019, aceito em 15/05/2019
Editora convidada para este artigo: Dra. Gláucia Maria Moraes de Oliveira

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180370>

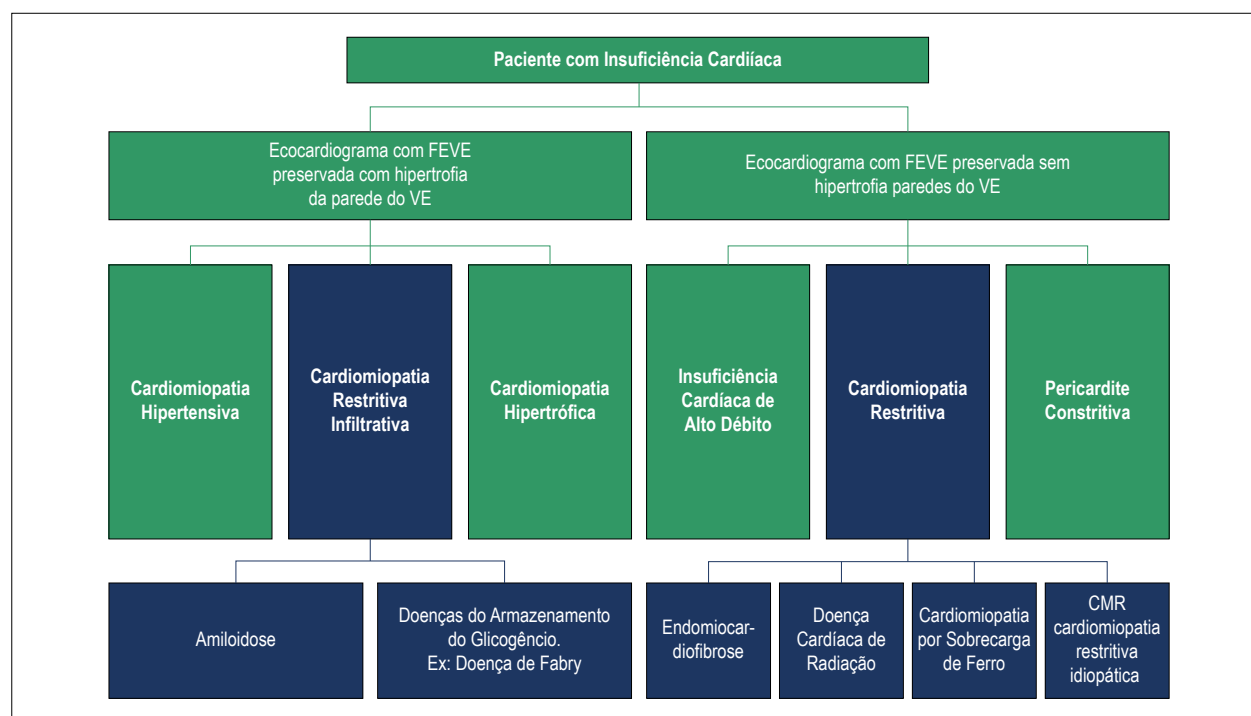


Figura 1 – Fluxograma diagnóstico pacientes com insuficiência cardíaca com e sem hipertrofia de ventrículo esquerdo.¹

comum nos EUA é o Val122Ile, encontrado em 4% dos indivíduos afro-americanos. Em nosso meio, a mudança da valina por metionina na posição 30 é a mutação mais comum (Val30Met). Em países como Japão, existe um padrão bimodal de apresentação nessa mutação: uma forma precoce que ocorre por volta dos 20 a 40 anos, caracterizado por perda da sensibilidade térmica e sensorial, história familiar, elevada penetrância, disfunção autonômica e distúrbios de condução. Na forma tardia, que se inicia por volta dos 50 anos, os pacientes apresentam sintomas motores sensitivos em extremidades distais inferiores, baixa penetrância, discreta disautonomia e maior comprometimento miocárdico. A presença de sintomas neurológicos ou sistêmicos deve sugerir aos clínicos a possibilidade de amiloidose ATTRm.^{3,4,7}

A forma selvagem, anteriormente chamada de senil, pois também pode afetar indivíduos com idade menor que 50 anos, acomete predominantemente o coração. Em geral afeta indivíduos do sexo masculino, com idade média de 77 anos, e em muitos casos há sintomas neurológicos 5 anos antes dos sintomas cardíacos, tais como: a síndrome de túnel do carpo e estenose do canal medular. A amiloidose selvagem é mais frequente do que se imaginava, podendo ser detectada à necropsia em até 20% dos indivíduos com ICPE sem diagnóstico *in vivo* e em 13% de pacientes hospitalizados com ICPE com espessamento da parede ventricular >12 mm.^{9,10}

Pacientes com amiloidose na forma TTR apresentam espessamento da parede ventricular, disfunção diastólica e distúrbios no sistema de condução.^{6,11} Apesar de estes pacientes apresentarem melhor sobrevida, quando comparados com pacientes com amiloidose AL, a amiloidose-TTR, quando não tratada adequadamente, progride com IC, intolerância ao esforço e, em muitos casos, arritmias graves.¹²

Em nosso ambulatório, temos observado um grande número de pacientes com amiloidose ATTRwt e sendo tratados como cardiopatia hipertensiva ou ICPE. A presença de HVE desproporcional ao grau de hipertensão, sintomas sensitivo-motores prévios e a presença de disautonomia podem ser pistas diagnósticas para uma possível doença de depósito.

A calcificação aórtica degenerativa ocorre em indivíduos idosos com idade >75 anos e pode evoluir com sinais e sintomas de IC. No entanto, tem-se observado em estudo de necropsia, a concomitância de amiloidose cardíaca e estenose aórtica nessa população.¹³

A apresentação da amiloidose com hipertrofia e disfunção diastólica tem algumas características em comum com a estenose aórtica. A concomitância de ATTRwt e estenose aórtica pode ocasionar hipertrofia ventricular acentuada e comprometimento funcional que pode ser confundido com estenose aórtica de baixo fluxo e baixo gradiente. Sinais sugestivos de acometimento amiloide oculto pode levar ao uso mais frequente de marcapasso após procedimentos percutâneos (TAVI) e elevada prevalência de realce tardio avaliado pela ressonância magnética cardíaca (RMC).¹⁴

Treibel et al.,¹⁴ estudando pacientes com estenose aórtica importante, encontraram prevalência de amiloidose em 6% dos casos, todos com a forma selvagem. Nesses pacientes houve maior mortalidade, cerca de 50%, e os autores sugerem que a cintilografia óssea com tecnécio poderia ser um método complementar de utilidade no diagnóstico de amiloidose e que com um resultado positivo poderia influenciar a real necessidade do tratamento intervencionista e na utilização de terapias específicas para amiloidose. Em nosso grupo, temos

observado que alguns pacientes permanecem sintomáticos, a despeito do tratamento intervencionista da valva aórtica, e que na verdade a real etiopatogenia dos sintomas era a concomitância de amiloidose forma ATTRwt.

Depósitos incidentais de amiloidose podem também ser encontrados em estudo histopatológico de pacientes com CMH submetidos a cirurgia de miectomia.^{15,16}

A mutação da TTR pode ser frequente em indivíduos com idade >55 anos com diagnóstico de CMH, particularmente afro-americanos. Foram avaliados 298 pacientes em 9 centros franceses para avaliação sistemática da pesquisa de amiloidose TTR em pacientes com hipertrofia ventricular >15 mm. Foi encontrado genótipo de mutação da ATTRm em 17 pacientes. A prevalência de mTTR foi de 5% e 8,3% nos pacientes com idade >55 anos, respectivamente. As mutações encontradas foram: V142I, V50M e I127V. Os pacientes com espessamento ventricular pela mutação da ATTRm eram mais idosos, tinham maior frequência de neuropatia (53%), síndrome do túnel do carpo (46%), baixa voltagem no eletrocardiograma (ECG) (36%), hipertrofia simétrica (92%), alteração da função ventricular esquerda, aumento das pressões de enchimento e realce tardio pelo gadolínio quando comparados aos pacientes sem mutação. Dessa forma, a amiloidose deve ser cogitada no diagnóstico diferencial de pacientes com hipertrofia ventricular e cardiopatia hipertrófica.¹⁷ Em nosso ambulatório, quatro pacientes inicialmente diagnosticados como CMH na verdade tinham amiloidose ATTRm V142I.

A amiloidose deveria ser suspeitada com as seguintes pistas diagnósticas: história de síndrome de tunel do carpo bilateral em pacientes do sexo masculino, dores neuropáticas inexplicadas, hipotensão ortostática e diagnóstico de CMH após a 6ª década de vida.⁶

Os exames de imagem (ECO e RMC) contribuem para o reconhecimento da infiltração amiloide cardíaca, pois avaliam a presença e a gravidade da hipertrofia ventricular e da disfunção sistólica e diastólica.^{18,19} Figura 2 no entanto, estas alterações morfológicas e funcionais representam um quadro avançado da doença e correlacionam-se com a quantidade de amiloide no corpo inteiro.²⁰ Este estágio da doença também está relacionado com piora nos sinais e sintomas clínicos.²¹

Achados ecocardiográficos típicos desta doença são: aumento concêntrico da espessura ventricular com envolvimento do ventrículo direito (VD), função diminuída do eixo longitudinal biventricular com FE preservada e aumento do espessamento valvar²² e a avaliação do fluxo sanguíneo pelo Doppler permite também a identificação da hemodinâmica cardíaca presente na forma restritiva.^{23,24}

Quando se compara as formas de amiloidose cardíaca, observa-se que pacientes com forma ATTRwt caracterizam-se por maior HVE e menor FE e o *strain* longitudinal é menor nas formas ATTRwt e AL do que nas formas ATTRm.² (Figura 3, 4 e 5)

Técnicas mais avançadas do ECO como *strain* e *strain rate* derivados do *speckle tracking* podem auxiliar na avaliação de movimentos cardíacos de torção e facilitar a diferenciação entre amiloidose cardíaca e miocardiopatia hipertrófica. Nos pacientes com amiloidose existe uma variação regional da base para o ápice ao *strain* longitudinal, onde a porção apical encontra-se preservada, sendo esse padrão acurado

e reprodutivo na diferenciação entre amiloidose cardíaca e outras formas de hipertrofia de ventrículo esquerdo (VE).¹⁸ Além disso, a análise de *strain* do VE em repouso é um preditor independente de mortalidade tanto por causas cardíacas, quanto por outras causas.²⁵

A RMC é outro meio de avaliação por imagem que fornece informações sobre função e morfologia cardíaca em pacientes com amiloidose, assim como o ECO.¹⁹ No entanto, as informações provenientes da RMC são melhores para avaliar e quantificar as anormalidades na função diastólica dos ventrículos. As imagens provenientes da RMC possibilitam avaliação em 3 dimensões dos volumes cardíacos, espessamento das paredes cardíacas e massa. Além disso, novas técnicas utilizadas pela RMC como o realce tardio com gadolínio são fundamentais na identificação das infiltrações amiloides cardíacas e possibilitam a diferenciação entre um paciente com amiloidose de pacientes com hipertrofia ventricular, como por exemplo, pacientes com hipertensão e CMH. No entanto, o clínico, deve considerar o alto grau de suspeita clínica aliado aos métodos de imagem complementares, pois muitas vezes as características anatômicas da hipertrofia podem simular ambas doenças.²⁶

O padrão assimétrico de hipertrofia miocárdica nos pacientes com amiloidose ATTR difere dos pacientes com forma AL, geralmente simétrico. Em estudo de 263 pacientes com amiloidose ATTR confirmado pela cintilografia miocárdica grau 2 e comparados com 50 pacientes com a forma AL, observou-se: na forma TTR presença de hipertrofia assimétrica em 79% dos casos, simétrica em 18% e 3% sem HVE. O padrão de realce tardio foi 29% subendocárdico e 71% transmural.²⁶

Podemos identificar três fases da evolução da doença pela ressonância com prognóstico variado: fase 1 - sem evidência de realce tardio, mas com aumento do volume extracelular e do mapa T1 com sobrevida de 92% em 24 meses; fase 2 - aumento do volume extracelular e do mapa T1 e aparecimento de realce tardio subendocárdico com sobrevida de 81% e fase 3 - aumento do volume extracelular e do mapa T1 e progressão para realce tardio transmural com sobrevida de 61%. Na análise multivariada a presença de realce tardio transmural aumentou a mortalidade em 4 vezes e o espaço extravascular correlacionou-se com a carga de amiloide e foi um marcador prognóstico independente de sobrevida.¹⁹

A cintilografia óssea com tecnécio pode ser útil para diferenciar a forma AL da ATTR. A amiloidose ATTR frequentemente apresenta maior número de microcalcificações, o que justificaria maior intensidade de captação desses radiofármacos. Utilizando um escore visual (0: ausência de captação, 1: captação menor que osso, 2: captação igual ao osso e 3: captação acentuada – mais intensa que a captação óssea) para avaliação da captação cardíaca de tecnécio, é possível diferenciar a forma ATTR dos demais tipos de amiloidose cardíaca em conjunto com a ausência sérica de imunoglobulinas de cadeia leve no sangue e urina. Dessa forma pode-se fechar o diagnóstico de amiloidose ATTR sem a necessidade de biópsia.⁶

Na Figura 2 observa-se fluxograma para avaliação de pacientes com suspeita de amiloidose cardíaca.

A amiloidose é uma doença de apresentação cardíaca fenotípica heterogênea e em muitos casos há sintomas sistêmicos antecedendo em anos o aparecimento das

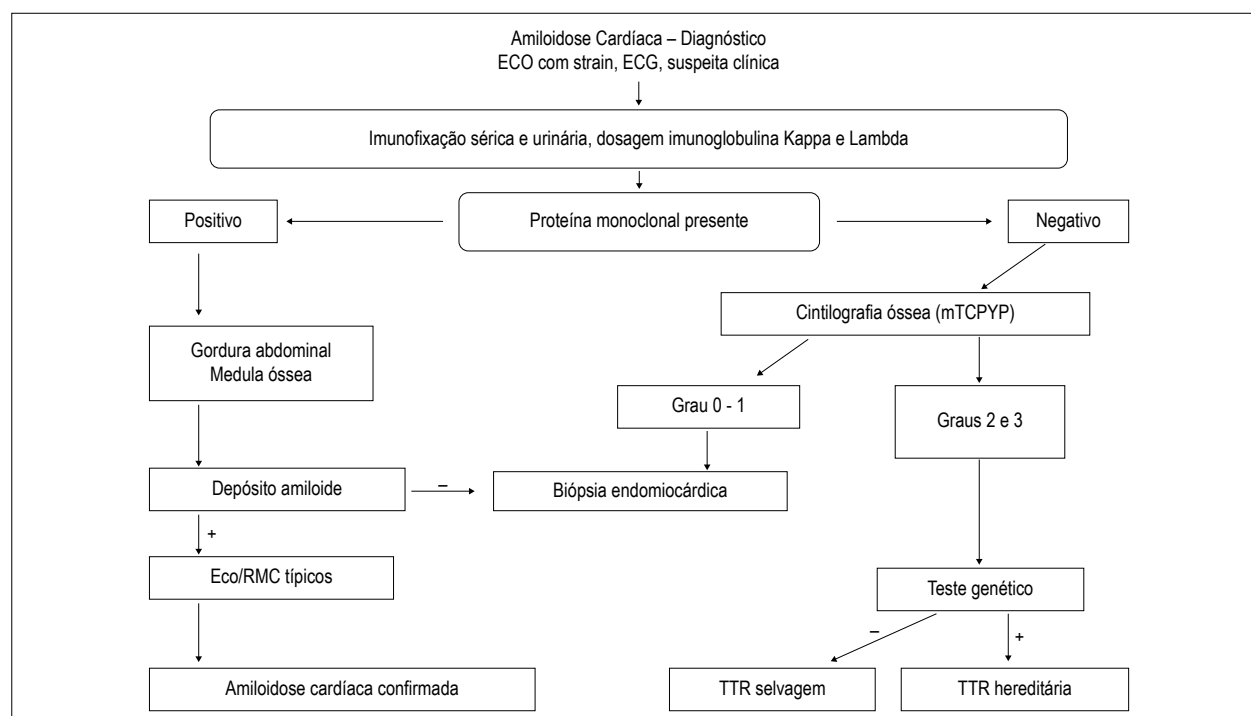


Figura 2 – Amiloidose cardíaca - fluxograma diagnóstico.¹ ECO: ecocardiograma; ECG: eletrocardiograma.

manifestações cardíacas. Dessa forma, os clínicos devem ter um alto grau de suspeição para poder direcionar os exames complementares e chegar a um correto diagnóstico.

Doença de Fabry

A DF é uma enfermidade genética, de armazenamento lisossômico, que ocasiona deficiência total ou parcial da enzima alfa-galactosidase (α -Gal A) que tem como função a degradação do glicolípido globotriaosilceramida (Gb3) nos lisossomos.²⁷ Deste modo, de forma progressiva, ocorrem depósitos do Gb3 nas células endoteliais de vários órgãos e coração, resultando em disfunção orgânica e aparecimento da doença.²⁸ O gene deficiente causador da DF localiza-se no braço longo do cromossomo X (*locus* Xq22) e, atualmente, centenas de mutações patogênicas já foram descritas.²⁹ Assim, doentes do sexo masculino, homozigotos, desenvolvem a doença clássica, enquanto no sexo feminino, heterozigotos, apresentam manifestações clínicas variáveis, desde condições sem doença clínica aparente até a expressão completa da doença.²⁹⁻³¹

Na prática clínica torna-se imprescindível o diagnóstico precoce de pacientes acometidos pela DF, sobretudo pela possibilidade de tratamento específico com a terapia de reposição enzimática (TRE) que alteram o curso natural, reduzindo e/ou estabilizando a progressão da doença.^{32,33}

Do ponto de vista cardiológico, manifestação característica da DF é o achado de HVE e em pacientes que apresentam esta alteração sem uma etiologia definida a DF deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial. Em pacientes com CMH a exclusão da DF é um passo importante já que até 5% destes doentes teriam o diagnóstico de DF. Temos observado em nosso ambulatório, pacientes com

DF e aparecimento de hipertrofia em fase adulta, de caráter progressivo, com alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas semelhante às da CMH, inclusive com presença de obstrução de via de saída de VE. À semelhança da amiloidose, existem também manifestações sistêmicas que podem inferir no diagnóstico de DF.³⁴⁻³⁶

Os depósitos de Gb3 estão presentes em todos os componentes celulares do coração, como cardiomiócitos, células do sistema de condução, fibroblastos valvulares, células endoteliais e células musculares lisas vasculares, porém sua totalidade representa apenas 1% a 2% de toda massa cardíaca, sugerindo que ocorra ativação de outras vias de sinalização que levariam à hipertrofia, apoptose, necrose e fibrose.³⁷

A hipertrofia ventricular de forma concêntrica é a mais comum encontrada na cardiopatia de Fabry, mas aproximadamente 5% dos casos se apresentam como hipertrofia septal assimétrica e a presença de obstrução dinâmica da via de saída do VE é rara, mas pode ocorrer. Embora a HVE tenha sido detectada em algumas crianças, os sinais e sintomas cardiovasculares geralmente estão presentes na terceira ou quarta décadas de vida nos homens e uma década depois nas mulheres.^{38,39} A presença de HVE leva a uma redução da expectativa de vida em aproximadamente 20 anos em homens e 15 anos em mulheres, quando não tratados, em comparação com a população em geral.^{40,41}

A magnitude da hipertrofia aumenta com a idade e é inversamente relacionada com a função renal e atividade da α -Gal A. O acometimento do VD é comum, mas não ocorrem consequências funcionais ou clínicas.⁴² As manifestações cardíacas, apesar de acompanharem outras manifestações da DF, podem também ocorrer como única manifestação da doença, conhecida como "variante cardíaca".⁴³

O diagnóstico de hipertrofia miocárdica é feito normalmente pelo ECO, que não apresenta achados considerados patognomônico da DF. A presença do endocárdio hiperrefringente, ou aparência binária da borda do endocárdio, refletindo a compartimentalização dos Gb3 proposta como um marcador da cardiopatia de Fabry foi descrita por Pieroni et al.,⁴⁴ porém estudos subsequentes demonstraram limitadas sensibilidade (15%-35%) e especificidade (73%-80%).^{45,46} A disfunção diastólica ocorre mais frequentemente que a sistólica, inclusive sendo identificada de forma precoce e antes do desenvolvimento da hipertrofia, que contribui na detecção de fases subclínicas em que o tratamento específico já poderia ser instituído.^{47,48} Apesar de ser uma doença de depósito, não é comum a observação do grau restritivo ao ecodoppler.

A fibrose miocárdica, identificada pelo realce tardio do gadolínio na ressonância magnética, é comum na DF,⁴⁹⁻⁵¹ apresentando-se com padrão não isquêmico, localizada no mesocárdio e poupando o subendocárdio, acometendo os segmentos basal e médio das paredes ântero e ínfero-laterais.⁵² Entre os homens a fibrose miocárdica ocorre apenas naqueles com hipertrofia ventricular, diferente das mulheres, nas quais a fibrose miocárdica pode ser encontrada mesmo sem o aparecimento desta alteração.^{38,53}

Outros achados são identificados comumente nos pacientes com DF: espessamento e regurgitação discretos das valvas mitral e/ou aórtica e geralmente sem necessidade de cirurgias valvares.^{37,38,54} Doença coronariana de pequenos vasos manifestada como angina ocorre com frequência em homens e mulheres.^{55,56} Arritmias atriais, incluindo fibrilação atrial, são comuns e a presença de taquicardia ventricular não sustentada está relacionada à espessura da parede do VE. Anormalidades de condução podem ser causadas pelo depósito glicolípídico no nó atrioventricular (AV), no feixe de His e nos ramos.^{57,58} Pode-se observar em indivíduos jovens

intervalo PR curto.^{59,60} A disfunção do nó sinusal e os bloqueios AVs resultam em bradiarritmias, muitas vezes com necessidade de implante de marcapasso em pacientes com mais idade. Ao contrário de outras doenças de depósito que apresentam baixas voltagens do complexo QRS ao ECG, a DF determina traçado compatível com hipertrofia ventricular, com presença de aumento da voltagem do complexo QRS e alterações de repolarização ventricular.^{58,60,61}

O diagnóstico definitivo de DF em pacientes do sexo masculino geralmente é confirmado pela medição da atividade de alfa-Gal A de leucócitos.⁶² No entanto, este ensaio identificará menos de 50% de heterozigotos femininos. Em mulheres com suspeita de DF (e homens com níveis marginais de atividade alfa-Gal A), o teste genético é recomendado.^{63,64}

O tratamento específico para a DF é feito através da TRE que, se iniciado o mais precoce possível, logo que as manifestações cardíacas forem detectadas e embora ainda não tenham evidências estabelecendo efeito sobre os desfechos cardiovasculares, podem prevenir o desenvolvimento da doença nos jovens, e ao menos diminuir a progressão da disfunção dos múltiplos órgãos nos pacientes com maior idade.⁶⁵⁻⁶⁹ (Tabela 1)

Doença de depósito de glicogênio

As doenças de depósito de glicogênio são doenças metabólicas hereditárias do metabolismo do glicogênio que pode afetar sua síntese ou degradação nos tecidos musculares, hepáticos e cardíaco.⁷⁰

A doença de Danon é de caráter autossômico dominante ligada ao comossomo X devido à deficiência da enzima LAMP2 e com a tríade de IC com fenótipo de CMH, miopatia esquelética e retardo mental em pacientes do sexo masculino e apenas miocardiopatia em mulheres.⁷¹ O fenótipo da miocardiopatia em geral é hipertrófico, mas há também

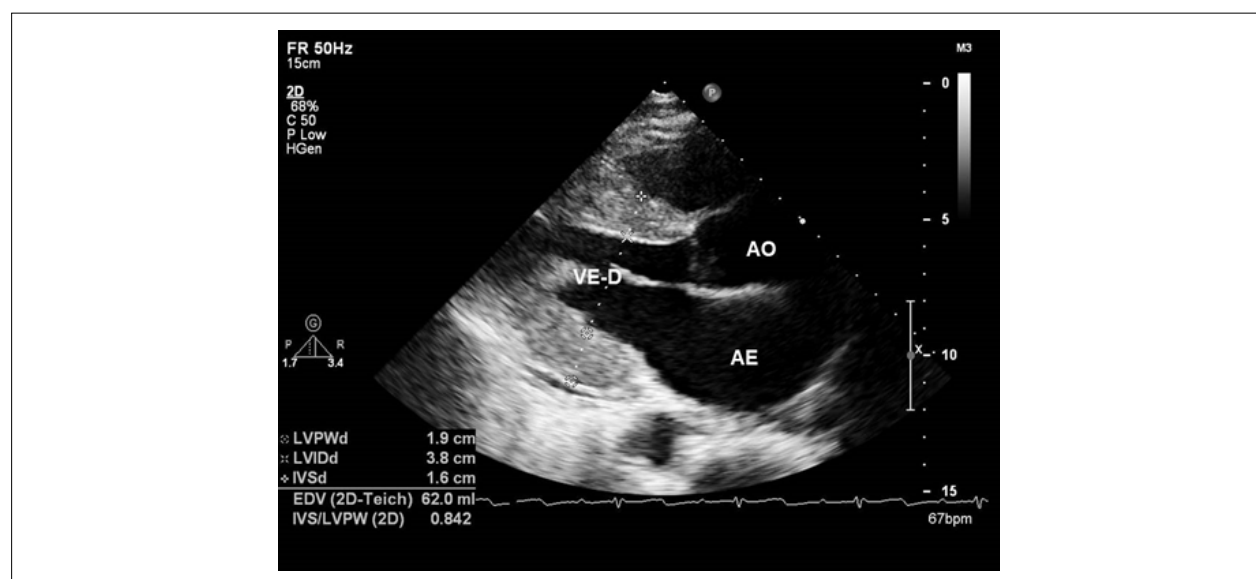


Figura 3 – Imagem obtida a partir da ecocardiografia transtorácica. Corte paraesternal longitudinal evidenciando aumento da espessura miocárdica das paredes septal anterior e lateral inferior de paciente com amiloidose forma AL. Observa-se aspecto brilhante das paredes miocárdicas sugestivas de doença infiltrativa.

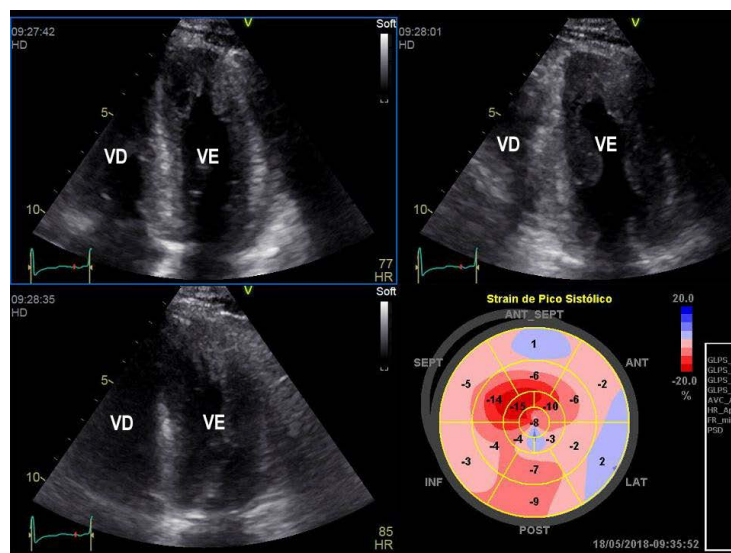


Figura 4 – Imagem obtida a partir da ecocardiografia transtorácica. Corte apical 4-câmaras evidenciando aumento difuso da espessura das paredes miocárdicas do ventrículo esquerdo. Abaixo, à direita, observa-se imagem paramétrica da avaliação da deformação miocárdica longitudinal pela técnica de speckle tracking. VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

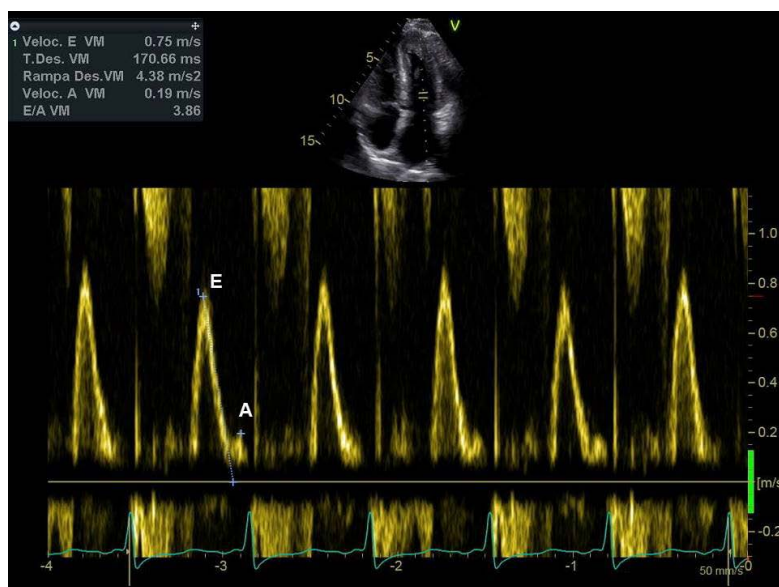


Figura 5 – Imagem obtida a partir da ecocardiografia transtorácica. Curva espectral do Doppler mitral de paciente com amiloidose evidenciando padrão diastólico do tipo restritivo (relação E/A > 2).

descrito o dilatado. A miopatia em geral é leve, com fraqueza proximal dos músculos de membros e cervical e estudos de condução nervosa mostram polineuropatia sensorial e motora. Nos pacientes do sexo masculino o retardo mental pode ser observado em metade dos casos e nos do sexo feminino em 10%, com sintomas de leve intensidade.

Testes laboratoriais mostram elevação dos níveis séricos de creatinoquinase de 5 a 10x acima dos limites normais. Os achados eletrocardiográficos são anormais em todos os

pacientes, com presença de síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), voltagem alta nas derivações precordiais, ondas T negativas gigantes, bloqueio AV, flutter atrial, fibrilação atrial, bradicardia, ondas Q anormais e bloqueio completo de ramo esquerdo. O ECO evidencia que a maioria dos pacientes apresenta fenótipo de CMH concêntrica com comprometimento da função ventricular esquerda.⁷¹

A síndrome PRKAG2 é uma doença hereditária autossômica dominante rara, caracterizada por hipertrofia

Tabela 1 – Quando devemos suspeitar de doença de Fabry

1. Hipertrofia ventricular esquerda inexplicada
• Sexo masculino
• Atípica: concêntrica, médio ventricular ou parede livre
2. Eletrocardiograma
• Intervalo PR curto (< 120 ms)
3. Manifestações clínicas
• Angioqueratoma
• Hipotensão postural, déficit cronotrópico, síncope e/ou vertigens
• Anidrose ou hiperhidrose
4. Demais associações
• Insuficiência renal
• Acidente vascular cerebral
• Cómea verticilata

cardíaca, pré-excitação ventricular e anormalidades do sistema de condução e risco aumentado de morte súbita.⁷² É caracterizada pelo aumento do armazenamento de glicogênio e da captação celular de glicose, ao contrário do que ocorre devido a um defeito na degradação de glicogênio. A apresentação clínica é de hipertrofia ventricular e taquiarritmias que podem levar a morte súbita, doença do tecido de condução, hipertrofia miocárdica severa, miopatia esquelética e arritmias, frequentemente relacionadas com síndrome de WPW. Ocasionalmente, pode correr disfunção sistólica do VE e bloqueio AV de alto grau que necessita de implante de marcapasso. O aspecto eletrocardiográfico é de intervalo PR curto em 70% dos casos, bloqueio de ramo direito, bloqueios AVs ou sino-atriais.

A hipertrofia cardíaca pode acometer principalmente o VE, e tem caráter progressivo acompanhado de disfunção sistólica e diastólica com hipertrofia ventricular média de 24 mm. Alta voltagem nos complexos QRS com anormalidades de repolarização ventricular é observada mesmo na ausência de HVE ao ECO.

Conclusões

Atualmente existem mais de 6.000 doenças raras no mundo. Dentre as que afetam o coração, muitas podem ser subdiagnosticadas, ou até erroneamente confundidas com doenças cardíacas mais comumente vistas na prática clínica, tais como: cardiopatia hipertensiva e CMH. O clínico deve sempre questionar seu diagnóstico e rever seus conceitos, além de uma boa avaliação cardiológica, não deixar de pesquisar presença de sintomas sistêmicos e tentar completar todas as peças do quebra cabeça. Dessa forma, pode-se visualizar, ou até mesmo sugerir o correto diagnóstico e direcionar tratamento específico. Enfatizamos o pensamento de Mark Krane: *“A doctor isn’t required to know everything. It’s impossible. But you need to know where to go when you don’t have the answer”* – “Um médico não precisa saber tudo. É impossível. Mas você precisa saber para onde ir quando não tem a resposta”.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Fernandes F, Antunes MO; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Fernandes F, Antunes MO, Hotta VT, Rochitte CE; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fernandes F, Antunes MO, Hotta VT, Rochitte CE, Mady C.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

- Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of restrictive and infiltrative cardiomyopathies: Part 1 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1130-48.
- Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, Kruger J, Longhi S, Ferlito M, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2014;129(18):1840-9.
- Kristen AV, Maurer MS, Rapezzi C, Mundayat R, Suhr OB, Damy T, et al. Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis - Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). *PLoS One*. 2017;12(4):e0173086.
- Gutierrez PS, Fernandes F, Mady C, Higuchi Mde L. Clinical, electrocardiographic and echocardiographic findings in significant cardiac amyloidosis detected only at necropsy: comparison with cases diagnosed in life. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(3):191-6.
- Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989-95.
- Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-77.
- Sekijima Y, Ueda M, Koike H, Misawa S, Ishii T, Ando Y. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):6.
- Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018;8(5):44.

Artigo de Revisão

9. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-94.
10. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):113-22.
11. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey); THAOS Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):161-72.
12. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203-12.
13. Nietlispach F, Webb JG, Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV, Carere RG, et al. Pathology of transcatheter valve therapy. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(5):582-90.
14. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, et al. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis: prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8). pii: e005066.
15. Lamke GT, Allen RD, Edwards WD, Tazelaar HD, Danielson GK. Surgical pathology of subaortic septal myectomy associated with hypertrophic cardiomyopathy. A study of 204 cases (1996-2000). *Cardiovasc Pathol*. 2003;12(3):149-58.
16. Helder MR, Schaff HV, Nishimura RA, Gersh BJ, Dearani JA, Ommen SR, et al. Impact of incidental amyloidosis on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing septal myectomy for left ventricular outflow tract obstruction. *Am J Cardiol*. 2014;114(9):1396-9.
17. Damy T, Costes B, Hagege AA, Donal E, Eicher JC, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J*. 2016;37(23):1826-34.
18. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012;98(19):1442-8.
19. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banyersad SM. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2015;132(16):1570-9.
20. Clesham GJ, Vigushin DM, Hawkins PN, Pepys MB, Oakley CM, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic assessment of cardiac involvement in systemic AL amyloidosis in relation to whole body amyloid load measured by serum amyloid P component (SAP) clearance. *Am J Cardiol*. 1997;80(8):1104-8.
21. Hongo M, Ikeda S. Echocardiographic assessment of the evolution of amyloid heart disease: a study with familial amyloid polyneuropathy. *Circulation*. 1986;73(2):249-56.
22. Mesquita ET, Jorge AJL, Souza CV Junior, Andrade TR. Cardiac amyloidosis and its new clinical phenotype: heart failure with preserved ejection fraction. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):71-8.
23. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(2):426-40.
24. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Demonstration of restrictive ventricular physiology by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(4):757-68.
25. Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, Donnell RO, Leon AR, Felner JM, et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography. *Am J Cardiol*. 2009;103(3):411-5.
26. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):466-77.
27. Desnick RJ, Joannou YA, Eng CM. Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D(eds). *The metabolic bases of inherited disease*. 8th ed. New York:Mac Graw-Hill;2001.p.3733-74.
28. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(2):122-38.
29. Bishop DF, Kornreich R, Desnick RJ. Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3' untranslated region. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85(11):3903-7.
30. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(3):236-42.
31. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003;138(4):338-46.
32. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstedt J, Turschner O, Voelker W, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation*. 2003;108(11):1299-301.
33. Spinelli L, Pisani A, M Sabbatini, Petretta M, Andreucci MV, Procaccini D, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet*. 2004;66(2):158-65.
34. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, Elliott PM. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2002;105(12):1407-11.
35. Morita H, Larson MG, Barr SC, Vasan RS, O'Donnell CJ, Hirschhorn JN, et al. Monogenic mutations and increased left ventricular wall thickness in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2006;113(23):2697-705.
36. Ommen SR, Nishimura RA, Edwards WD. Fabry disease: a mimic for obstructive hypertrophic cardiomyopathy? *Heart*. 2003;89(8):929-30.
37. Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudová J, Karetová D, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J*. 2000;139(6):1101-8.
38. O'Mahony C, Elliott P. Anderson-Fabry disease and the heart. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(4):326-35.
39. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, Palecek T, Wiethoff CM, Miebach E, et al. Start and progression of Anderson-Fabry disease-related cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008;130(3):367-73.
40. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and disease impact in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet*. 2001;38(11):750-60.
41. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and disease impact in a cohort of 60 obligated female patients. *J Med Genet*. 2001;38(11):769-75.
42. Niemann M, Breunig F, Beer M, Herrmann S, Strotmann J, Hu K, Emmert A, et al. The right ventricle in Fabry disease: natural history and impact of enzyme replacement therapy. *Heart*. 2010;96(23):1915-9.
43. Wu JC, Ho CY, Skali H, Abichandani R, Wilcox WR, Banikazemi M, et al. Cardiovascular manifestations of Fabry's disease: relationships between left ventricular hypertrophy, disease severity and alpha-galactosidase A activity. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1088-97.
44. Pieroni M, C Chimenti, De Cobelli F, Morgante E, Del Maschio A, Gaudio C, et al. Fabry disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1663-71.

45. Koskenvuo JW, Engblom E, Kantola IM, Hartiala JJ, Saraste A, Kiviniemi TO, et al. Echocardiography in Fabry disease: diagnostic value of endocardial border binary appearance. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2009;29(3):177-80.
46. Zamorano J, Serra V, Pérez de Isla L, Feltes G, Calli A, Barbado FJ, et al. Usefulness of tissue Doppler in the early detection of heart disease in patients with Fabry and possible role of enzyme replacement therapy (ERT) to prevent the progression of the disease. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(9):671-7.
47. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2003;107(15):2058-61.
48. Kounas S, Demetrescu C, Pantazis AA, Keren A, Lee PJ, Hughes D, et al. The binary endocardial appearance is a poor discriminator of Anderson-Fabry disease from familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(21):2058-61.
49. Krämer J, Niemann M, Liu D, Hu K, Machann W, Beer M, et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool of identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J*. 2013;34(21):1587-96.
50. Moon JC, Sheppard M, Reed E, Lee P, Elliot PM, Pennell DJ. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8(3):479-82.
51. De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, Pieroni M, Perseghin G, Chimenti C, et al. Delayed-enhanced cardiac MRI for differentiation of Fabry's disease from symmetric hypertrophic cardiomyopathy. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(3):W97-102.
52. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J*. 2003;24(23):2151-5.
53. Niemann M, Hermann S, Hu K, Breunig F, Strotmann J, Beer M, et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for the diagnostic assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(6):592-601.
54. Weidemann F, Strotmann JM, Niemann M, Herrmann S, Wilke M, Beer M, et al. Heart valve involvement in Fabry cardiomyopathy. *Ultrasound Med Biol*. 2009;35(5):730-5.
55. Chimenti C, Morgante E, Tanzilli G, Mangieri E, Critelli G, Gaudio C, et al. Angina in Fabry disease reflects coronary small vessel disease. *Circ Heart Fail*. 2008;1(3):161-9.
56. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol*. 2005;96(6):842-6.
57. Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T. Fabry's disease with complete atrioventricular block: histological evidence of involvement of the conduction system. *Br Heart J*. 1992;68(3):323-5.
58. Mehta J, Tuna N, Moller JH, Desnick RJ. Electrocardiographic and vectorcardiographic abnormalities in Fabry's disease. *Am Heart J*. 1977;93(6):699-705.
59. Pochis WT, Litzow JT, King BG, Kenny D. Electrophysiological findings in Fabry's disease with a short PR interval. *Am J Cardiol*. 1994;74(2):203-4.
60. Blum A, Ashkenazi H, Haromankov I, Khazim K, Sheiman J. First-degree atrioventricular block and restrictive physiology as cardiac manifestations of Fabry's disease. *South Med J*. 2003;96(2):212-3.
61. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta*. 2001;308(1-2):195-6.
62. Pastores GM, Lien YH. Biochemical and molecular genetic basis of Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(2):S130-3.
63. Germain DP. Fabry disease. Clinical and genetic aspects. Therapeutic perspectives. *Rev Med Interne*. 2000;21(12):1086-103.
64. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al.; European FOS Investigators. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J*. 2007;28(10):1228-35.
65. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized study. *Ann Intern Med*. 2007;146(2):77-86.
66. El Dib RP, Birth P, GM Shepherds. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2):CD006663.
67. Imbriaco M, Pisani A, Spinelli L, Cuocolo A, Messalli G, Capuano E, et al. Effects of enzyme-replacement therapy in patients with Anderson-Fabry disease: a prospective long-term cardiac magnetic resonance study. *Heart*. 2009;95(13):1103-7.
68. Weidemann F, Niemann M, Störk S, Breunig F, Beer M, Sommer C, et al. Long-term results of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence of disease progression towards severe complications. *J Intern Med*. 2013;274(4):331-41.
69. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, Natale L, Russo MA, Pieroni M, et al. Improvement of cardiac function in the heart variant of Fabry's disease with galactose infusion therapy. *N Engl J Med*. 2001;345(1):25-32.
70. Vertilus SM, Austin SL, Foster KS, Boyette KE, Bali DS, Li JS, et al. Echocardiographic manifestations of Glycogen Storage Disease III: increase in wall thickness and left ventricular mass over time. *Genet Med*. 2010;12(7):413-23.
71. Sugie K, Komaki H, Eura N, Shiota T, Onoue K, Tsukaguchi H, et al. A Nationwide Survey on Danon Disease in Japan. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3507.
72. van der Steld LP, Campuzano O, Pérez-Serra A, Moura de Barros Zamorano M, Sousa Matos S, Brugada R. Wolff-Parkinson-White syndrome with ventricular hypertrophy in a Brazilian family. *Am J Case Rep*. 2017 Jul;18:766-76.



Dissecção Espontânea da Artéria Coronária Relacionada ao Exercício Físico em Pacientes Jovens sem Fatores de Risco ou Doença Aterosclerótica Coronariana

Spontaneous Exercise-Related Coronary Artery Dissection among Young Patients Without Risk Factors or Atherosclerotic Disease

Pablo de Souza^{1,2} e Artur Haddad Herdy^{1,2}

Instituto de Cardiologia de Santa Catarina (ICSC),¹ São José, SC – Brasil

Clínica Cardiosport de Prevenção e Reabilitação,² Florianópolis, SC – Brasil

Resumo

A dissecção espontânea da artéria coronária (DEAC) é considerada uma síndrome coronariana aguda frequentemente subdiagnosticada e com poucos casos descritos na literatura. A sua associação ao exercício físico em pacientes jovens e sem fatores de risco ou doença aterosclerótica coronariana (DAC) é ainda mais rara. Por esse motivo, foi realizado estudo sobre o tema, com a descrição do quadro clínico, da conduta e da evolução diante da suspeita de DEAC relacionada ao exercício físico, em três pacientes jovens sem fatores de risco ou DAC. Os quadros clínicos foram variáveis, predominando o sintoma de dor torácica recorrente. A idade variou entre 20 e 31 anos. Todos os pacientes foram submetidos à cineangiografiografia, que não evidenciou DAC, mas foi sugestiva de DEAC. A investigação de outras causas de obstrução coronariana foi negativa. A artéria coronária direita foi acometida em dois casos, e a artéria descendente anterior afetada em um caso. Somente um dos três pacientes apresentou recorrência do quadro, no período de cinco anos após o evento primário. Os avanços tecnológicos possibilitarão aumento na identificação de dissecção nas síndromes coronarianas agudas. Aperfeiçoar o conhecimento acerca do quadro clínico dessa condição é necessário, na tentativa de alertar e aprimorar a suspeição de DEAC relacionada aos exercícios físicos naqueles que apresentam sintomas de insuficiência coronariana, diminuindo-se, assim, os frequentes subdiagnósticos. Os melhores tratamento e prognóstico para essa doença permanecem incertos.

Introdução

Frequentemente subdiagnosticada em sua história, a dissecção espontânea da artéria coronária (DEAC) tem sido descrita como de rara etiologia dentre as síndrome

coronariana aguda (SCA)s.¹⁻⁴ Apesar de pouco estudada, sabe-se que DEAC pode resultar em morbidade significativa, levando a isquemia e infarto agudo do miocárdio (IAM), bem como a arritmias ventriculares e morte súbita cardíaca.^{1-3,5-7} Casos de DEAC costumam ser encontrados na literatura sob a forma de relatos isolados,^{1,4-8} e, em geral, essa doença acomete mulheres jovens que obtiveram diagnóstico tardiamente evidenciado em necrópsias, como registrado na maioria das publicações. O primeiro caso descrito é datado em 1931.^{1,2,9-12}

Recentemente, mais casos de DEAC têm sido identificados em virtude da realização rotineira de angiografia coronária nas SCA e dos avanços tecnológicos na área da imagiologia.¹

Descreve-se que a DEAC está associada à situações fisiopatológicas heterogêneas,^{13,14} como doença aterosclerótica coronariana (DAC), período periparto, doenças do colágeno, vasculopatias genéticas, uso abusivo de cocaína e anfetaminas, consumo de anabolizantes e corticosteroides, hipertensão arterial sistêmica grave, contraceptivos orais, displasia fibromuscular, vasoespasmos e exercícios físicos.^{1,2,13-22}

Fisiologicamente, a DEAC é definida como uma separação das camadas da artéria coronária, não iatrogênica ou traumática, criando um falso lúmen.^{1-4,7} Esta fragmentação pode ocorrer entre as camadas íntima e média ou entre as camadas média e a adventícia, com a formação de hematoma intramural na parede arterial que comprime o lúmen arterial, diminuindo o fluxo sanguíneo anterógrado com subsequente isquemia ou IAM.¹⁻⁴ Em alguns casos, pode existir a comunicação do hematoma com o lúmen do vaso e consequente formação de trombo no local da lesão endotelial. Além disso, especula-se a possibilidade de lesão endotelial originada por estresse mecânico, em algum ponto do vaso, originando trombose neste local.^{1,2,7-22}

São raros os casos que associam DEAC à atividade física desportiva em pacientes jovens do sexo masculino e sem fatores de risco ou DAC.¹⁷⁻²⁰ No estudo realizado, descrevem-se três casos de SCA em pacientes jovens, sem fatores de risco e DAC estabelecida ou subdiagnosticada, cuja principal suspeita etiológica da obstrução do fluxo arterial coronariano foi DEAC relacionada ao exercício físico intenso, conforme se conclui a partir das apresentações iniciais, dos exames complementares e das evoluções clínicas, dado o provável mecanismo fisiopatológico envolvido. Os três casos apresentados foram, então, semelhantes entre si.

Palavras-chave

Doença Aterosclerótica Coronariana; Infarto do Miocárdio; Morte Súbita Cardíaca; Adulto Jovem; Fatores de Risco; Esforço Físico; Exercício; Diagnóstico por Imagem/tendências.

Correspondência: Pablo de Souza •

Clínica Cardiosport - Rua Ernesto Stodieck, 56. CEP 88025-130, Centro, Florianópolis, SC – Brasil

E-mail: pablocardiologia@gmail.com

Artigo recebido em 26/12/2018, revisado em 25/01/2019, aceito em 17/07/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180446>

Métodos

Foram avaliados três pacientes jovens do sexo masculino, sem fatores de risco e DAC, que apresentaram sintomas de insuficiência coronariana durante ou após a prática de exercício físico intenso. As investigações, ambulatoriais ou em caráter de emergência, sugeriram DEAC.

Analisaram-se dados de história mórbida dos pacientes, excluindo-se fatores de risco, como hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, uso de medicamentos, anabolizantes, ergogênicos, anorexígenos ou drogas ilícitas, história familiar positiva para doença coronariana, miocardiopatias ou doença trombótica. Pelo cateterismo cardíaco (CATE), evidenciou-se grande quantidade de trombo intracoronariano, sem relação com DAC, sugerindo DEAC como principal hipótese diagnóstica. Também foram pesquisados e desconsiderados distúrbios de coagulação após a ocorrência dos eventos agudos. A Tabela 1 apresenta os marcadores séricos para trombofilias, doenças reumatológicas, inflamatórias e do tecido conjuntivo e sorologias negativas pesquisadas nos três pacientes.

Descrição dos casos

Caso 1

O paciente P. S., sexo masculino, 20 anos de idade, atleta amador, sem fatores de risco para DAC precoce, não utiliza medicamentos, anabolizantes, ergogênicos, drogas ilícitas ou anorexígenos. História familiar negativa para DAC, miocardiopatias ou doença trombótica que iniciou. Apresenta quadro de dor torácica opressiva e em queimação, com irradiação para membro superior esquerdo e mento, associado a náuseas e diaforese insidiosa com seis meses de evolução. Os sintomas se apresentam após 30min a 1h da realização de exercícios físicos

de alta intensidade ou, algumas vezes, apenas na manhã seguinte à prática de atividades físicas extenuantes e realizadas na noite anterior, sempre com duração prolongada (até 4h), na frequência de uma a duas vezes na semana.

Durante seis meses, o paciente procurou o serviço de emergência várias vezes. Nas ocasiões, durante as crises de precordialgia, o eletrocardiograma (ECG) de repouso evidenciava alteração da repolarização ventricular (ARV) em parede inferior com pequenas ondas Q e inversão das ondas T (Figura 1); quando assintomático e ao repouso, evidenciava também distúrbio de condução pelo ramo direito e ondas T anterosséptais apiculadas, considerados, à época, como alterações compatíveis com jovem praticante de atividade física (Figura 2).

Não houve alterações nos marcadores de necrose miocárdica (MNM).

Prosseguindo investigação, realizou-se ecocardiograma transtorácico ambulatorial que evidenciou discreto distúrbio segmentar da contratilidade das paredes do ventrículo esquerdo (VE) em repouso, com função sistólica normal (fração de ejeção do VE de 64%), bem como dilatação da artéria coronária direita (ACD), sugerindo, inicialmente, anomalia coronariana ou fístula, sendo orientado a realizar CATE ambulatorialmente (Figura 3).

Na manhã seguinte, procurou novamente o serviço de emergência apresentando-se com dor torácica de início típica ao repouso e com caráter progressivo. Foram 10h de evolução associada à diaforese.

Na admissão hospitalar, encontrava-se em estado geral regular, eupneico em ar ambiente, normocorado, afebril e anictérico. Apresentava elevado nível arterial pressórico sistodiastólico (220/140 mmHg).

Seu peso era de 78 kg; a altura de 1,78 m, e a frequência cardíaca de 70 bpm.

Não apresentava alterações às auscultações cardíaca e pulmonar.

Os pulsos eram simétricos com amplitudes normais e não havia edema periférico.

Os ECGs seriados demonstraram as mesmas alterações descritas no ECG prévio de repouso, durante crises de dor torácica típica.

Após realização de medidas analgésicas com morfina e nitrato, houve resposta parcial.

Evoluiu com alteração discreta dos MNM, caracterizando-se o quadro como IAM sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST).

Após estratificação de risco, foi submetido ao CATE, que demonstrou artéria descendente anterior (ADA) sem lesões, de grande extensão e grosso calibre que atinge o terço médio do sulco interventricular posterior, originando parte do ramo descendente posterior; artéria circunflexa (ACX) não dominante e sem lesões, de curta extensão e grosso calibre, originando ramo atrioventricular de moderada importância; ACD grande e de grosso calibre, aparentemente ectasiada, ocluída com imagens de múltiplos trombos (Figura 4) e circulação colateral (CC) presente com demais artérias sem lesões (Figura 5).

Tabela 1 – Relação de patologias e marcadores pró-coagulantes pesquisados cujos resultados foram negativos

Patologias e marcadores pró-coagulantes pesquisados	
Fator V de Leiden	Fator reumatoide
Antitrombina III	FAN
Mutação do gene da protrombina	Anti-Ro
Proteína C e S	Anti-La
Resistência à proteína C ativada	Anti-DNA
Homocisteína	β_2 glicoproteína IgG e IgM
Pesquisa de MTHFR	VDRL
Anticoagulante lúpico	Anti-HIV
Anticardiolipina IgG e IgM	Anti-HCV
pAnca	HBsAg
cAnca	Anti-HBc IgG e IgM

FAN: fator antinuclear; MTHFR: metilenotetra-hidrofolato redutase; pAnca: anticorpo anticitoplasma de neutrófilos perinuclear; cAnca: anticorpo anticitoplasma de neutrófilos citoplasmático; HBsAg: anticorpo para detecção de hepatite B; anti-HCV: anticorpo para detecção de hepatite C; anti-HIV: anticorpo para detecção de HIV; anti-HBc: anticorpo para detecção de hepatite B.

Ponto de Vista



Figura 1 – Eletrocardiograma na emergência durante precordialgia: Isquemia subepicárdica inferior (Inversão de ondas T em derivações DII DIII e AVF)



Figura 2 – Eletrocardiograma em repouso e assintomático: acentuação do distúrbio de condução pelo ramo direito, ondas T apiculadas em V2 V3 e V4 e persistência de ondas T invertidas em derivações inferiores.

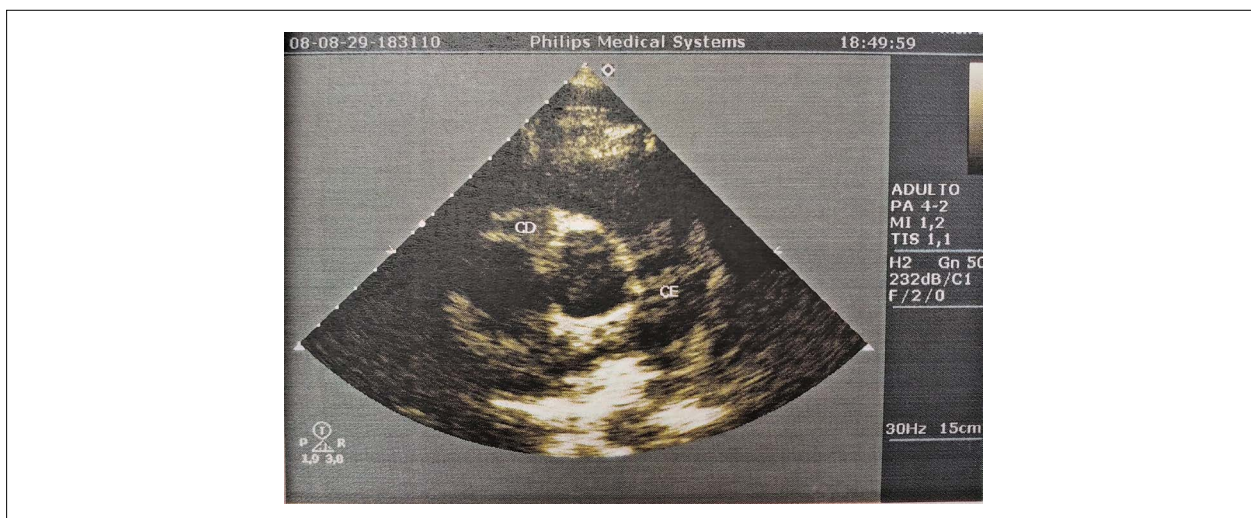


Figura 3 – Dilatação evidente de artéria coronária direita ao ecocardiograma transtorácico em repouso.

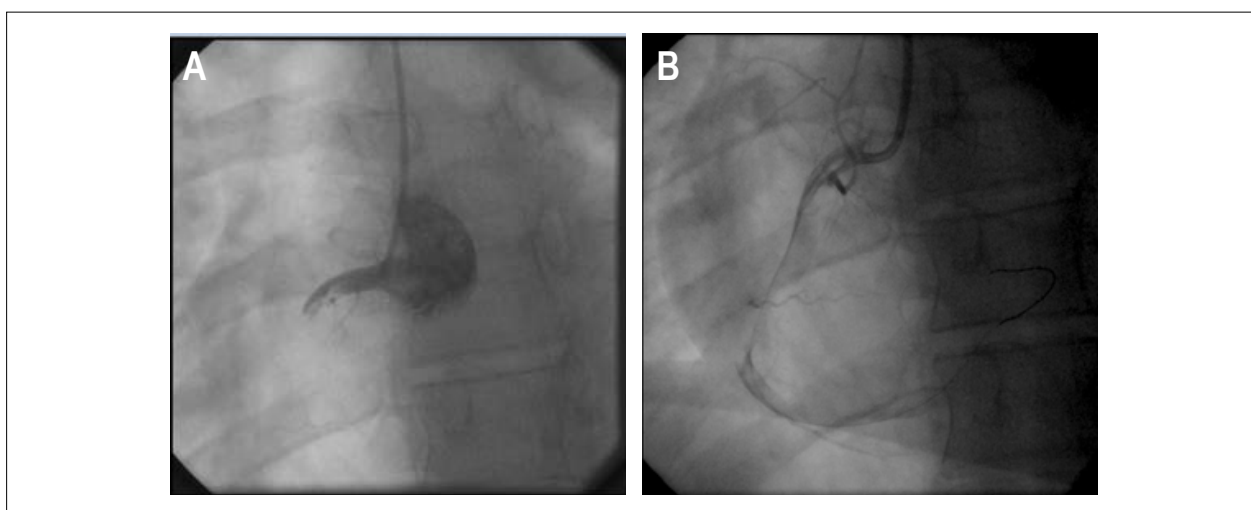


Figura 4 (A e B) – Cateterismo cardíaco: trombose extensa em artéria coronária direita.

Realizada angioplastia transluminal coronariana (ATC) primária utilizando-se Cateter de Extração Pronto® e cateter balão Power Line®, com retirada de grande quantidade de trombos, a lesão que apresentava 100% de oclusão passou a mostrar algumas irregularidades, fluxo final TIMI 2.

Na ausência de DAC, outras causas de obstrução coronariana, como trombofilias, doenças reumatológicas, inflamatórias e do tecido conjuntivo, foram pesquisadas, mas o resultados foram negativos.

P. S. recebeu alta uma semana após o evento não apresentando mais sintomas. Para o paciente foi prescrita sinvastatina 40 mg, 1 vez/dia; atenolol 50 mg 1 vez/dia; clopidogrel 75 mg, 1 vez/dia (pois tinha alergia ao ácido acetilsalicílico [AAS]); e enalapril 10 mg, 1 vez/dia. Permaneceu em uso dos medicamentos por dois anos e meio, e depois desse período interrompeu o uso da medicação por conta própria. Continuou assintomático e praticando exercícios físicos de intensidade moderada por mais dois anos e meio.

Após completados cinco anos do evento primário, apresentou recorrência de dor torácica e sintomas associados, algumas horas após prática de atividades físicas intensas e extenuantes (jiu-jitsu e corrida).

À admissão hospitalar, apresentava-se nauseado e com dor torácica de moderada intensidade a progressiva, de início há 3 horas, com localização retroesternal, que melhorou após uso de acetaminofeno em domicílio, permanecendo, na chegada à emergência, contínua e mal definida.

Ao exame físico encontrava-se hipertenso, com alto nível da pressão arterial diastólica (170/140 mmHg).

Realizou-se ECG, que não apresentou alterações agudas.

Houve aumento dos MNM, sendo diagnosticado com novo quadro de IAMSSST e iniciadas medidas para SCA com consequente estratificação para realização de novo CATE que, mais uma vez, evidenciou trombose em ACD, mas sem CC para ACD proveniente de coronária esquerda (Figuras 6 e 7).



Figura 5 – Circulação colateral de artéria coronária esquerda para artéria coronária direita.



Figura 6 – Cateterismo cardíaco: recorrência da trombose em artéria coronária direita após cinco anos.



Figura 7 – Cateterismo cardíaco: ausência de circulação colateral de artéria descendente anterior para artéria coronária direita.

Foi submetido à ATC, com dilatação e aspiração de trombos intraluminais.

Durante a internação houve queixa de dor torácica atípica dois dias após CATE, sendo realizada angiotomografia coronariana (angio-TC) com escore de cálcio zero que desconsiderou lesões ateroscleróticas.

O paciente recebeu alta 10 dias após internação e prescrição de uso diário de varfarina 5 mg; clopidogrel 75 mg e Ramipril 5 mg.

Outras causas de obstrução coronariana foram desconsideradas em investigação intra-hospitalar.

Permanece em uso dos medicamentos e realiza atividades físicas de grande intensidade até hoje; conserva-se assintomático.

Caso 2

Paciente E. P. N., sexo masculino, 29 anos, atleta profissional de futebol, sem fatores de risco para DAC precoce, sem uso prévio de medicamentos, anabolizantes, ergogênicos, drogas ilícitas ou anorexígenos. História familiar negativa para doença coronariana, miocardiopatias ou doença trombótica. Procurou atendimento médico por causa de cansaço e desconforto torácico retroesternal insidioso com um mês de evolução, de forte intensidade e curta duração, relacionados aos esforços físicos intensos (treino de futebol) e aliviados ao repouso.

Negava irradiações ou sintomas associados, mas apresentou piora progressiva dos sintomas. O paciente, que inicialmente apresentava apenas cansaço precoce indefinido ao final da partida, posteriormente evoluiu com dor torácica em queimação já no início do treinamento.

Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, eupneico em ar ambiente, normocorado, acianótico, afebril e anictérico.

O peso era de 79 kg; a altura, 1,79 m; a frequência cardíaca, 60 bpm; e a pressão arterial (PA), 120/80 mmHg.

O exame do tórax demonstrou impulso apical e sons cardíacos e pulmonares normais. Os pulsos eram simétricos com amplitudes normais e não havia edema periférico. Exames de laboratório dentro da normalidade.

O ECG de repouso evidenciava ARV com inversão de ondas T anteroseptal (Figura 8).

Na sequência da investigação, realizou teste ergoespiométrico que não apresentou arritmias ou alterações eletrocardiográficas para isquemia miocárdica, mas houve sintomatologia de dor torácica típica leve durante o exame e achados anormais de consumo de oxigênio (VO_2) – 48,3 mL/kg/min (o padrão de referência era 48,9); e o pulso de oxigênio foi 21,1 mL O₂/bpm (o padrão de referência era 19,9), com curva apresentando platô no pico de esforço alcançado.

Em seguida, realizou ecocardiograma transesofágico pelo qual se verificaram espessura e dimensões normais das paredes, sem defeitos no septo e com função sistodiastólica do VE normais, apesar da hipocinesia anteroapical.

O paciente permaneceu com quadro de dor anginosas quando se fez necessária avaliação anatômica com angio-TC e que demonstrou obstrução proximal em ADA a qual

apresentava fluxo distal normal devido ao recebimento de CC das artérias circunflexa e coronária direita.

O exame desconsiderou aterosclerose coronariana (Figuras 9 e 10). Investigaram-se também trombofilias, doenças reumatológicas, inflamatórias e do tecido conjuntivo; todas com resultados negativos.

Diante da obstrução da ADA, procedeu-se à investigação na repercussão desta lesão na função ventricular por meio de cintilografia miocárdica, a qual demonstrou hipocaptção transitória em paredes anterior, apical e septal de grau acentuado e com grande extensão, atingindo 28% do VE.

Evidenciada a lesão e demonstrada sua relevante repercussão, submeteu-se o paciente ao CATE, confirmando-se os achados prévios, onde foi realizado ATC da ADA com *stent* farmacológico (Promus 4,0 × 2,8 mm), mesmo ciente da possibilidade de embolização distal, com resultado fluxo final TIMI 3.

Após procedimento, o paciente permaneceu assintomático recebendo diariamente AAS, prasugrel e seguiu em reabilitação cardíaca.

A cintilografia de controle, após três meses do CATE, demonstrou reversão total da isquemia miocárdica.

Atualmente, permanece assintomático, em acompanhamento ambulatorial, e praticando atividade física intensa.

Caso 3

Paciente R. O. H., sexo masculino, 31 anos, atleta amador de futebol (2 vezes/semana), sem fatores de risco para DAC precoce, sem uso prévio de medicamentos, anabolizantes, ergogênicos, drogas ilícitas ou anorexígenos. História familiar negativa para doença coronariana, miocardiopatias ou doença trombótica. Procurou atendimento médico em virtude de dispneia e cansaço iniciados após praticar 1h de futebol.

Houve piora progressiva dos sintomas, evoluindo com dor torácica retroesternal de moderada intensidade e irradiação para membro superior esquerdo, com 2h horas de curso, sem outros sintomas associados.

Relatava episódio semelhante e único há, aproximadamente, um mês antes, em situação semelhante, com resolução espontânea após 2h de mal-estar e dispneia.

À admissão hospitalar, apresentava-se em regular estado geral, hipotenso, sudoreico, tolerando ar ambiente, normocorado, acianótico, afebril e anictérico.

O peso era de 74 kg; a altura, 1,69 m; a frequência cardíaca, 48 bpm; e a PA, 60/30 mmHg. Houve necessidade de manutenção da PA, que se elevou rapidamente após infusão de 500 mL de cristalóide (119/90 mmHg).

Não apresentava alterações às ausculta cardíaca e pulmonar; as extremidades estavam desinfiltradas.

Quando da admissão hospitalar, o ECG evidenciava ritmo juncional com supradesnivelamento do segmento ST em derivações DII, DIII, aVF, V7 e V8, sendo diagnosticado com IAM com elevação do segmento ST (IAMCSSST) inferodorsal.

Realizadas as medidas para SCA e encaminhado ao CATE, evidenciou-se dominância direita com lesão grave proximal (95%) em ACD e com grande quantidade de trombos.

Ponto de Vista

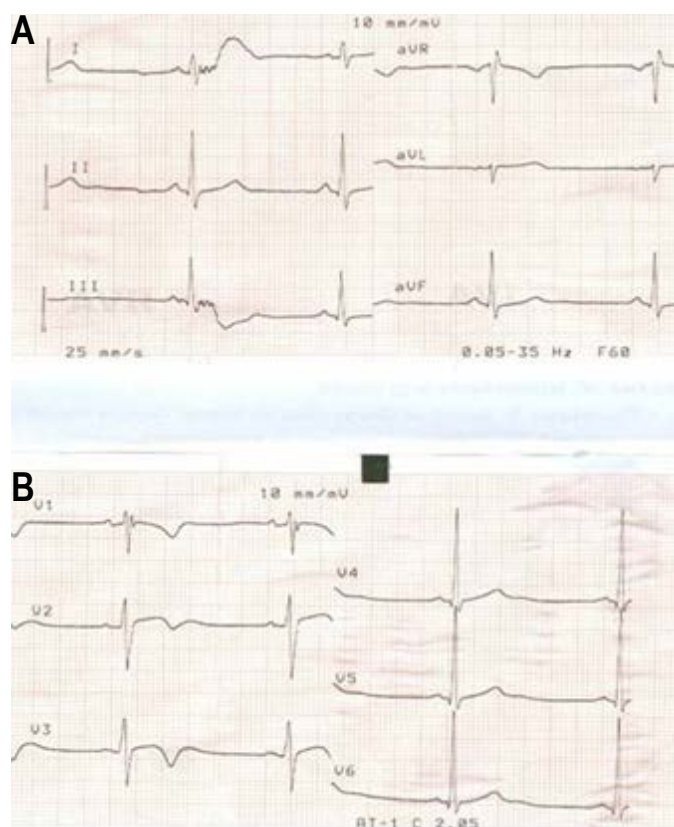


Figura 8 (A e B) – Eletrocardiograma: inversão de ondas T de V1 a V3.

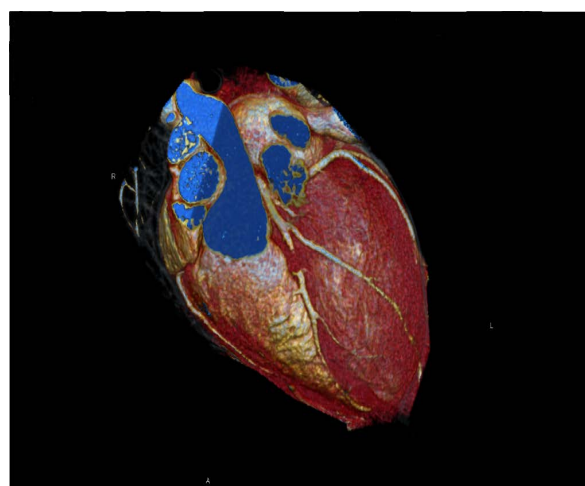


Figura 9 – Angio-TC: obstrução proximal da artéria descendente anterior; fluxo distal normal.

Executada ATC primária para ACD com aspiração de trombos. Houve migração de trombos para a porção distal das artérias ventricular e descendente posterior, tendo sido iniciado tirofibrina (Figuras 11 e 12).

Permaneceu internado por 4 dias, com evolução assintomática, tendo alta com prescrição de uso diário de AAS 100 mg; clopidogrel 75 mg; atenolol 50 mg e rosuvastatina 10 mg.

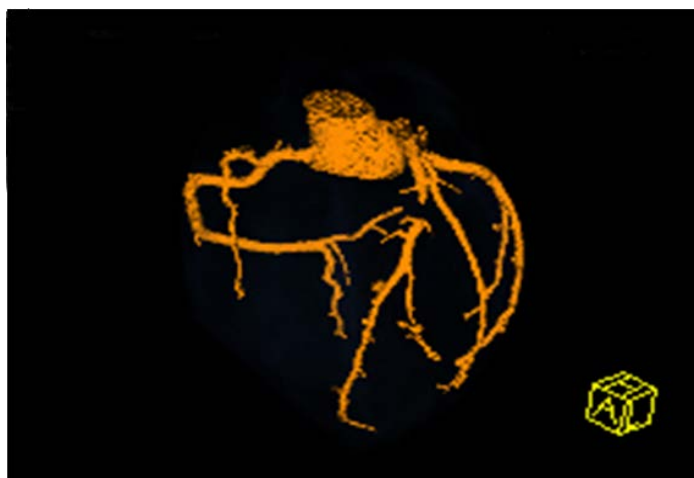


Figura 10 – Angio-TC: obstrução proximal da artéria descendente anterior que recebe circulação colateral da artéria coronária direita e artéria coronária circunflexa.



Figura 11 – Cateterismo cardíaco: trombose em artéria coronária direita.

Permanece assintomático e retornou à prática do futebol de, aproximadamente, 4 vezes/semana.

Discussão

Sabe-se que exercícios vigorosos podem provocar isquemia aguda, mas tais eventos costumam ocorrer em pacientes com DAC já estabelecida ou subdiagnosticada.^{19,23,24}

Relatos de DEAC relacionada ao exercício físico em pacientes jovens e sem fatores de risco ou DAC são raros na literatura.¹⁷⁻²⁰ A maioria das ocorrências foram descritas em mulheres jovens e relacionadas ao período periparto, à síndrome de Marfan, ao uso de contraceptivo oral, às doenças vasculares primárias (vasculites), ou em pacientes

com aterosclerose já diagnosticada ou doença subclínica ainda não diagnosticada.^{1-3,13,14,25,26}

Apesar de algumas publicações estimarem entre 23 e 36% a prevalência de DEAC em algumas populações (sexo feminino),^{2,13} a real prevalência de DEAC como etiologia da SCA na população em geral permanece incerta.¹

Recentemente, aceitou-se para publicação no *American Journal of Cardiology* a análise do primeiro grande registro dos fenótipos envolvidos na DEAC na população americana, utilizando dados provenientes do *Nationwide Inpatient Sample* (NIS). Foram avaliados os dados de 66.360 pacientes diagnosticados com DEAC entre janeiro de 2004 e setembro de 2015.¹⁴ A idade média encontrada foi de $61.3 \pm 13,2$ anos e 44,2% eram do sexo feminino. A depressão foi o fenótipo

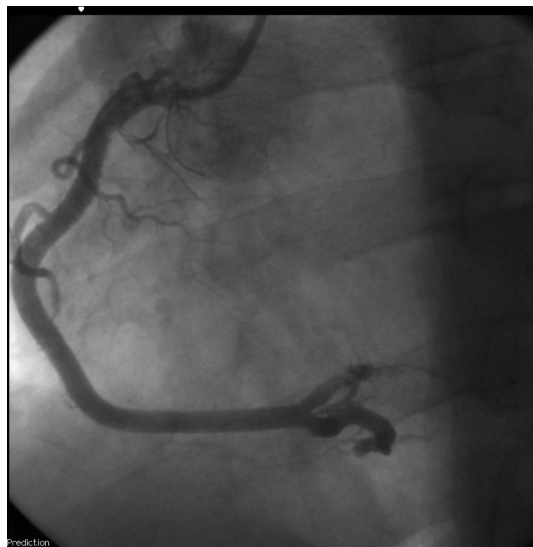


Figura 12 – Cateterismo cardíaco: artéria recanalizada com migração distal de trombos.

mais prevalente, motivo pelo qual estava presente em 5,15% dos casos. Outras causas frequentemente associadas à DEAC, como as vasculites sistêmicas, a síndrome de Marfan, a displasia fibromuscular, o uso de esteroides e corticosteroides, o uso abusivo de cocaína ou anfetaminas, vasoespasmos, dentre outras, foram menos prevalentes (<1%). Esta análise confirma que a DEAC tem uma base fisiopatológica heterogênea, além das tradicionais causas de SCA. Estudos menores já haviam descrito estas condições como causa de DEAC. Porém, esta foi a primeira pesquisa a demonstrar que apenas as vasculopatias genéticas (síndromes de Marfan e Ehlers-Danlos), a displasia fibromuscular, o uso de esteroides e corticosteroides, migrânea e algumas condições autoimunes e inflamatórias são mais prevalentes nas SCA por DEAC do que naquelas não ocasionadas por dissecções espontâneas.¹⁴ A displasia fibromuscular, por exemplo, etiologia frequentemente associada à DEAC na literatura e recentemente publicada sua ligação à variante genética do alelo rs9349379-A do gene *PHACTR1/EDN1* como primeiro fator de risco genético identificável para DEAC,² foi prevalente em apenas 0,16% de todos os casos analisados.¹⁴

A idade dos pacientes avaliados variou entre 20 a 31 anos, todos do sexo masculino e praticantes de atividade física predominantemente aeróbica, de forte intensidade, sendo um deles atleta profissional e os outros amadores.

Ao descreverem o caso de um paciente do sexo masculino, 54 anos, com DEAC e sem fatores de risco ou DAC, Ellis et al.,²⁰ encontraram 13 relatos de casos de DEAC ligados ao exercício físico entre 1995 e 2014.²⁰ Nove desses pacientes eram do sexo masculino e a média de idade foi de 36 anos, variando de 17 a 53 anos. Destes, sete casos (53,8%) estavam associados à atividade aeróbica e 5 casos (38,4%) à atividade anaeróbica. Outro caso foi associado, ainda, a grave estresse emocional e ansiedade. A maioria dos casos de DEAC relatados apresentavam fatores de risco ou foram diagnosticados como

aterosclerose na angiografia, o que não pode ser considerado como verdadeira DEAC. Os fatores de risco de cada paciente foram analisados: 30,7% eram tabagistas, 30% apresentaram colesterol elevado e 15,3% tinham histórico familiar de doença isquêmica cardíaca. Obesidade foi identificada como fator de risco em apenas 1 destes pacientes.¹⁸ Somente um paciente do sexo masculino de 25 anos, daquele total de 13 pacientes, apresentou DEAC sem apresentar fatores de risco identificáveis ou aterosclerose à angiografia.^{20,27}

Aparentemente, quando relacionada exclusivamente ao exercício físico, a DEAC apresenta-se com sintomas variáveis, recorrentes e, por vezes, prolongados ou subagudos.

Conforme revisado por Ellis et al.,²⁰ e também em dois dos casos descritos neste artigo, cinco daqueles pacientes apresentaram-se tardiamente após o evento de dissecção, sendo o mais longo em um paciente com sintomas após *tour* de ciclismo e que sofreu de angina por quatro meses antes de procurar atendimento médico.^{20,27,28}

Em uma revisão de literatura, Sherrid et al.,¹⁹ também descreveram 3 casos de DEAC relacionada ao exercício físico entre 1965 e 1994, com apresentações clínicas variadas.¹⁹ Duas pacientes eram do sexo feminino, com 38 e 39 anos, respectivamente, e ambas não apresentavam fatores de risco. A primeira foi a óbito após manifestar dor nos braços seguida de convulsão, e à autópsia, foi evidenciado hematoma dissecante intramural da porção proximal da ADA. Na ocasião, a paciente estava retirando neve do solo com pá (exercício moderado). A segunda paciente apresentou IAM anterosséptal e lateral também ao realizar atividade física de intensidade moderada (praticava corrida > 40 km por semana). Ao CATE, foi evidenciado tronco de coronária esquerda (TCE) comprimido por falso lúmen secundário à dissecção. As demais artérias estavam normais. Por fim, o paciente do sexo masculino apresentou parada cardiorrespiratória durante

exercício físico de alta intensidade (treino para maratona), em ritmo de fibrilação ventricular. Ao CATE, observou-se dissecação da trifurcação do TCE obstruindo fluxo na ADA. Ambos os pacientes sobreviventes foram tratados com cirurgia de revascularização do miocárdio, não apresentando sintomas após o procedimento.¹⁹

Já o caso de DEAC em uma mulher jovem de 41 anos, no nono dia de terapia de fertilização *in vitro* e sem outros fatores de risco, foi descrito por Balakrishnan et al.,¹⁸ A paciente que apresentou dor torácica durante realização de exercício físico de alta intensidade (*body pump*) foi diagnosticada com IAMCSST pelo ECG de repouso na emergência, sendo submetida à cineangiogramia de emergência. Ao CATE, foi observado sinal de duplo-lúmen, secundário à dissecação, em ACD. Devido à instabilização do quadro durante injeção do contraste intra-arterial (por propagação da dissecação), optou-se por angioplastia com *stent* farmacológico. A paciente teve boa evolução clínica.¹⁸

O caso de DEAC em paciente mais jovem do sexo masculino que se tem registro foi publicado por Kalaga et al., no ano de 2007.¹⁷ Trata-se de um garoto de 17 anos, capitão do time de futebol americano da escola, que sentiu um peso no peito durante uma partida amistosa de basquetebol. Não apresentava fatores de risco modificáveis, mas o pai havia falecido aos 38 anos em virtude de um infarto fulminante. O ECG evidenciou IAMCSST anterior e ao CATE foi demonstrada dissecação da ADA proximal com grande quantidade de trombo e fluxo distal normal. Demais artérias sem alterações. Foi tratado conservadoramente com inibidor da glicoproteína IIb/IIIa e teve alta oito dias após sua admissão no hospital. Realizou teste de estresse físico posterior que não demonstrou isquemia miocárdica. Foi orientado a não participar de atividades físicas de competição intensa, mas liberado para atividade física moderada, já que não havia, e atualmente ainda não há, clara recomendação para a prática de atividades competitivas em pacientes com histórico de DEAC¹⁷ relacionada ao exercício físico.

Nos 3 casos descritos nenhum paciente apresentou fatores de risco modificáveis ou não, para DAC.

Nessa amostra, todos apresentaram dor torácica ou dispneia, com recorrência dos sintomas. Esses quadros sugerem formação de trombos com graus variáveis de estenose, muitas vezes com resolução espontânea e recidiva. Essas manifestações sugerem, ainda, uma lesão mecânica endotelial com formação de trombo no local do endotélio lesado, como ocorreu no Caso 1, com recorrência do trombo, após anos, no mesmo local.

A ADA costuma ser a artéria mais acometida na DEAC, e a incidência de DEAC varia entre 0,07% e 0,1% dos pacientes submetidos à cineangiogramia.¹⁻¹⁶

Embora a literatura sugira melhor prognóstico com tratamento conservador (sem *stent*) e que a ADA seja a causa da maioria dos casos de DEAC, o acometimento de ACD foi descrito em dois dos três casos deste artigo. Um destes dois casos relatados, ambos tratados de maneira conservadora com dilatação com balão e aspiração de trombos na ACD, teve recorrência da trombose na mesma artéria, cinco anos mais tarde, em situação semelhante, ou seja, após exercício

físico intenso, e aquele tratado com ATC e *stent* farmacológico permaneceu assintomático, praticando atividade física moderada a intensa até o presente momento. Dois pacientes tiveram alta com prescrição de uso de dupla antiagregação plaquetária (DAPT), estatina e betabloqueador. Um paciente iniciou uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) e não recebeu DAPT na alta por alergia ao AAS.

O uso de heparina e DAPT na DEAC é ainda controverso.¹ Já o uso de betabloqueador é recomendado, e os IECA permanecem com sua indicação incerta nestes casos.^{29,30}

Os avanços tecnológicos possibilitarão diagnósticos mais precisos de DEAC naqueles que se apresentam com sintomas de insuficiência coronariana ou SCA. Contudo, a fisiopatologia da DEAC relacionada ao exercício físico é complexa e ainda mal compreendida, levando a quadros com apresentações clínicas variáveis e muitas vezes subagudos, e que somados ao fato da sua gravidade e urgência terapêutica, principalmente em ambiente de emergência, são frequentemente subdiagnosticados.

A atual dificuldade diagnóstica e a falta de estudos direcionados para o tratamento específico dessa doença estimulam mais estudos e propostas terapêuticas para a DEAC relacionada ao exercício físico.

Conclusão

Relatos de casos como esses são de extrema importância, uma vez que o melhor conhecimento do quadro clínico e de sua apresentação tem como objetivo aumentar a suspeição de DEAC relacionada ao exercício físico. Futuros estudos direcionados para diagnóstico e tratamento desta patologia tornam-se necessários. Além disso, é necessário alertar a comunidade médica sobre essa possível causa de SCA dentre os quadros de dor torácica em pacientes jovens do sexo masculino, sem fatores de risco e praticantes de atividade física.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: de Souza P, Herdy AH; Redação do manuscrito: de Souza P.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Hayes SN, Kim ESH, Saw J, Adlam D, Arslanian-Engoren C, Economy KE, et al. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(19):e523-57.
2. Adlam D, Olson TM, Combaret N, Kovacic JC, Iismaa SE, Al-Hussaini A, et al. Association of the PHACTR1/EDN1 genetic locus with spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(1):58-66.
3. Saw J, Starovoytov A, Humphries K, Sheth T, So D, Minhas K, et al. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in-hospital and 30-day outcomes. *Eur Heart J*. 2019;40(15):1188-97.
4. Maeder M, Ammann P, Angehrn W, Rickli H. Idiopathic spontaneous coronary artery dissection: incidence, diagnosis and treatment. *Int J Cardiol*. 2005;101(3):363-9.
5. Mortensen KH, Thuesen L, Kristensen IB et al. Spontaneous coronary artery dissection: a Western Denmark Heart Registry study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;74(5):710-7.
6. Bergen E, Huffer L, Peele M. Survival after spontaneous coronary artery dissection presenting with ventricular fibrillation arrest. *J Invasive Cardiol*. 2005;17(10):E4-6.
7. Saw J. Spontaneous coronary artery dissection. *Can J Cardiol*. 2013;29(9):1027-33.
8. Kamineni R, Sadhu A, Alpert JS. Spontaneous coronary artery dissection: report of two cases and a 50-year review of the literature. *Cardiol Rev*. 2002;10(5):279-84.
9. Basso C, Morgagni GL, Thiene G. Spontaneous coronary artery dissection: a neglected cause of acute myocardial ischaemia and sudden death. *Heart*. 1996;75(5):451-4.
10. DeMaio SJ Jr, Kinsella SH, Silverman ME. Clinical course and long-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol*. 1989;64(8):471-4.
11. Meng PN, Xu C, You W, Wu ZM, Xie DJ, Zhang H, et al. Spontaneous coronary artery dissection as a cause of acute myocardial infarction in young female population: a single-center study. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(13):1534-9.
12. Pretty HC. Dissecting aneurysm of coronary artery in a woman aged 42: rupture. *BMJ*. 1931;1:667.
13. Janssen EBNJ, de Leeuw PW, Maas AHM. Spontaneous coronary artery dissections and associated predisposing factors: a narrative review. *Neth Heart J*. 2019;27(5):246-51.
14. Krittanawong C, Kumar A, Johnson KW, Luo Y, Yue B, Wang Z, et al. Conditions and factors associated with spontaneous coronary artery dissection (from a national population-based cohort study). *Am J Cardiol*. 2019;123(2):249-53.
15. Vavuranakis M, Latsios G, Tousoulis D, Vaina S, Triantafyllou G, Drakopoulou M, et al. Spontaneous coronary dissection as a cause of acute coronary syndrome: evidence for non-inflammatory underlying mechanisms. *Int J Cardiol*. 2007;114(1):e24-6.
16. Vrints CJM. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart*. 2019;96(10):801-8.
17. Kalaga RV, Malik A, Thompson PD, et al. Exercise-related spontaneous coronary artery dissection: case report and literature review. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(8):1218-20.
18. Balakrishnan K, Scott P, Oliver L, et al. A confluence of circumstances: a case of IVF, extreme exercise and spontaneous coronary artery dissection. *Int J Cardiol*. 2016 Jan 15;203:76-7.
19. Sherrid MV, Mieres J, Mogtader A, Menezes N, Steinberg G, et al. Onset during exercise of spontaneous coronary artery dissection and sudden death. Occurrence in a trained athlete: case report and review of prior cases. *Chest*. 1995;108(1):284-7.
20. Ellis P, Grey V, D'Sa Anthony, Connolly D. Exercise-induced coronary artery dissection in a 54-years-old male without atherosclerosis: a case report. *Int J Case Rep Images*. 2016;7(1):11-4.
21. Tweet MS, Hayes SN, Pita SR, Simari RD, Lerman A, Lennon RJ, et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation*. 2012;126(5):579-88.
22. Saw J, Ricci D, Starovoytov A, Fox R, Buller CE. Spontaneous coronary artery dissection: prevalence of predisposing conditions including fibromuscular dysplasia in a tertiary center cohort. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(1):44-52.
23. Giri S, Thompson PD, Kiernan FJ, Clive J, Fram DB, Mitchell JF, et al. Clinical and angiographic characteristics of exertion-related acute myocardial infarction. *JAMA*. 1999;282(18):1731-6.
24. Thompson PD, Funk EJ, Carleton RA, Sturmer WQ. Incidence of death during jogging in Rhode Island from 1975 through 1980. *JAMA*. 1982;247(18):2535-8.
25. Almahmeed WA, Haykowski M, Boone J, Ling H, Allard M, Webb J, et al. Spontaneous coronary artery dissection in young women. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1996;37(2):201-5.
26. Robinowitz M, Virmani R, McAllister HA Jr. Spontaneous coronary artery dissection and eosinophilic inflammation: a cause and effect relationship? *Am J Med*. 1982;72(6):923-8.
27. Marijon E, Fressonnet R, Haggui A, Mousseaux E, Redheuil A. Spontaneous coronary dissection of the left main stem after intense physical activity-regression under conservative strategy. *Int J Cardiol*. 2008;128(1):16-8.
28. Tehrani S, Khawaja MZ, Redwood S. Successful treatment of a late presentation exercise-induced spontaneous left anterior descending artery dissection. *J Invasive Cardiol*. 2011;23(11):260-2.
29. Saw J, Humphries K, Aymong E, Sedlak T, Prakash R, Starovoytov A et al. Spontaneous coronary artery dissection: clinical outcomes and risk of recurrence. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(9):1148-58.
30. Krittanawong C, Rozanski A, Palazzo A. Should we recommend cardiac rehabilitation in patients with spontaneous coronary artery dissection? *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(4):472-3.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Caso 6/2019 – Defeito Total do Septo Atrioventricular, 12 Anos após a Correção Operatória, sem Defeitos Residuais

Case 6/2019 - Total Atrioventricular Septal Defect, 12 Years After Operative Correction, No Residual Defects

Edmar Atik,¹ Maria Angélica Binotto,¹ Alessandra Costa Barreto¹

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Dados clínicos

Paciente com 14 anos de idade apresentou-se assintomático em todas as avaliações pós-operatórias de rotina e em plena atividade física, comparável aos demais. Neste período, desde 21 meses de idade, por ocasião da correção do defeito total do septo atrioventricular (AV) tipo A, não foi auscultado qualquer sopro cardíaco, a área cardíaca se manteve normal e sem uso de medicação específica. O ecocardiograma se mostrou sem defeitos residuais, com cavidades cardíacas normais e sem regurgitação valvar. O diagnóstico do defeito foi estabelecido desde o nascimento e seu acompanhamento até a cirurgia foi marcado por sinais evidentes de insuficiência cardíaca decorrente de sobrecarga de volume imposta por insuficiência valvar e pelas comunicações intercavitárias.

Exame físico: bom estado geral, eupneico, acianótico, pulsos normais nos 4 membros. Peso: 30 Kg, Alt.: 140 cm, PA: 105 x 60 mmHg, FC: 76 bpm, Sat O₂ = 95%.

Precórdio: *ictus cordis* não palpado, sem impulsões sistólicas. Bulhas cardíacas normofonéticas, estando a segunda bulha desdobrada constante. Sem sopros cardíacos audíveis. Fígado não palpado e pulmões limpos.

Exames Complementares

Eletrocardiograma: Ritmo sinusal com bloqueio completo do ramo direito associado a bloqueio divisional anterossuperior esquerdo com QRS alargado. A repolarização ventricular é normal. AP = +30°, AQRS = -70°, AT+ = +60°. (Figura 1).

Radiografia de tórax: Área cardíaca normal (ICT = 0,44) e trama vascular pulmonar também normal. O arco médio é retificado e o botão aórtico pouco saliente (Figura 1).

Ecocardiograma: Conexão AV normal com septos interatrial e interventricular fechados por remendos e com valvas AVs sem regurgitação. A valva à direita exibiu gradiente residual máximo de 6 mmHg e médio de 2 mmHg e a valva à esquerda de 11 e 2,5 mmHg, respectivamente. A pressão sistólica do ventrículo direito era de 27 mmHg. As cavidades cardíacas se mostravam de tamanhos normais e com função ventricular esquerda normal (Figura 2).

Palavras-chave

Cardiopatias Congênitas/cirurgia; Defeitos do Septo Atrioventricular; Evolução pós-operatória.

Correspondência: Edmar Atik •

Consultório privado. Rua Dona Adma Jafet, 74, conj.73, Bela Vista.
CEP 01308-050, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: conatik@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20190192

Ecocardiograma pré-operatório: *situs solitus* em levocardia. Conexão AV através da valva única com bordas inseridas no topo do septo ventricular (tipo A de Rastelli) com insuficiência discreta bilateral. A comunicação interatrial tipo *ostium primum* e a comunicação interventricular de via de entrada somavam 21 mm de extensão, ocasionando dilatação acentuada do coração, especialmente das cavidades direitas.

Cateterismo cardíaco pré-operatório: RVP = 1,9 UW, RVS = 12,3 UW, RVP/RVS = 0,15. As pressões ventriculares eram equalizadas assim como as atriais e a pressão de pulso estava alargada na árvore arterial pulmonar.

Diagnóstico clínico: Defeito total do septo AV com amplas comunicações intercavitárias, atrial e ventricular, corrigido com 21 meses de idade, com boa evolução até 14 anos, sem sintomas e sem defeitos residuais, comparando-se funcionalmente com pessoas normais da mesma idade.

Raciocínio clínico: A ausência de sintomas e com semiologia cardiovascular normal em pacientes com defeitos estruturais cardíacos corrigidos anteriormente salientam em todos a ausência de defeitos residuais, em decorrência de correção adequada dos mesmos. Tal quadro se mostra habitual nos defeitos congênitos acianogênicos tipo comunicação interatrial e interventricular e após ligadura do canal arterial. Raramente ele se mostra dessa maneira nas estenoses valvares operadas ou sob intervenção percutânea, pulmonar ou aórtica, exceto quando o gradiente residual seja inferior a 10 mmHg, e ainda após a correção da coarctação da aorta. Mais raramente ainda, esse panorama se mostra após a correção do defeito total do septo AV, como no caso presente. Dentre os defeitos cianogênicos corrigidos, dois deles se salientam com essas mesmas características evolutivas, com destaque para a correção da transposição das grandes artérias pela técnica de Jatene e na drenagem anômala das veias pulmonares.

Conduta: Mesmo com essa evolução favorável sem defeitos residuais e sem qualquer repercussão hemodinâmica, os puristas ainda insistem na execução da profilaxia antibiótica nesses casos, que muito, no entanto se questiona. Tal atitude deve sim ser seguida nos pacientes corrigidos, nos quais permaneçam ainda defeitos residuais. O acompanhamento clínico rotineiro, mesmo nos casos favoráveis, deve ser seguido até a idade adulta em face do cuidado que cerca a especialidade em si.

Comentários: A evolução pós-operatória do defeito total do septo AV é marcada pela presença usual de defeitos residuais, principalmente das valvas AVs, sendo geralmente de pequena repercussão ao longo do tempo.¹ Estima-se que tal quadro decorra de anormalidades da valva AV única que se mostra habitualmente com displasias, hipoplasias ou redundâncias

Correlação Clínico-radiográfica

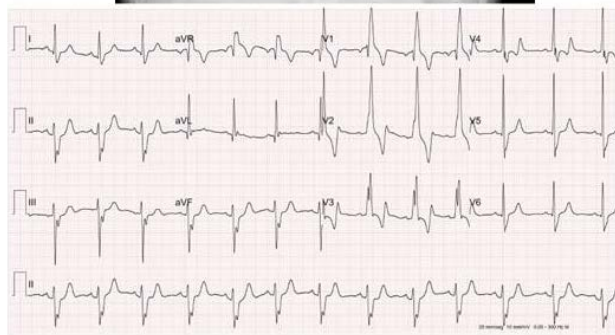
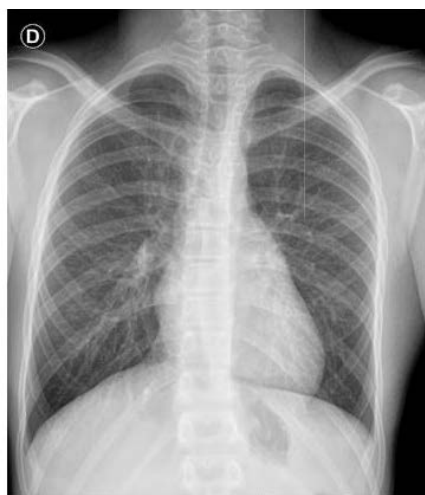


Figura 1 – Radiografia de tórax salienta a área cardíaca e trama vascular pulmonar dentro de limites normais. O arco médio é retificado e o eletrocardiograma com sinais de discreto distúrbio final de condução pelo ramo direito.

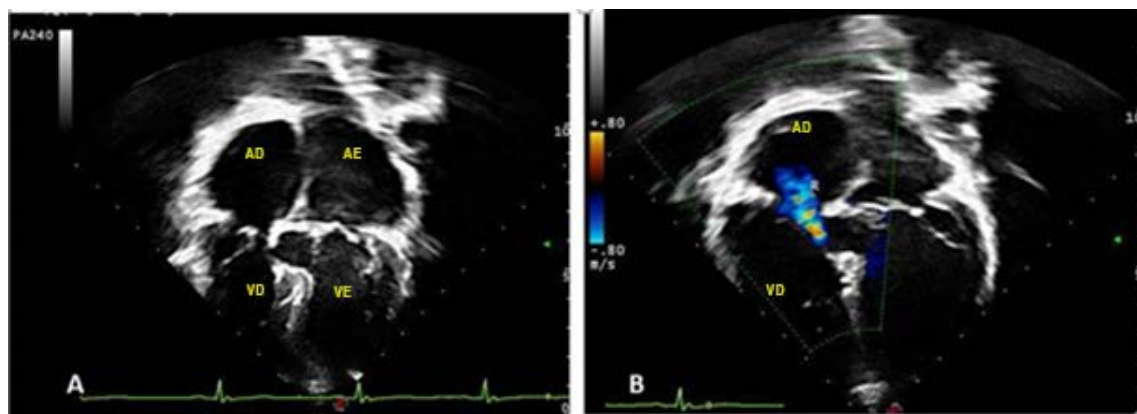


Figura 2 – Ecocardiograma mostra em corte subcostal de 4 câmaras as cavidades cardíacas de dimensões normais, os defeitos fechados, com boa coaptação valvar atrioventricular, em A e B. AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

assim como com alterações do aparelho subvalvar, cordas tendíneas e músculos papilares.² Outro aspecto causal do problema valvar é a mudança, por ocasião da correção operatória, da morfologia elíptica valvar para a forma circular com aumento da circunferência posterior do anel.² A necessidade de reintervenção cirúrgica da valva AV à

esquerda é maior que à direita em valores aproximados de 5 e de 3%, respectivamente.³ Defeitos mais discretos, usuais na evolução desses pacientes operados, permitem que em geral os mesmos possam ter uma vida saudável. Mais raramente se observa o tipo evolutivo descrito, com inteira normalização do quadro anátomo-funcional.

Referências

1. Kaza E, Marx GR, Kaza AK, Colan SD, Loyola H, Perrin DP, et al. Changes in left atrioventricular valve geometry after surgical repair of complete atrioventricular canal. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(5):1117-24.
2. Tumanyan MR, Filaretova OV, Chechneva VV, Gulasaryan RS, Butrim IV, Bockeria LA. Repair of complete atrioventricular septal defect in infants with down syndrome: outcomes and long-term results. *Pediatr Cardiol.* 2015;36(1):71-5.
3. Cui HJ, Zhuang J, Chen JM, Cen JZ, Xu G, Wen SS. Surgical treatment and early-mid follow-up results of complete atrioventricular septal]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2017; 55(12):933-7.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Uma Causa Rara de Angina Após Revascularização do Miocárdio: Fístula da Artéria Mamária Interna Esquerda para Artéria Pulmonar e Tratamento Bem-Sucedido com Embolização Transcateter com Molas

A Rare Cause of Angina After Coronary Bypass Grafting: Left Internal Mammary Artery to Pulmonary Artery Fistula and Successful Treatment with Transcatheter Coil Embolization

Ali Nazmi Calik,¹ Can Yücel Karabay,¹ Evliya Akdeniz,¹ Yiğit Çanga,¹ Baris Gungor,¹ Omer Kozan¹

Doktor Siyami Ersek Gogus Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Arastirma Hastanesi,¹ Istanbul – Turquia

Resumo

A fístula da artéria mamária interna esquerda (AMIE) para a artéria pulmonar (AP) é raramente encontrada na prática diária. Nos últimos anos, opções de terapia endovascular surgiram para o tratamento de formações de fístula e foram substituídas por cirurgia.

Um homem de 53 anos de idade, internado em nosso ambulatório com sintomas de angina típica e falta de ar, apesar da terapia clínica ideal. Em seu histórico relevante, ele teve uma cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) em 2009, na qual sua AMIE foi anastomosada à descendente anterior esquerda (DAE) e à artéria ramus sequencialmente. A angiografia coronária, incluindo imagens seletivas da AMIE, demonstrou uma formação de fístula proveniente da porção proximal da AMIE e drenando para AP. Após o fechamento bem-sucedido da fístula com embolização transcater com mola, o paciente recebeu alta sem qualquer complicação e sintoma.

Em conclusão, embora fístula entre AMIE e AP seja uma condição clínica pouco frequente, deve ser considerada como uma causa potencial de angina persistente após a operação de revascularização do miocárdio. As opções de tratamento incluem terapia médica conservadora, ligadura cirúrgica e intervenções endovasculares. A melhor terapia deve ser individualizada para cada paciente em relação aos sintomas do paciente, compatibilidade cirúrgica e anatomia da fístula.

Introdução

A artéria mamária interna esquerda (AMIE) é o vaso mais comumente usado como um canal para o enxerto de bypass para a artéria descendente anterior esquerda (DAE) devido à sua longa patência. Embora a fístula entre AMIE e artéria pulmonar (AP) seja uma condição clínica rara, a cirurgia de

revascularização do miocárdio (CRM) é uma causa comum das fístulas de AMIE para AP adquiridas. Essa situação clínica é importante em relação à angina recorrente, apesar da terapia clínica ideal após a CRM. Atualmente, as intervenções endovasculares têm sido aplicadas com sucesso no tratamento das formações de fístulas e são consideradas como opções terapêuticas de primeira linha. Neste trabalho, relatamos uma fístula AMIE para AP e tratamento bem-sucedido com embolização transcater com mola.

Relato de caso

Paciente do sexo masculino, 53 anos, com histórico de revascularização miocárdica em dois vasos, em 2009, em que sua AMIE foi anastomosada à DAE e à artéria ramus, internado sequencialmente em nosso ambulatório com sintomas de angina típica e falta de ar, apesar da terapia clínica ideal. A angiografia coronária demonstrou estenose de 60% da artéria coronária direita (CD) proximal, com um valor de FFR de 0,87, 90% de estenose da artéria ramus nativa e formação de fístula de AMIE para AP antes de anastomosar para DAE e artéria ramus (Figura 1). A angiotomografia computadorizada (TC) de artérias coronárias e revascularização do miocárdio confirmou o diagnóstico de fístula e seu trajeto. Depois de consultar o paciente com a equipe do coração, incluindo cirurgiões cardiotorácicos e anestesiológicos no sentido de estratégia de tratamento, decidimos revascularizar completamente o paciente com stent da artéria ramus nativa e fechar a fístula com embolização por embolização transcater com mola no mesmo procedimento. Nossa justificativa para o tratamento da artéria ramus nativa no mesmo procedimento visava bloquear o fluxo sequencial proveniente da AMIE competindo com a mesma, o que resultaria no aumento do fluxo de AMIE para DAE.

Após implante de stent na artéria ramus com stent farmacológico de 3,0 x 15 mm, acoplamos cuidadosamente o óstio da AMIE com cateter guia número 8 às artérias mamárias internas (AMI) e avançamos um guia de 0,014 " para a parte distal da fístula. Em seguida, um microcateter CANTATA francês 2,8 (Cook Medical, Bloomington, IN, EUA) foi avançado para a porção média da fístula sobre o guia PT2. Como a fístula estava drenando para AP com dois ramos laterais principais que se dividiam em múltiplos colaterais em suas porções distais, nossa estratégia inicial era ocluir os dois principais ramos da fístula individualmente. No entanto, a primeira mola (espiral de 11-2-2 HL, Sistema de mola de Detach, Cook Medical, Bloomington, IN, EUA) foi embolizada distalmente inadvertidamente e as outras duas bobinas (espiral de 11-3-4 HL

Palavras-chave

Artéria Torácica Interna/cirurgia; Artéria Pulmonar; Fístula Artério-Arterial; Embolização Terapêutica; Cateterismo Cardíaco; Stents Farmacológicos; Stents Metálicos Autoexpansíveis.

Correspondência: Ali Nazmi Calik •

Doktor Siyami Ersek Gogus Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Arastirma Hastanesi – Cardiology, 34664, Istanbul – Turquia
E-mail: calik_nazmi@hotmail.com

Artigo recebido em 03/07/19, revisado em 14/11/2019, aceito em 14/11/2018

DOI: 10.5935/abc.20190196



Figura 1 – Visão angiográfica da formação de fístula entre LIMA e artéria pulmonar.

e espiral de 18-4-6 HL) para cada ramo lateral não pôde ocluir completamente a fístula (Figura 2). Assim, mudamos nossa estratégia e implantamos mais três molas maiores (espiral 18S-5-7 HL, espiral 18S-6-8 HL, espiral 18S-6-15 HL) no ramo principal da fístula. Após aguardar alguns minutos, a angiografia de controle da AMIE demonstrou oclusão total da fístula sem nenhuma complicação (Figura 3). O paciente tolerou bem o procedimento e recebeu alta sem complicações e sintomas.

Discussão

A formação de fístula da AMIE para AP é uma entidade clínica incomum. O primeiro caso de fístula da AMIE para AP foi apresentado por Burchell e Clagett¹ em 1947. Desde então, tais casos foram publicados muito raramente. As fístulas da AMIE para a AP podem ser congênicas ou adquiridas. A causa comum da forma adquirida é a CRM, mas também pode ser secundária a trauma, infecção e neoplasia.²⁻⁴ Madu et al.,⁵ relatou a incidência de fístula da AMIE para de AP como 0,67% por meio da revisão de 595 angiogramas pós-revascularização miocárdica e a média para o desenvolvimento de tal fístula foi de cerca de 5 anos. Um estudo semelhante, conduzido por Guler et al.,⁶ revisou 537 angiogramas coronários de pacientes pós-revascularização do miocárdio e relatou que apenas 5 (0,93%) deles tinham formação de fístula com origem na AMIE e drenagem para vasculatura pulmonar.

Vários mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos para a formação de fístula da AMIE para a AP, embora a causa subjacente não seja totalmente compreendida. Entretanto, fatores predisponentes para o desenvolvimento da fístula incluem: o uso de eletrocautério em vez de ligadura dos ramos laterais durante a retirada da AMIE,^{7,8} lesão da pleura e do parênquima pulmonar⁹ que pode causar contato direto entre AMIE e a vasculatura pulmonar, infecção do local de operação e processo inflamatório levando à neovascularização.

O sintoma mais comumente relatado é angina persistente, apesar da terapia clínica ideal. Fenômeno de fuga de fluxo coronário e isquemia miocárdica devido a desvio substancial de sangue da AMIE para a AP é proposto como o mecanismo fisiopatológico subjacente da angina.⁵ No entanto, os pacientes podem consultar os médicos com dispnéia e outros sintomas da insuficiência cardíaca congestiva. O sopro contínuo pode ser ouvido no exame físico. Embora seja muito incomum, tal formação de fístula pode ser complicada por infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão pulmonar, arterite, aneurisma ou ruptura.⁶

A angiografia seletiva da AMIE é de extrema importância para diagnosticar essa formação de fístula.¹⁰ As opções de tratamento da fístula AMIE-AP incluem terapia medicamentosa conservadora, ligadura cirúrgica e opções de terapia endovascular, como embolização com mola ou plugue vascular e implante de stent revestido. Pacientes assintomáticos com pequenas fístulas e pacientes cirúrgicos de alto risco que não têm anatomia adequada para intervenções endovasculares podem ser acompanhados por terapia médica conservadora; no entanto, pacientes que sofrem de angina e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, apesar da terapia clínica ideal, e pacientes com dilatação aneurismática da fístula devem ser intervencionados cirurgicamente ou percutaneamente. Atualmente, as opções terapêuticas endovasculares menos invasivas substituem o tratamento cirúrgico, o que acarreta um risco significativo de morbidade e mortalidade.

As técnicas de embolização com mola e plugue vasculares são as opções de terapia endovascular mais utilizadas para o tratamento de formações de fístula. No entanto, ambas as técnicas têm prós e contras. Embolização com mola é geralmente usada para fístulas menores¹¹ e precisa de cateteres menores para a colocação. Além disso, as molas são dispositivos discretos, fáceis de colocar e de

Relato de Caso

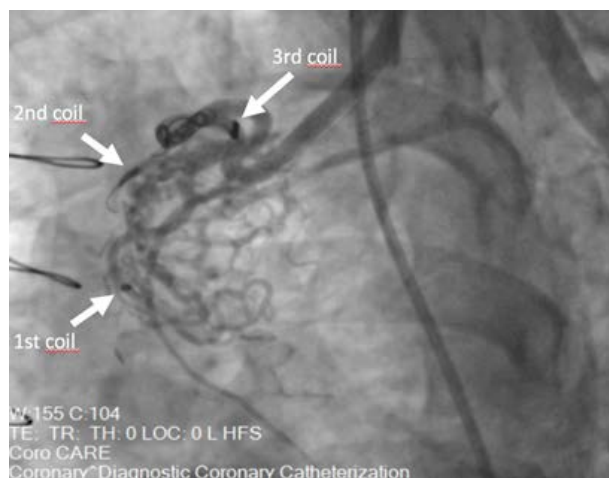


Figura 2 – Visão angiográfica após as três primeiras bobinas que não conseguiram obstruir completamente a fístula.

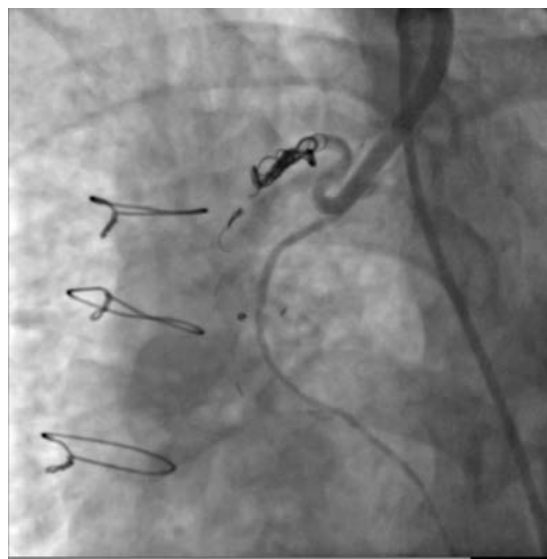


Figura 3 – Oclusão total da fístula após embolização adicional da bobina.

baixo custo quando comparadas aos plugues vasculares. Mas, o calcanhar de Aquiles da embolização com mola são altas taxas de recanalização e embolização distal, como tivemos em nosso caso. Por outro lado, a embolização com plugue vascular é geralmente preferida para fístulas grandes¹¹ e permite um posicionamento mais preciso com menos taxas de embolização e recanalização distal. No entanto, os plugues vasculares são mais caros que as molas e requerem cateteres maiores para a colocação (número 4, no mínimo). Além disso, o posicionamento e a implantação em vasos tortuosos podem ser desafiadores em alguns casos devido ao conjunto rígido de fios de liberação do cateter.¹² Além das

características individuais desses dispositivos, a decisão do tipo de terapia endovascular depende da experiência do operador e da anatomia da fístula.

Dito isto, uma vez que o nosso caso sofria de angina persistente apesar da terapia clínica ideal e refazer a operação constituía um risco cirúrgico significativo, decidimos tratar o paciente com intervenção endovascular. Além disso, a formação de fístula foi adequada para embolização transcater com mola em termos de diâmetro e anatomia. Como a fístula apresentava uma estrutura tortuosa, particularmente em sua porção proximal, não utilizamos oclutor de plugue vascular neste caso.

Conclusão

As fístulas AMIE-AP são condições raras que podem se desenvolver após a revascularização do miocárdio e devem ser lembradas como causa de angina persistente. A angiografia seletiva da AMIE com avaliação cuidadosa das imagens é substancial para o diagnóstico e tratamento adequado desta entidade. As intervenções endovasculares são agora consideradas opções terapêuticas de primeira linha. A experiência médica e institucional, bem como a anatomia e as características da fístula, são cruciais ao decidir o tipo de terapia endovascular.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Calik AN, Karabay CY, Gungor B, Kozan O; Obtenção de dados: Calik AN, Karabay CY, Akdeniz E, Çanga Y, Kozan O; Redação do manuscrito: Calik AN, Akdeniz E, Çanga Y, Gungor B, Kozan O.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Burchell HB, Clagett OT. The clinical syndrome associated with pulmonary arteriovenous fistulas, including a case report of a surgical cure. *Am Heart J* 1947;34(2):151-62.
2. Pierce G, Ahuja C, Chadha M. Case report: complex internal mammary to pulmonary artery fistula as a cause of hemoptysis in tuberculosis: diagnosis and endovascular management using ethylene vinyl alcohol copolymer (Onyx). *Indian J Radiol Imaging*. 2011;21(1):10-2.
3. Ito T, Sakamoto T, Norio H, Kaji T, Okada Y. An arteriovenous fistula between the internal mammary artery and the pulmonary vein following blunt chest trauma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2005;28(1):120-3.
4. Dunn RP, Wexler L. Systemic-to-pulmonary fistula in intrapulmonary Hodgkin's disease. *Chest*. 1974;66(5):590-4.
5. Madu EC, Hanumanth SK, Kim C, Prudoff A. Recurrent ischemia resulting from left internal mammary artery-to-pulmonary artery fistula. *Angiology*. 2001;52(3):185-8.
6. Guler A, Yildiz M, Karabay CY, Aung SM, Aykan AC, Karagoz A, et al. Case series of a rare complication of CABG: Fistula between the internal mammary artery and pulmonary vasculature. *Herz*. 2014;39(1):149-53.
7. Wood MK. Internal mammary artery to lung parenchyma fistula. *Ann Thorac Surg*. 1992;54(3):603.
8. Blanche C. Internal mammary artery to lung parenchyma fistula. Reply (Letter). *Ann Thorac Surg*. 1992;54(3):603.
9. Groh WJ, Hovaguimian H, Morton MJ. Bilateral internal mammary to pulmonary artery fistulas after coronary operation. *Ann Thorac Surg*. 1994; 57(6):1642-3.
10. Peter AA, Ferreira AC, Zelnick K, Sangosanya A, Chirinos J, de Marchena E. Internal mammary artery to pulmonary vasculature fistula case series. *Int J Cardiol*. 2006;108(1):135-8.
11. Girona J, Martí G, Betrián P, Gran F, Casaldàliga J. Percutaneous embolization of vascular fistulas using coils or Amplatzer vascular plugs. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(7):765-73.
12. Lopera JE. The Amplatzer Vascular Plug: Review of Evolution and Current Applications. *Semin Intervent Radiol*. 2015;32(4):356-69.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Telemedicina na Cardiologia – 2019

Realização: Sociedade Brasileira de Cardiologia

Conselho de Normatizações e Diretrizes: Fernando Bacal, Leandro Ioschpe Zimerman, Paulo Ricardo Avancini Caramori e Pedro A. Lemos

Coordenadora de Normatizações e Diretrizes: Ludhmila Abrahão Hajjar

Coordenador Geral da Diretriz: Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga

Editores: Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga, Gláucia Maria Moraes de Oliveira, Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Comissão de Redação: Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga, Gláucia Maria Moraes de Oliveira, Antonio Luiz Pinho Ribeiro, Helena Cramer Veiga Rey, Leandro Ioschpe Zimerman

Coordenadores: Antonio Luiz Pinho Ribeiro, Carisi Anne Polanczyk, Cidio Halperin, Edson Correia Araújo, Evandro Tinoco Mesquita, Helena Cramer Veiga Rey, José Airton Arruda, Luis Eduardo Paim Rohde, Max Grinberg, Miguel Moretti, Paulo Ricardo Avancini Caramori, Roberto Vieira Botelho

Autores da Diretriz: Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes,^{1,1b} Gláucia Maria Moraes de Oliveira,² Antonio Luiz Pinho Ribeiro,³ Fausto J. Pinto,⁴ Helena Cramer Veiga Rey,⁵ Leandro Ioschpe Zimerman,⁶ Carlos Eduardo Rochitte,⁷ Fernando Bacal,⁷ Carisi Anne Polanczyk,^{6,8,9} Cidio Halperin,¹⁰ Edson Correia Araújo,¹¹ Evandro Tinoco Mesquita,¹² José Airton Arruda,¹³ Luis Eduardo Paim Rohde,⁶ Max Grinberg,⁷ Miguel Moretti,⁷ Paulo Ricardo Avancini Caramori,¹⁴ Roberto Vieira Botelho,^{15,16} Andréa Araújo Brandão,¹⁷ Ludhmila Abrahão Hajjar,⁷ Alexandre Fonseca Santos,¹¹ Alexandre Siciliano Colafranceschi,¹⁸ Ana Paula Beck da Silva Etges,⁹ Bárbara Campos Abreu Marino,^{19,20} Bruna Stella Zanotto,^{8,9} Bruno Ramos Nascimento,²¹ Cesar Rocha Medeiros,²² Daniel Vitor de Vasconcelos Santos,³ Daniela Matos Arrowsmith Cook,^{18,23,24} Eduardo Antonioli,²⁵ Erito Marques de Souza Filho,^{12,26} Fábio Fernandes,²⁷ Fabio Gandour,²⁸ Francisco Fernandez,¹⁶ Germano Emilio Conceição Souza,²⁹ Guilherme de Souza Weigert,^{30,31} Iran Castro,^{32,33} Jamil Ribeiro Cade,³⁴ José Albuquerque de Figueiredo Neto,³⁵ Juliano de Lara Fernandes,³⁶ Marcelo Souza Hadlich,^{37,38,39} Marco Antonio Praça Oliveira,²⁹ Maria Beatriz Alkmim,^{3,21} Maria Cristina da Paixão,³ Maurício Lopes Prudente,⁴⁰ Miguel A. S. Aguiar Netto,⁴¹ Milena Soriano Marcolino,³ Monica Amorim de Oliveira,⁵ Osvaldo Simonelli,^{42,43} Pedro A. Lemos Neto,⁴⁴ Priscila Raupp da Rosa,^{44,45} Renato Minelli Figueira,³ Roberto Caldeira Cury,⁴⁶ Rodrigo Coelho Almeida,⁴⁷ Sandra Regina Franco Lima,⁴⁸ Silvio Henrique Barberato,^{49,50} Thiago Inocêncio Constancio,⁵¹ Wladimir Fernandes de Rezende⁵²

Hospital Alberto Urquiza Wanderley,¹ João Pessoa, PB – Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),³ Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade de Lisboa,⁴ Lisboa – Portugal

Instituto Nacional de Cardiologia do Rio de Janeiro,⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,⁶ Porto Alegre, RS – Brasil

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP),⁷ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),⁸ Porto Alegre, RS – Brasil

Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS),⁹ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Ernesto Dornelles,¹⁰ Porto Alegre, RS – Brasil

Banco Mundial,¹¹ Brasília, DF – Brasil

Universidade Federal Fluminense (UFF),¹² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal do Espírito Santo (UFES),¹³ Vitória, ES – Brasil

Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS),¹⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Instituto do Coração do Triângulo (ICT),¹⁵ Uberlândia, MG – Brasil

International Telemedical Systems do Brasil (ITMS),¹⁶ Uberlândia, MG – Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ),¹⁷ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
 Hospital Pró-Cardíaco,¹⁸ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
 Hospital Madre Teresa,¹⁹ Belo Horizonte, MG – Brasil
 Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUCMG),²⁰ Belo Horizonte, MG – Brasil
 Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),²¹ Belo Horizonte, MG – Brasil
 Hospital Copa D'Or,²² Rio de Janeiro, RJ – Brasil
 Hospital Copa Star,²³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
 Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro,²⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
 Hospital Santa Ana,²⁵ Porto Alegre, RS – Brasil
 Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro,²⁶ Seropédica, RJ – Brasil
 UMC Imagem,²⁷ Uberlândia, MG – Brasil
 Universidade de Brasília (UnB),²⁸ Brasília, DF – Brasil
 Universidade de São Paulo (USP),²⁹ São Paulo, SP – Brasil
 Americas Medical City,³⁰ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
 Conexa Saúde,³¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
 Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul,³² Porto Alegre, RS – Brasil
 Fundação Universitária de Cardiologia,³³ Porto Alegre, RS – Brasil
 Hospital Santa Marcelina,³⁴ São Paulo, SP – Brasil
 Universidade Federal do Maranhão,³⁵ São Luís, MA – Brasil
 Instituto de Ensino e Pesquisa José Michel Kalaf,³⁶ Campina, SP – Brasil
 Fleury Medicina e Saúde,³⁷ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
 Rede D'Or,³⁸ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
 Unimed-Rio,³⁹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
 Hospital ENCORE,⁴⁰ Goiânia, GO – Brasil
 BrasilSaúde Cia de Seguros,⁴¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
 Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo,⁴² São Paulo, SP – Brasil
 Instituto Paulista de Direito Médico e da Saúde (IPDMS),⁴³ Ribeirão Preto, SP – Brasil
 Hospital Israelita Albert Einstein,⁴⁴ São Paulo, SP – Brasil
 Hospital Sírio Libanês,⁴⁵ São Paulo, SP – Brasil
 DASA,⁴⁶ São Paulo, SP – Brasil
 Medportal,⁴⁷ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
 Sfranco Consultoria Jurídica,⁴⁸ São José dos Campos, SP – Brasil
 CardioEco-Centro de Diagnóstico Cardiovascular,⁴⁹ Curitiba, PR – Brasil
 Quanta Diagnóstico e Terapia,⁵⁰ Curitiba, PR – Brasil
 Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz),⁵¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
 UMC Tecnologia,⁵² São Paulo, SP – Brasil

Esta diretriz deverá ser citada como:

Lopes MAC, Oliveira GMM, Ribeiro ALP, Pinto FJ, Rey HCV, Zimerman LI, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Telemedicina na Cardiologia – 2019. Arq Bras Cardiol. 2019; 113(5):1006-1056

Nota: estas Diretrizes se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907.
 E-mail: diretrizes@cardiol.br

Diretrizes

As tabelas de classes de recomendação e níveis de evidência desta atualização foram realizadas conforme a padronização a seguir:

Classes (graus) de recomendação	
Classe I	Condições para as quais há evidências conclusivas, ou, na sua falta, consenso geral de que o procedimento é seguro, e útil/eficaz
Classe IIa	Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança, e utilidade/eficácia do procedimento. Peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. A maioria dos estudos/especialistas aprova
Classe IIb	Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança, e utilidade/eficácia do procedimento. Segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecida, não havendo predomínio de opiniões a favor
Classe III	Condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial

Níveis de evidência	
Nível A	Dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou de metanálise robusta de estudos clínicos randomizados
Nível B	Dados obtidos a partir de meta-análise menos robusta, a partir de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais)
Nível C	Dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas

**Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores da
Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Telemedicina na Cardiologia – 2019
Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador das Diretrizes:**

Nomes Integrantes da Diretriz	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados à diretriz em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
Alexandre Fonseca Santos	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Alexandre Siciliano Colafranceschi	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ana Paula Beck da Silva Etges	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Andréa Araújo Brandão	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Antonio Luiz Pinho Ribeiro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Bárbara Campos Abreu Marino	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Bruna Stella Zanotto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Bruno Ramos Nascimento	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Carisi Anne Polanczyk	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Carlos Eduardo Rochitte	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cesar Rocha Medeiros	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cidio Halperin	Apple	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Daniel Vitor de Vasconcelos Santos	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Daniela Matos Arrowsmith Cook	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Edson Correia Araújo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Eduardo Antonioli	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Erito Marques de Souza Filho	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Evandro Tinoco Mesquita	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fábio Fernandes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fabio Gandour	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fausto J. Pinto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fernando Bacal	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Francisco Fernandez	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Germano Emilio Conceição Souza	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Gláucia Maria Moraes de Oliveira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Guilherme de Souza Weigert	Não	Não	Conexa Saúde	Não	Conexa Saúde	Não	Conexa Saúde
Helena Cramer Veiga Rey	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Iran Castro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Jamil Ribeiro Cade	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
José Airton de Arruda	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
José Albuquerque de Figueiredo Neto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Diretrizes

Juliano Lara Fernandes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Hypera Pharma, Grupo Biotoscana
Leandro Ioschpe Zimerman	Não	Não	Não	Pfizer	Bayer, Pfizer, Biotronik	Não	Não
Ludhmila Abrahão Hajjar	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luis Eduardo Paim Rohde	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcelo Souza Hadlich	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marco Antonio Praça Oliveira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Maria Beatriz Alkmim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Maria Cristina da Paixão	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Maurício Lopes Prudente	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Max Grinberg	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Miguel A. S. Aguiar Netto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Miguel Antonio Moretti	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Milena Soriano Marcolino	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Monica Amorim de Oliveira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Osvaldo Simonelli	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Paulo Ricardo Avancini Caramori	Não	Não	Medtronic	SciTech, Biotronik	Não	Não	Não
Pedro A. Lemos Neto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Priscila Raupp da Rosa	Não	Aruba/Kaspersky - indústria de segurança cibernética	Não	Não	Não	Não	Não
Renato Minelli Figueira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Roberto Caldeira Cury	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Roberto Vieira Botelho	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rodrigo Coelho de Almeida	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Sandra Regina Franco Lima	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Silvio Henrique Barberato	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Thiago Inocêncio Constancio	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Wladimir Fernandes de Rezende	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Sumário

Apresentação	1012
Introdução	1013
1. Fundamentos da Telemedicina: Conceitos, Aspectos Bioéticos, Legislação e Regulamentação, Aplicabilidade no Brasil, e Inteligência Artificial	1014
1.1. Fundamentos de Telemedicina	1014
1.2. Tipos de Intervenção em Telessaúde	1014
1.3. Bases Seguras para Transmissão de Dados	1014
1.4. Proteção e Confidencialidade de Dados	1015
1.5. Aspectos Bioéticos	1015
1.6. Legislação e Regulamentação no Brasil	1016
1.6.1. Marco Civil da Internet	1016
1.6.2. Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD)	1016
1.6.3. Regulamentação do Conselho Federal de Medicina sobre Telemedicina	1017
1.7. Aplicabilidade no Brasil	1017
1.7.1. Conceito de Território Urbano, Rural e Área Remota	1017
1.7.2. Demografia Médica	1019
1.7.3. A Estratégia E-saúde	1019
1.7.4. Infraestrutura de Telecomunicações e Dados	1019
1.8. Inteligência Artificial	1019
2. Usos e Aplicação da Telemedicina em Cardiologia	1023
2.1. Telemedicina no Brasil	1023
2.2. Na Atenção Primária	1023
2.2.1. Aplicações de Promoção e Prevenção à Saúde	1024
2.2.2. Sistemas de Suporte à Decisão	1024
2.2.3. Teleconsultorias	1024
2.2.4. Telerregulação	1025
2.2.5. Telediagnóstico	1025
2.2.6. Teleducação	1026
2.7. Na Atenção Especializada	1026
2.7.1. Insuficiência Cardíaca	1026
2.7.2. Na Hipertensão Arterial Sistêmica	1027
2.7.3. Serviços de Emergência	1028
2.7.4. Na Linha de Cuidado do Infarto Agudo do Miocárdio	1028
2.7.5. No Controle do Uso de Anticoagulante	1029
2.7.6. Reabilitação Cardíaca	1029
2.7.7. Monitoração Remota por Dispositivos Implantáveis	1030
2.7.8. Fibrilação Atrial	1030
2.7.9. Canolopatias	1031
2.7.10. Taquicardia e Fibrilação Ventricular	1031
2.7.11. Cardiopatia Congênita	1031
2.8. Teletomografia e Telerressonância Cardiovascular	1031
2.8.1. Padrão DICOM	1031
2.8.2. RMC, TCC e Telemedicina	1032
2.8.3. Conselho Federal de Medicina e Tele-TCC e Tele-RMC	1032
2.8.4. Transmissão dos Exames	1032
2.8.5. Softwares e Workstations para Pós-Processamento	1033
2.8.6. Banco de Dados, Comunicação e Arquivamento de Imagens	1033
2.8.7. Indicações Clínicas da RMC e TCC	1033
3. Telerrobótica Aplicada à Cardiologia	1034
3.1. Telecirurgia Robótica	1034
3.2. Angioplastia Robótica	1035
4. Telemedicina como Prestação de Serviços e na Saúde Suplementar	1035
4.1. Prestação de Serviços	1035
4.2. A Telemedicina na Saúde Suplementar	1036
5. Avaliação Econômica e Impacto Orçamentário da Incorporação da Telemedicina Aplicável à Cardiologia no Brasil	1037
5.1. Conceitos de Avaliação Econômica em Telemedicina	1037
5.2. Métodos Econômicos Aplicados	1038
5.3. Revisão da Literatura	1038
5.4. Avaliações Econômicas de Telemedicina no Brasil	1043
5.5. Serviço de Telemedicina e Monitoramento de Pacientes do InCor-FMUSP	1043
5.6. Sistema de Telediagnóstico e Teleconsultoria da Rede de Teleassistência de Minas Gerais (RTMG) do Hospital das Clínicas da UFMG	1044
5.7. Análise de Impacto Econômico do Serviço de Teleconsultoria do TelessaúdeRS	1045
6. Recomendações	1046
Referências	1048

Apresentação

Em boa hora, decidiu a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) fazer uma diretriz em telemedicina aplicada à cardiologia, também designada telecardiologia. A Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) definem Telemedicina como “a prestação de serviços de saúde remotos na promoção, prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação pelos profissionais de saúde que utilizam as tecnologias de informação e comunicação, que lhes permitem trocar dados, com o objetivo de facilitar o acesso e a oportunidade na prestação de serviços à população que tem limitações de fornecimento, e acesso a serviços, ou ambos, em sua área geográfica”. Tal definição, aparentemente simples e altruísta à partida, traz consigo um conjunto vasto de potenciais implicações aos mais diversos níveis, desde o ponto de vista ético, mas também com potencial impacto na prática clínica e nos seus resultados. Daí a importância de a comunidade médica, através das sociedades científicas, organizar diretrizes que ajudem todos os intervenientes no processo a terem uma referência, que deverá ser alicerçada na opinião de peritos, tanto quanto possível, baseada na evidência científica ao momento, bem como no respeito pelos valores da ética e deontologia médicas.

Considerando que as doenças cardiovasculares constituem atualmente, em pleno século 21, a maior causa de mortalidade e morbidade em nível global, incluindo o Brasil, a possibilidade de utilizar instrumentos que permitam uma atuação mais eficaz na sua prevenção, diagnóstico, tratamento e acompanhamento abre perspectivas muito relevantes, com o intuito de prestar melhores cuidados às populações e comunidades que servimos. Ao mesmo tempo, não podem nunca ser negligenciados os aspectos e consequências de natureza bioética que, por si só, podem (e devem) pôr em causa programas que, travestidos de uma índole médica, não cumprem esses requisitos éticos básicos. É, pois, fundamental a existência de modelos de funcionamento que sejam regulados e balizados em diretrizes organizadas por quem tem, no terreno, a autoridade científica-médica para encontrar esses equilíbrios.

A introdução e implementação de novas tecnologias digitais tem permitido o desenvolvimento de novas metodologias, muitas delas ainda em fase de experimentação, com o intuito de melhorar a capacidade de intervenção no paciente individual, de forma a permitir uma atuação mais personalizada. Estamos a viver aquilo que Eric Topol¹ no seu muito recente livro, “*Deep Medicine: How Artificial Intelligence can Make Healthcare Human Again*”, apelidada de Quarta Era ou Revolução Industrial, onde se inclui a inteligência artificial (IA), robótica e *big data*, a qual terá um impacto maior na forma como vivemos e até na forma como nos vemos como humanos. Se tal é, à primeira vista, algo de muito positivo, também é verdade que não é algo isento de riscos, nomeadamente na forma como abordamos ou passaremos a abordar o indivíduo doente. Importa, pois, não esquecer o princípio hipocrático de que “é mais importante saber que tipo de pessoa tem a doença do que saber que tipo de doença a pessoa tem”. De fato, todos queremos, quando doentes, ter o nosso médico a cuidar de nós, a dar-nos aquela palavra de conforto e confiança, e não propriamente um computador.

Temos, pois, de ser inteligentes ao pensar em como podemos utilizar em benefício do ser humano toda essa panóplia de elementos que hoje nos abrem fronteiras insondáveis há poucos anos. A telemedicina ou telecardiologia pode, de fato, desempenhar um papel muito importante, nomeadamente em certas circunstâncias em que pode ser o único recurso disponível. Mas é fundamental que a sua utilização seja devidamente balizada a fim de impedir abusos e uso indevido. É neste sentido que o presente documento e a diretriz aqui contida foram desenhados. Trata-se de um documento muito completo, em que se faz uma revisão detalhada da regulação da telemedicina no Brasil, se define o que é área geograficamente remota, bem como se descrevem os seus fundamentos e as bases seguras para a sua transmissão.

O documento contém, ainda, informação muito atualizada sobre as evidências atuais e as aplicações da chamada teleconsultoria, bem como do telediagnóstico e telemonitoramento, fazendo uma reflexão sobre como a telemedicina pode prestar serviços médicos baseados na tecnologia, tendo aqui a IA um grande papel. Completam o documento uma avaliação econômica e o impacto orçamentário da incorporação da telemedicina na cardiologia no Brasil e da telemedicina na saúde suplementar, e um dos capítulos mais importantes, sobre aspectos éticos e legais. Finalmente, um conjunto de recomendações que se pretendem práticas e adaptáveis à realidade brasileira.

Assim, temos como resultado uma diretriz perfeitamente alinhada com as orientações da OMS no que se refere ao princípio de que a implementação da telemedicina deve ser um processo devidamente planeado e que preveja um conjunto de situações que incluem: viabilidade da cobertura da rede para acesso da tecnologia a lugares remotos, a construção da base legal e jurídica para sua efetivação, o impacto orçamentário e a avaliação de custo-efetividade de execução de cada etapa do projeto, e a elaboração de indicadores do *continuum* clínico da aplicabilidade para segurança dos usuários. É neste sentido que, como Presidente Eleito da *World Heart Federation*, vejo este documento como algo exemplar, quer na forma como foi planeado e efetivado, quer nos seus conteúdos, refletindo o que é a evidência atual e a perspectiva dos principais atores científicos nesta área. Como tal, penso que será, desde já, um documento histórico, um *milestone* na introdução responsável da telemedicina-telecardiologia na prática clínica, neste caso aplicada ao Brasil, mas que pode servir de exemplo para outras latitudes, globalmente, contribuindo para a redução do peso das doenças cardiovasculares no mundo em que vivemos.

Lisboa, junho de 2019.

Prof. Fausto J. Pinto, FESC, FACC

Presidente-Eleito, World Heart Federation (WHF)
Ex-Presidente, European Society of Cardiology (ESC)
Universidade de Lisboa, Portugal

Introdução

Há mais de 26 anos, a SBC, com a publicação do Consenso sobre Cardiopatia Grave 1993,² edita regularmente diretrizes sobre os mais diversos temas da especialidade que norteiam a prática da cardiologia no Brasil. Em 1999, o Conselho Federal de Medicina (CFM),³ em conjunto com a Associação Médica Brasileira (AMB), com o objetivo de auxiliar na decisão médica e, consequentemente, otimizar o cuidado aos pacientes, desencadearam um processo junto às Sociedades de Especialidade para a elaboração de Diretrizes Médicas baseadas nas evidências científicas disponíveis na atualidade. Portanto, o compromisso da SBC antecede a iniciativa da própria AMB, constituindo um dos objetivos societários, inclusive expresso em seu estatuto social.

O CFM, por intermédio da Resolução CFM nº 1.642/2002,⁴ à guisa de preservar a autonomia dos médicos, definiu que as empresas de seguro-saúde, de Medicina de grupo, cooperativas de trabalho médico, empresas de autogestão ou outras que atuem sob a forma de prestação direta ou intermediação dos serviços médico-hospitalares devem, em seu relacionamento com médicos e usuários, adotar diretrizes ou protocolos médicos somente quando estes forem elaborados pelas sociedades brasileiras de especialidades, em conjunto com a AMB. Nesse contexto,⁵ em 2018, iniciaram-se as discussões sobre a atualização da regulamentação da Telemedicina pelo CFM.

A Telemedicina pode ser contextualizada como o emprego de tecnologias de informação e comunicação (TIC) na saúde com o objetivo de ofertar serviços relacionados com a saúde em sua concepção ampla, desde a atenção primária às cirurgias robóticas, passando pela educação, através da ampliação da atenção da cobertura, em áreas remotas de um país continental.

A OPAS e a OMS definiram a Telemedicina como “a prestação de serviços de saúde remotos nos componentes de promoção, prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação, pelos profissionais de saúde que utilizam as tecnologias de informação e comunicação, que lhes permitem trocar dados com o objetivo de facilitar o acesso e a oportunidade na prestação de serviços à população que tem limitações de fornecimento e acesso a serviços, ou ambos, em sua área geográfica”. A OPAS estimou que um terço da população das américas não tem acesso a cuidados de saúde e que seriam necessários 800 mil profissionais de saúde adicionais para atender às necessidades dos sistemas de saúde na região.⁶ A Telemedicina, se aplicada em seu contexto amplo, poderia permitir o acesso e reduzir a iniquidade para essas populações, ofertando serviços de qualidade com suposto custo-efetividade, especialmente pelo aumento da prevalência e da mortalidade das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) nos países de baixa e média renda, dentre os quais o Brasil está situado. Acrescenta-se ainda, nesse contexto, o envelhecimento e adocimento da população brasileira, o que transforma a Telemedicina em uma ferramenta importante que permitiria o enfrentamento dos desafios contemporâneos dos sistemas de saúde universais.⁷

Para além das grandes possibilidades e aplicações da telemedicina, é necessário que avaliações rigorosas de projetos de telemedicina sejam realizadas não só porque todos os sistemas de saúde enfrentam desafios de sustentabilidade financeira que não se restringem somente aos investimentos nas intervenções de saúde, mas também pela pouca evidência clínica disponível, especialmente nos ditames atuais da medicina baseada em valor.

Esse tema se reveste de grande importância sendo motivo de várias publicações da OMS. Como exemplo, o [Digital Health Atlas](#),⁸ um repositório global virtual para apoiar os governos no monitoramento e coordenação de investimentos digitais, o “BeHe@lthy, BeMobile” (BHEM)⁹, para prevenção e controle das DCNT, o [mHealth Assessment and Planning for Scale \(MAPS\)](#), manual para Monitoramento e Avaliação da Saúde Digital¹⁰ cujo objetivo é fortalecer a pesquisa e implementação da saúde digital, entre outros. Esses documentos culminaram na publicação, em 17 de abril de 2019, da primeira diretriz sobre intervenções de saúde digital da OMS.¹¹

Esta diretriz de Telemedicina aplicável à cardiologia tem como principal objetivo, além de atualizar a diretriz publicada sobre o tema em 2015, responder às seguintes questões: Existe suporte legal e ético para o emprego da Telemedicina no Brasil? Existem condições técnicas para o emprego da Telemedicina no País? Qual a prioridade para sua incorporação no sistema de saúde? Para quais modalidades de emprego há evidência científica de qualidade para suportar sua prática? Nas modalidades onde existem evidências mais robustas para sustentar à prática, o custo-efetividade justifica seu emprego? Qual seria o impacto orçamentário? A rede assistencial no Brasil tem capacidade de prover o atendimento de forma integral?

Essa diretriz, em consonância com as orientações da OMS,¹¹ preconiza que a implementação da Telemedicina deve ser um processo planejado que preveja: a viabilidade da cobertura da rede para acesso a lugares remotos, a construção do arcabouço legal e jurídico para sua efetivação, o impacto orçamentário e a avaliação de custo-efetividade de execução de cada etapa do projeto, além da elaboração de indicadores do *continuum* clínico da aplicabilidade para segurança dos usuários. A Telemedicina pode representar uma ferramenta potencial para melhorar a prestação de serviços de saúde, embora não seja isenta de riscos e desafios para sua execução e avaliação do impacto real de seus benefícios.

Desse modo, os autores apresentam uma súmula das recomendações no capítulo final, que foram baseadas nas evidências atuais, procurando nortear as discussões que certamente irão permear a democratização dos serviços de saúde integrais, especialmente das ações de Telemedicina como ferramenta para ampliar a universalidade e integralidade do Sistema Único de Saúde (SUS), recomendações também extensivas à saúde suplementar.

Brasil, junho de 2019.

Dr. Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga, FESC, TEC-SBC

Presidente-Eleito da Sociedade Brasileira de Cardiologia
Diretor do Departamento de Cardiologia Intervencionista
do Hospital Alberto Urquiza Wanderley, João Pessoa, PB, Brasil
Membro Titular da Academia de Medicina do Estado da Paraíba

Dra. Gláucia Maria Moraes de Oliveira, FACC, FESC, TEC-SBC

Professora Associada de Cardiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação de Cardiologia da UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil
Presidente da Federação das Sociedades de Cardiologia de Língua Portuguesa (2015-2016)

Diretrizes

1. Fundamentos da Telemedicina: Conceitos, Aspectos Bioéticos, Legislação e Regulamentação, Aplicabilidade no Brasil, e Inteligência Artificial

1.1. Fundamentos de Telemedicina

Em maio de 2005, ministros de Saúde dos 192 países-membros da OMS aprovaram a resolução sobre Cibersaúde¹², na qual, pela primeira vez, reconhecia-se a importância do emprego das tecnologias da informação e comunicação (TIC) na saúde, a saúde digital ou e-Saúde “reforça os direitos humanos fundamentais, aumentando e melhorando a equidade, a solidariedade, a qualidade de vida e qualidade de atendimento”.

O Ministério da Saúde define os seguintes campos de atuação da telessaúde:

Inovação em saúde digital e telessaúde

A Inovação em Saúde Digital é transversal às iniciativas de Telessaúde e busca, nas TIC, explorar novas ideias para a resolução de problemas crônicos, de difícil solução pelos métodos usuais e devem partir de necessidades em saúde da população.

Teleconsultoria

Consultoria registrada e realizada entre os trabalhadores, profissionais e gestores da área de saúde por meio de instrumentos de telecomunicação bidirecional com o fim de esclarecer dúvidas sobre os procedimentos clínicos, ações de saúde e questões relativas ao processo de trabalho em saúde, podendo ser em tempo real ou por meio de mensagens offline.

Telediagnóstico

Consiste em serviço autônomo que utiliza as TIC para a realização de serviços de Apoio ao Diagnóstico, como a avaliação de exames a distância, facilitando o acesso a serviços especializados. Busca reduzir o tempo de diagnóstico possibilitando tratamento para complicações previsíveis por meio do diagnóstico precoce.

Telemonitoramento

Monitoramento a distância de parâmetros de saúde e/ou doença de pacientes por meio das TIC. O monitoramento pode incluir a coleta de dados clínicos, a transmissão, o processamento e o manejo por um profissional de saúde utilizando sistema eletrônico.

Telerregulação

Conjunto de ações em sistemas de regulação com intuito de equacionar respostas adequadas às demandas existentes, promovendo acesso e equidade aos serviços, possibilitando o acesso à saúde. Inclui também a avaliação e o planejamento de ações, fornecendo à gestão uma inteligência reguladora operacional. A telerregulação visa fortalecer o atendimento na

Atenção Primária em Saúde, permitindo qualificar e reduzir as filas de espera no atendimento especializado.

Teleducação

Disponibilização de objetos de aprendizagem interativos sobre temas relacionados à saúde, ministrados a distância por meio de TIC, com foco na aprendizagem no trabalho, que, por sua vez, ocorre transversalmente em seus campos de atuação.

1.2. Tipos de Intervenção em Telessaúde

Videoconferência síncrona: modalidade de interação por conferência ao vivo entre o atendimento primário e serviços médicos especializados a distância.

Videoconferência assíncrona (*Store and forward*): utiliza o sistema de armazenamento e envio de imagens diagnósticas, sinais vitais e/ou vídeo clipes em conjunto com os dados do paciente para uma revisão posterior por especialista. Fornece suporte ao sistema de atendimento primário no diagnóstico e tratamento.

Monitoramento remoto: utiliza equipamentos para coletar dados do paciente remotamente e enviar ao hospital ou centro de monitoramento para interpretação. Esses dispositivos (*weareables*) monitoram desde um sinal vital específico (frequência cardíaca, pressão arterial – PA e aferição dos níveis glicêmicos) até uma variedade de indicadores para o paciente a distância.

Mobile health (mHealth): definida como prática médica e de saúde pública apoiada por dispositivos móveis, como telefones celulares, dispositivos de monitoramento, assistentes digitais pessoais (PDA) e outros dispositivos sem fio.¹⁴

Entre os objetivos da Telemedicina que podemos listar:

- Assistência remota: teleconsultoria, telediagnóstico ou telemonitoramento para diagnóstico, acompanhamento e/ou tratamento a distância do paciente;
- Gestão administrativa dos cuidados aos pacientes: solicitações de exames, prescrição médica e aspectos relativos ao reembolso pela prestação de serviços;
- Qualificação de recursos humanos a distância para facilitar programas de educação continuada;
- Pesquisa clínica colaborativa em rede: utilizar as TIC para compartilhar e difundir boas práticas e gerar conhecimento.

1.3. Bases Seguras para Transmissão de Dados

A segurança da informação é fundamental para a transmissão de dados, e dois efeitos imediatos devem ser considerados: a) compreensão da criticidade da guarda e uso da informação; b) possíveis implicações decorrentes da violação dos padrões de segurança e conformidade para indivíduos e organizações.

A legislação europeia (GDPR) e a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD) brasileira impõem pesadas multas e sanções em caso de acesso indevido às informações sob sua guarda.

Nas seções seguintes, elencamos os requisitos principais para o estabelecimento de políticas adequadas de segurança.¹⁵

1.4. Proteção e Confidencialidade de Dados

Para proteção adequada das informações, é necessário garantir a segurança dos sistemas, reduzindo eventuais vulnerabilidades, para evitar o acesso indevido e a quebra de confidencialidade. Deve haver determinação clara das autorizações e níveis hierárquicos para o acesso às informações.¹⁶

A política de acesso e confidencialidade da informação deve constar de documento assinado pelos usuários, definindo-se: a) escopo dos dados que podem ser acessados; b) implicações legais e sanções que serão eventualmente aplicáveis aos usuários em caso de violação das normas acordadas.

O uso indevido das instalações tecnológicas está inversamente relacionado à segurança dos ambientes sob a responsabilidade das equipes de TIC. Devem ser adotadas políticas rígidas acerca do acesso às instalações físicas, às redes de dados, aos sistemas operacionais, às bases de dados e suas aplicações. Um quadro valioso para a compreensão do controle desses ambientes pode ser encontrado no documento “Access Control Example Policy” (Health and Social Care Information Centre, 2017).¹⁶

O padrão recomendado para transmissão de dados no Brasil segue o conjunto de normas da Lei de Portabilidade e Responsabilidade de Seguro Saúde (*Health Insurance Portability and Accountability Act, HIPAA*).¹⁷ Esse conjunto normativo se mostrou robusto o suficiente para garantir a segurança dos dados transportados, e sua utilização como um balizador de práticas para o transporte de dados é recomendável. A Resolução 2.227/2018⁵ do CFM, embora revogada, preconizava o padrão que atenderia requisitos desejáveis: “Deve ser utilizado um Sistema de Registro Eletrônico/Digital de informação, proprietário ou de código aberto, que capture, armazene, apresente, transmita ou imprima informação digital e identificada em saúde, e que atenda integralmente aos requisitos do Nível de Garantia de Segurança 2 (NGS2) e o padrão ICP-Brasil.”

Segundo essas normas, há a necessidade de que os dados armazenados (“at rest”) (“in transit”) estejam criptografados para a transmissão. Uma das práticas essenciais para a segurança dos dados é a manutenção em ambientes distintos das ferramentas necessárias para criptografar e descriptografar informações em ambientes diferentes dos locais de armazenamento originais.¹⁸⁻²⁰

As normas HIPAA para a criptografia e transporte de dados, além de garantirem a segurança das informações, possuem farta documentação disponível, facilitando o trabalho das equipes de desenvolvimento, porém os dados públicos nacionais não podem ser depositados em nuvens hospedadas fora do país.²¹⁻²²

1.5. Aspectos Bioéticos

As iniciativas de ofertar assistência médica a distância, por meio de Telemedicina, remontam o século 19. A cardiologia é pioneira, visto que, em 1906, Einthoven descreveu a transmissão transtelefônica do eletrocardiograma do hospital acadêmico até o laboratório de fisiologia na Universidade de Leiden, alguns quilômetros de distância.²³ O grande impulso no desenvolvimento da telemetria foi dado pela Agência Espacial Americana (NASA), para monitoramento de seus astronautas.^{24,25}

No entanto, a incorporação da Telemedicina, na concepção atual, representa uma contemporaneidade.²⁴⁻²⁹ Articula-se à tradicional noção que a preservação do valor social da Medicina está na dependência de um fluir de conteúdo. Qualquer modalidade de telecomunicação carrega potencialidades construtivas e destrutivas, e elas despertam contradições em relação aos valores e regras do código moral da prática médica à beira do leito. Ambivalências são bem-vindas na Medicina, que, segundo Osler (1849-1919), é a ciência da incerteza e a arte da probabilidade.²⁸ A Telemedicina não está imune aos movimentos pendulares da pluralidade de métodos na atenção às necessidades de saúde.

À beira do leito, convive-se com dilemas próprios da diversidade da condição humana.³⁰ Médicos e pacientes enfrentam desafios externos e/ou internos que não permitem única solução. Qualquer opção cogitada precisa ser judiciosamente exposta, esclarecida e ajustada a fim de ganhar validade, quer para o contexto coletivo conceitual, quer para o individual da circunstância clínica.

A tecnologia aplicada adquiriu um sentido de real progresso para a Medicina.³¹ O destaque contemporâneo das tecnologias de informação e comunicação na área da saúde exige observatórios críticos da sociedade. A Bioética tem as competências necessárias para avaliar efeitos da Telemedicina sobre a integração entre ciências da saúde, profissional da saúde, paciente/familiar, instituição de saúde e sistema de saúde.

O benefício da Telemedicina deve ser considerado mais na função de complementação não presencial do cuidado habitual do que uma substituição do cuidado presencial. Deve ser praticada com segurança e por período pertinente à circunstância clínica (prazos de validade proporcionais aos legítimos interesses envolvidos).^{32,33}

Aspecto ético adicional é que certas perspectivas inevitáveis de abuso de uma técnica não devem prejudicar o uso benéfico. Por isso, qualquer consideração de ordem ética e legal a respeito da ainda jovem Telemedicina, especialmente para aplicação a um Brasil continental, pluriétnico e multicultural não pode deixar de reconhecer que é difícil para o profissional da saúde definir com abrangência e profundidade o conjunto de suas responsabilidades. Isso tendo em vista que o alcance da Telemedicina mobiliza uma gama A-Z de exigências, decisões e providências que se entrelaçam acerca de:

- a. envolvimento com fundamentos da ética vigente, a prudência e o zelo em relação a temas complexos, como assistência ao idoso, comodidade ao vulnerável, redução de hospitalizações e presteza de orientação;
- b. imparcialidade de juízos sobre a cobertura das reais necessidades do paciente e contenção para acenos de ganhos secundários e conflitos de interesse, passando pelo potencial de (mau) uso político e do poder;
- c. sentido de beneficência;
- d. evitação da maleficência;
- e. compromisso com a segurança biológica do paciente;
- f. respeito à equidade;
- g. definição sobre a função de complementaridade do presencial ou de seu substituto;

Diretrizes

- h. conscientização sobre consequências do não presencial sobre o raciocínio clínico;
- i. clareza sobre a gama de variações de uso;
- j. treinamento sobre papéis, responsabilidades e habilidades no manejo da aparelhagem em reentrantes aperfeiçoamentos;
- k. desenvolvimento de conexões amigáveis com o prontuário do paciente;
- l. respeito ao direito à autonomia pelo paciente expresso por meio do consentimento livre, esclarecido, renovável e revogável;
- m. apreço imperioso pelos valores humanos;
- n. apreciação crítica sobre custo-efetividade;
- o. apreciação sobre o valor da precedência da conexão *on-line* por uma relação face a face em algum momento imediato ou remoto;
- p. clima de confiança apesar da distância;
- q. alertas conceituais e provocados por acontecimentos sobre limitações do não presencial;
- r. avaliação individual do nível de competência do momento para o cuidado requerido;
- s. avaliação do grau de completude das informações devidas;
- t. preocupação com a continuidade do cuidado prestado;
- u. promoção da aderência à conduta recomendada;
- v. respeito ao sigilo profissional;
- w. “ajustes de passaporte” sobre a limitação geográfica estadual da inscrição do médico no conselho de Medicina;
- x. continuidade de pesquisas em busca de evidências confiáveis sobre vantagens e desvantagens;
- y. interface com o consumerismo no cuidado com a saúde, incluindo expectativas devidas e indevidas quanto a possibilidades de haver atendimento imediato;
- z. valorização da contribuição da Bioética para a harmonização entre o clássico, a inovação e a novidade.

Portanto, diante das bases ético-normativas existentes, da legislação em vigor e dos princípios bioéticos que norteiam a relação entre o médico e o paciente, podemos estabelecer as seguintes diretrizes para o uso da Telemedicina em cardiologia:

1. O médico cardiologista deve ter a cautela de, previamente à utilização da Telemedicina aplicada à cardiologia ou, simplesmente, telecardiologia, manter uma relação profícua com seu paciente, pautada pelas bases estabelecidas no Código de Ética Médica.
2. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é o documento que obtém, do paciente, a autorização para a utilização da telecardiologia quando se vislumbra a alternativa de teleconsultoria direta.
3. Procedimentos de monitoramento de sinais vitais a distância deve ser previamente consentidos pelo paciente, com a devida orientação e treinamento quanto à sua utilização.
4. As empresas médicas que prestarem serviço na área de telecardiologia deverão possuir inscrição junto ao Conselho Regional de Medicina (CRM), com um responsável técnico,

médico cardiologista, que será o responsável ético pela fiscalização dos procedimentos realizados, em especial quanto às ferramentas tecnológicas disponibilizadas ao quadro de profissionais.

5. O respeito à autonomia de vontade do paciente e à proteção da sua intimidade no que se relaciona com os dados de saúde são a base da Telemedicina aplicada à cardiologia.

1.6. Legislação e Regulamentação no Brasil

O Marco Civil da Internet (Lei Federal nº12.965, de 23 de abril de 2014)³⁴ e a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD) (Lei Federal nº13.709, de 14 de agosto de 2018)³⁵ são os principais instrumentos normativos, com repercussão direta sobre a Telemedicina no Brasil, ainda que não sejam específicos. As principais autoridades regulatórias são: Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), e o CFM.

1.6.1. Marco Civil da Internet

O Marco Civil da Internet (Decreto 8.771 de 11/05/2016)³⁴ estabelece princípios, garantias, direitos e deveres dos usuários da rede mundial de computadores no Brasil.

O Marco Civil da Internet reconheceu as relações jurídicas no mundo virtual e seus efeitos no ordenamento brasileiro. Além do estabelecimento da neutralidade da rede, destacou-se igualmente na salvaguarda da liberdade de expressão e da proteção à privacidade. Não contemplou, entretanto, importantes aspectos relativos aos dados pessoais, ensejando o advento da LGPD.³⁴

1.6.2. Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD)

A Lei Federal 13.709³⁵ de 14 de agosto de 2018 (LGPD), dispõe sobre o tratamento de dados pessoais, inclusive nos meios digitais, por pessoa natural ou pessoa jurídica de direito público ou privado, com o objetivo de proteger os direitos fundamentais de liberdade e de privacidade e o livre desenvolvimento da personalidade da pessoa natural.

Importante contribuição da LGPD³⁵ é a clara enunciação do conceito de dados:

- I. Dado pessoal – informação relacionada a pessoa natural identificada ou identificável;
- II. Dado anonimizado – dado relativo a titular que não possa ser identificado, considerando a utilização de meios técnicos razoáveis e disponíveis na ocasião de seu tratamento;
- III. Dado pessoal sensível – origem racial ou étnica; convicção religiosa; opinião política; filiação a sindicato ou a organização de caráter religioso, filosófico ou político; dado referente à saúde ou à vida sexual; e dado genético ou biométrico, quando vinculado a uma pessoa natural.

A legislação define que o acesso à internet é essencial ao exercício da cidadania, e que devem ser assegurada aos usuários a inviolabilidade da intimidade, da vida privada e das comunicações ali realizadas.

As medidas e os procedimentos de segurança e de sigilo devem ser informados pelo responsável pela provisão de serviços de forma clara e atender a padrões definidos em

regulamento, respeitado seu direito de confidencialidade quanto a segredos empresariais.

Em relação à Telemedicina, a necessidade de tratamento de grandes volumes de dados sensíveis (dados cadastrais de pacientes, queixas de saúde, antecedentes, histórico de doenças, solicitações e resultados de exames, hipóteses diagnósticas, plano terapêutico, evolução clínica e pareceres, dentre outros) torna a LGPD objeto de denotado interesse.

O Ministério da Saúde instituiu em 2007 o Programa Nacional de Telessaúde, expandindo-se com o objetivo de aperfeiçoar a qualidade do atendimento da Atenção Primária do SUS por meio do suporte à Estratégia de Saúde da Família. Na Portaria 2.546 de outubro de 2011, o programa foi ampliado e redefinido, passando a ser denominado Programa Nacional Telessaúde Brasil Rede, o qual disciplina os serviços de Teleconsultoria síncrona ou assíncrona; Telediagnóstico; Segunda Opinião Formativa e Tele-educação em Saúde.³⁶

1.6.3. Regulamentação do Conselho Federal de Medicina sobre Telemedicina

Conforme a Resolução 1.643/2002³⁷ do CFM, a Telemedicina é o exercício da Medicina mediante o emprego de metodologias interativas de comunicação audiovisual e de dados, com o objetivo de assistência, educação e pesquisa em saúde. Além destes, cumpre destacar os seguintes aspectos relevantes:

- Os serviços prestados deverão contar com infraestrutura tecnológica apropriada, assim como acatar as normas técnicas do CFM pertinentes a guarda, manuseio, transmissão de dados, confidencialidade, privacidade e garantia do sigilo profissional.
- A responsabilidade profissional do atendimento cabe ao médico assistente do paciente. Os demais envolvidos responderão solidariamente na proporção em que contribuírem por eventual dano ao mesmo.
- As pessoas jurídicas que prestarem serviços de Telemedicina deverão inscrever-se no Cadastro de Pessoa Jurídica do Conselho Regional de Medicina do Estado onde residem, com a respectiva responsabilidade técnica de um médico regularmente inscrito no Conselho e a apresentação da relação dos médicos que compõem seus quadros funcionais.

Desde então, inovações tecnológicas e a democratização do acesso à rede mundial de computadores permitiu diversas inovações as quais ainda carecem de regulamentação adequada, tais como:

- novos meios de relacionamento médico-paciente;
- existência de agentes e provedores de dados e serviços;
- discussão de novo formato para o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), sob rígidas normas de segurança capazes de garantir a confidencialidade e integridade das informações.

Nesse cenário, surgiu a necessidade de atualizar a regulamentação da prática da Telemedicina no Brasil. O CFM, nesse sentido, editou a Resolução 2.227/2018, posteriormente revogada. No entanto, urge uma atualização dessa Resolução, com a finalidade de oferecer segurança jurídica dentro de

uma perspectiva, em que a Telemedicina se apresenta como vetor de transformação da saúde.³⁸

Nessa diretriz, adotaremos a denominação dos serviços ofertados no âmbito da Telemedicina conforme a portaria 2.546 do Ministério da Saúde, de outubro de 2011, e regulação do CFM em vigor.

1.7. Aplicabilidade no Brasil

A Telemedicina em um país continental como o Brasil representa uma perspectiva de assegurar a consecução de políticas públicas concebidas à época da concepção do SUS, as quais não foram plenamente satisfeitas em virtude da existência de áreas desassistidas ou remotas com exiguidade de profissionais de saúde, entre outras razões. Assim, torna-se imperativa a existência de condições de infraestrutura capazes de fazer chegar na ponta os recursos disponíveis para emprego de TIC voltadas à saúde. Discutir conceitos de áreas remotas e conhecer a demografia médica interessa para compreender a aplicabilidade da Telemedicina no Brasil.

1.7.1. Conceito de Território Urbano, Rural e Área Remota

A definição de território ultrapassa o limite do espaço físico, pois geralmente mantém forte relação com o contexto sociocultural em que se insere. A divisão entre o espaço urbano e rural não ocorre de forma abrupta, apresentando limites flexíveis e com características similares.³⁹ É evidente que, em muitas regiões, a ocupação territorial é desigual, assim como o acesso aos bens e serviços ofertados nas diferentes formas de assentamentos humanos. Em geral, os meios de transporte e a acessibilidade às áreas urbanas e rurais são distintos de uma localidade para outra, retornando assim a importância da classificação entre urbano e rural.⁴⁰

A Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) classifica os espaços de acordo com densidade populacional, proporção de população vivendo em grandes centros e acessibilidade, sendo esta última definida pelo tempo de deslocamento entre os centros urbanos e as áreas rurais. Assim, a OCDE classifica uma área rural em remota quando 50% da população local necessita de pelo menos 45 a 60 minutos de viagem em veículo automotor para atingir um centro populacional com pelo menos 50 mil habitantes.⁴¹

No Brasil, a classificação dos espaços ocupados, rural ou urbano, foi estabelecida em 1938 por força do Decreto n. 311/1938. O Manual da Base Territorial do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁴², de 2014 considera o acesso por malha rodoviária ou hidroviária nacional das áreas rurais aos centros urbanos, o que permite sua classificação quanto ao seu grau de proximidade e acesso aos grandes centros urbanos, criando uma noção de isolamento. A partir do Mapa de Logística de Transporte de 2014, os municípios foram classificados em adjacente e remotos, respectivamente, se o tempo de deslocamento da sede do município a um centro de influência fosse maior ou menor que a média nacional.

A tabela 1.1 apresenta a distribuição dos municípios no território nacional a partir da classificação de isolamento do IBGE.⁴³

Diretrizes

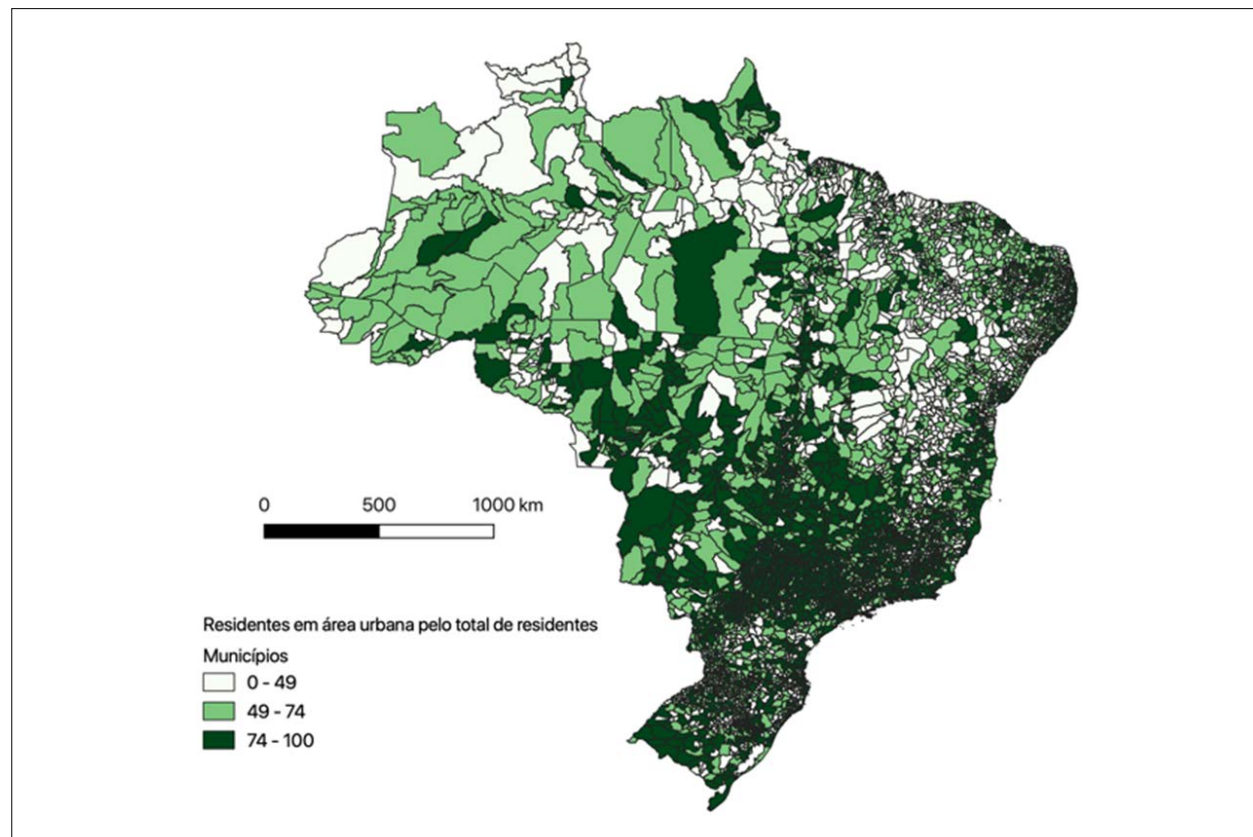
Tabela 1.1 – Classificação de isolamento dos municípios brasileiros, por regiões e população⁴³

Classificação de isolamento (IBGE)		Brasil	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-oeste
Adjacente	Número de municípios	5.126	277	1.683	1.637	1.180	349
	% de municípios em relação à grande região	92,11	61,69	93,81	98,14	99,33	74,89
	População total (Censo 2010)	183.820.219	12.610.201	51.780.322	79.982.805	27.099.304	12.347.587
	% da população	96,37	79,49	97,56	99,53	98,95	87,83
Remoto	Número de municípios	439	172	111	31	8	117
	% de municípios em relação à grande região	7,89	38,31	6,19	1,86	0,67	25,11
	População total (Censo 2010)	6.927.512	3.254.253	1.293.560	381.605	287.587	1.710.507
	% da população	3,63	20,51	2,44	0,47	1,05	12,17

Fonte: IBGE. Classificação e Caracterização dos Espaços Rurais e Urbanos do Brasil.⁴³

Mais de 65% dos municípios considerados remotos estão nas regiões Norte e Centro-oeste do país. Essas duas regiões concentram 5 milhões de habitantes, ou 72% dos residentes em municípios remotos do país (quase 7 milhões de pessoas vivem em áreas consideradas remotas pelo IBGE).

Nas mesmas regiões Norte e Centro-oeste, a população em municípios remotos representa 20% e 12% da população, respectivamente. A figura 1.1 apresenta a proporção da população urbana nos municípios brasileiros.


Figura 1.1 – Proporção da população urbana nos municípios brasileiros, Censo de 2010.⁴⁴

Fonte: IBGE – Censo 2010.⁴⁴

1.7.2. Demografia Médica

A razão de médicos por habitante no Brasil é significativamente mais baixa (2,1 médicos por mil habitantes) que a média dos países da OCDE (3,4 médicos por mil habitantes). Além da escassez absoluta de profissionais, o país também tem escassez relativa devido às grandes desigualdades regionais na distribuição da força de trabalho médico existente. Estudos recentes apontam para a grande concentração de profissionais de Medicina nas regiões Sul e Sudeste, com a proporção de especialistas seguindo essa tendência.⁴⁵ A tabela 1.2 mostra a distribuição de médicos por região do país, desagregados segundo sua especialização em generalistas, com alguma especialidade (especialistas) e a proporção médico por mil habitantes, e a distribuição dos cardiologistas por regiões e por habitante.

Nas regiões Norte e Nordeste, observa-se que em algumas unidades da federação, a razão médico/habitante é inferior a 1,00, como nos casos do Pará e Maranhão com 0,97 e 0,87, respectivamente. O recente relatório Demografia Médica no Brasil (2018) apontou, ainda, importante desigualdade na oferta de médicos entre municípios predominantemente urbanos e rurais, com elevada concentração da força de trabalho médica nos grandes centros urbanos.⁴⁵

Os dados do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), disponibilizado pelo Ministério da Saúde,⁴⁶ mostra a mesma tendência de concentração de médicos nas regiões Sul e Sudeste, no mês de fevereiro de 2019, como pode ser visto na figura 1.2.⁴⁶

1.7.3. A Estratégia E-saúde

A União Internacional das Telecomunicações (UIT),⁴⁷ órgão ligado à Organização das Nações Unidas (ONU), vem trabalhando em colaboração com a OMS, para criação de um ambiente global para a implementação da estratégia e-saúde, especialmente em Telemedicina.^{47,48}

A estratégia e-saúde é particularmente importante para o controle de agravos crônicos não transmissíveis, como hipertensão arterial, diabetes, cardiopatias e doenças ligadas ao envelhecimento. Nos últimos anos, tem-se observado grande avanço na aplicação de e-saúde e Telemedicina,⁴⁹ porém um estudo de revisão sistemática recente, sobre relação do custo-efetividade da aplicação de e-saúde, não encontrou muitos estudos que possibilitassem analisar o impacto da

estratégia sobre os sistemas de saúde ou aspectos sociais, apesar de a maioria dos estudos demonstrarem eficácia e custo-efetividade.⁴⁹

1.7.4. Infraestrutura de Telecomunicações e Dados

Estima-se que até 95% da população mundial tenha acesso à telefonia móvel, sendo que no Brasil esses números podem passar de 98% de cobertura. A evolução do acesso aos serviços de telefonia móvel no Brasil é marcante e observa-se aumento na utilização equipamentos de telefonia móvel celular por habitante de 2009 a 2019,^{50,51} seguido por uma tendência de queda na utilização de telefones móveis a partir de então (Figura 1.3). Na figura 1.4, podemos observar a distribuição de celulares/100 habitantes e a relação entre os cardiologistas e celulares por 1000 habitantes no Brasil no ano de 2018.

Em relação à cobertura de fibra ótica, também existe uma maior concentração nas regiões Sul e Sudeste do Brasil. A figura 1.5 demonstra a distribuição de *backhaul* em fibra ótica nos municípios brasileiros. *Backhaul* é a porção de uma rede hierárquica, como a de comunicação por telefonia móvel celular, responsável pela conexão da rede principal e as sub-redes. Nota-se, pelo mapa da figura 1.5, que há menor concentração de redes ligadas por fibras óticas em municípios da região Norte, que também concentra a maior proporção de municípios isolados.

Pelos dados apresentados nas figuras 1.4 e 1.5, observa-se tendência de concentração de médicos cardiologistas onde há maior concentração de aparelhos de celular habilitados. O coeficiente de correlação dessa relação é de 0,67, o que indica que a oferta de médicos cardiologistas é altamente correlacionada ao acesso a telefones móveis. Estes dados indicam um maior desafio à implantação da Telemedicina em áreas remotas, uma vez que a falta de médicos segue a mesma distribuição da deficiência de infraestrutura de telecomunicações no Brasil. Uma análise detalhada dos custos e benefícios dessa expansão deveria guiar os incentivos nesta área.

1.8. Inteligência Artificial

A IA engloba um complexo arcabouço de sofisticados modelos matemático-computacionais que permitem a construção de algoritmos utilizados para emular a realização de diversas tarefas humanas. Envolve um número crescente

Tabela 1.2 – Distribuição de médicos por região do país, desagregados segundo sua especialização e generalistas

Região	Médicos	Generalistas	Especialistas	População	Cardiologia	Cardiologista/1000 hab	Médico/1000 hab
Norte	20.884	10.128	10.766	17.936.201	441	0,025	1,16
Nordeste	80.623	34.461	46.162	57.254.159	2.534	0,044	1,41
Centro-oeste	37.536	12.828	24.708	15.875.907	1.464	0,092	2,36
Sudeste	244.304	91.124	153.180	86.949.714	8.383	0,096	2,81
Sul	68.430	20.948	47.482	29.644.948	2.694	0,091	2,31

Fonte: Scheffer M, Cassenote A, Guilloux AGA, Mioto BA, Mainardi GM. Demografia Médica no Brasil 2018. São Paulo: FMUSP, CFM, Cremesp; 2018.⁴⁵ *População estimada pelo IBGE em 2017.

Diretrizes

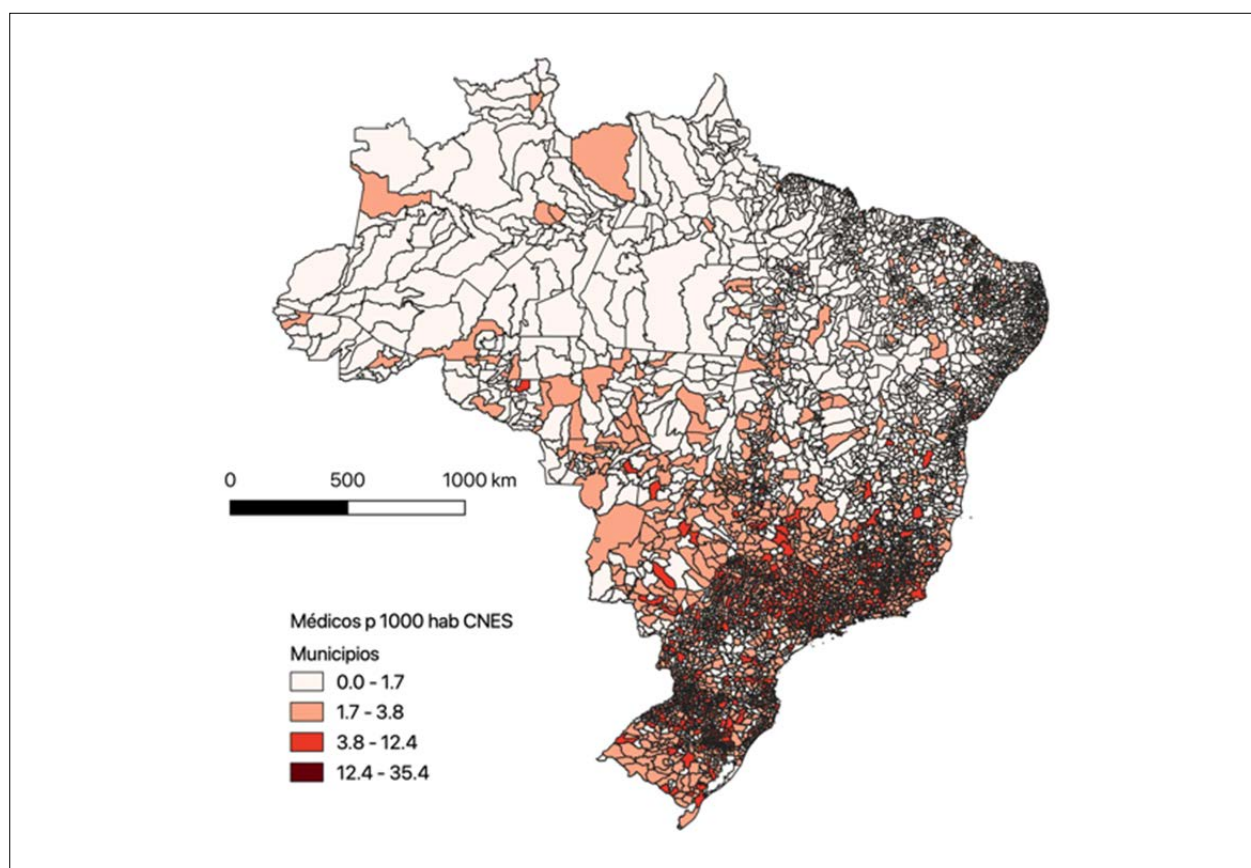


Figura 1.2 – Distribuição dos médicos por mil habitantes nos municípios brasileiros – CNES, fevereiro de 2019.⁴⁶
 Fonte: Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES/DATASUS/MS).⁴⁶

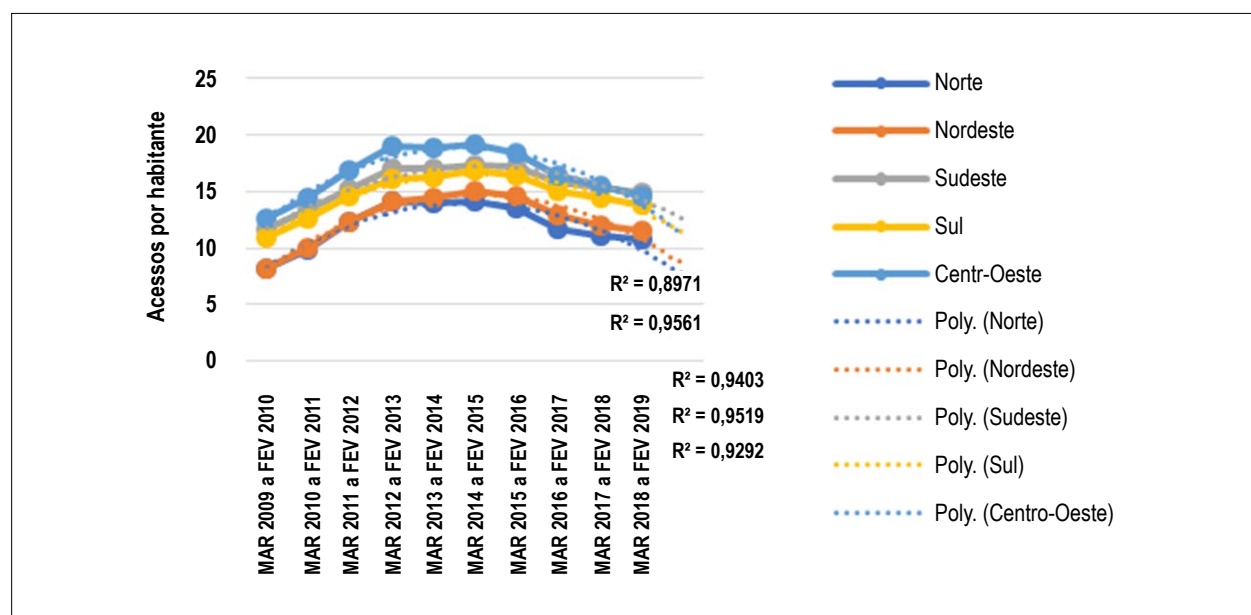


Figura 1.3 – Densidade de acesso a telefonia móvel no Brasil e regiões – março de 2009 a 2019.⁵⁰
 Fonte: ANATEL.⁵⁰

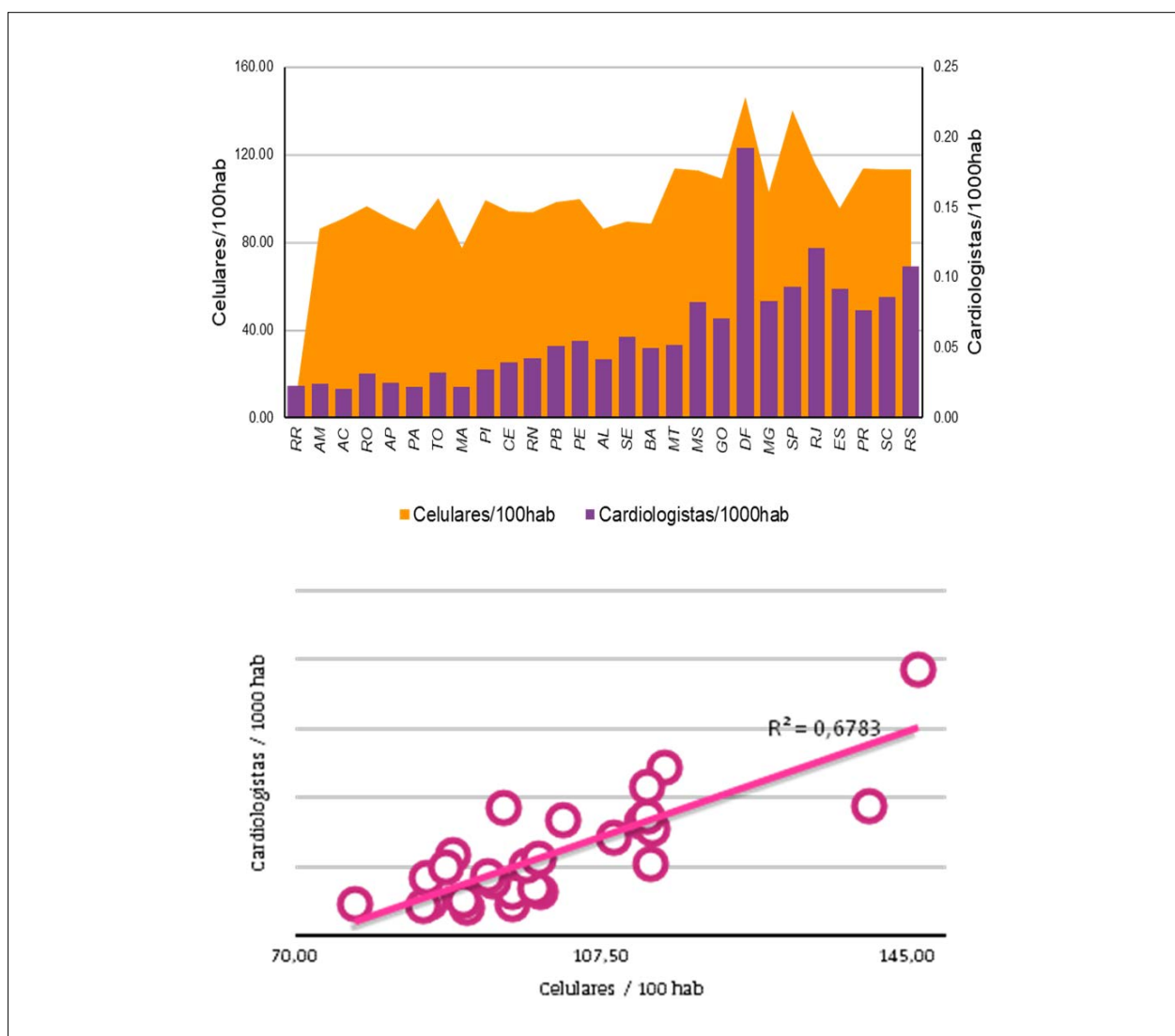


Figura 1.4 – Distribuição de celulares e cardiologistas, Brasil. a) Razão cardiologistas/1.000 habitantes (2017), b) Densidade de celulares/100 habitantes (2019).⁵¹
 Fonte: Scheffer M, Cassenote A, Guilloux AGA, Mioto BA, Mainardi GM. Demografia Médica no Brasil 2018. São Paulo: FMUSP, CFM, Cremesp; 2018.⁴⁵

de subáreas que se traduzem em diferentes metodologias e abordagens, que podem atuar de forma combinada ou complementar. Alguns exemplos dessas ferramentas são: redes neurais artificiais (em particular, os modelos de “deep learning” e redes “convolucionais”), máquinas de vetores-suporte, algoritmos evolucionários e o processamento de linguagem natural. A elaboração de algoritmos analíticos derivados de grandes bancos de dados permite interpretar e apreender de forma interativa, reconhecer padrões ocultos de combinação das informações que não são obtidas com os métodos estatísticos tradicionais, e auxiliar na tomada de decisão com maior precisão.

A disponibilidade desta enorme quantidade de dados e de novas técnicas analíticas – o *big data analytics* – abre novas possibilidades científicas e alternativas de IA, como *machine learning* e *data mining*, que já têm ampla aplicação na telecardiologia para diagnóstico de combinações de múltiplas

modalidades de imagens, biobancos, coortes eletrônicas, sensores clínicos presenciais e a distância para monitoração, registros eletrônicos de saúde, genomas e outras técnicas moleculares, entre outros.⁵²⁻⁵⁴

A transposição dessas aplicações para a prática clínica em cardiologia tem crescido exponencialmente,⁵⁵ com características prognósticas, como na utilização de algoritmo derivado da ressonância nuclear magnética baseado em padrões tridimensionais da função sistólica ventricular direita para avaliação de desfechos na hipertensão arterial pulmonar com acurácia elevada,⁵⁶ identificação de padrões fenotípicos para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada com prognóstico desfavorável confirmados por padrões heterogêneos da repolarização ventricular no eletrocardiograma,⁵⁷ predição de risco cardiovascular em grandes coortes,⁵⁸ predição de revascularização urgente em pacientes com dor torácica na emergência,⁵⁹ entre outros.

Diretrizes

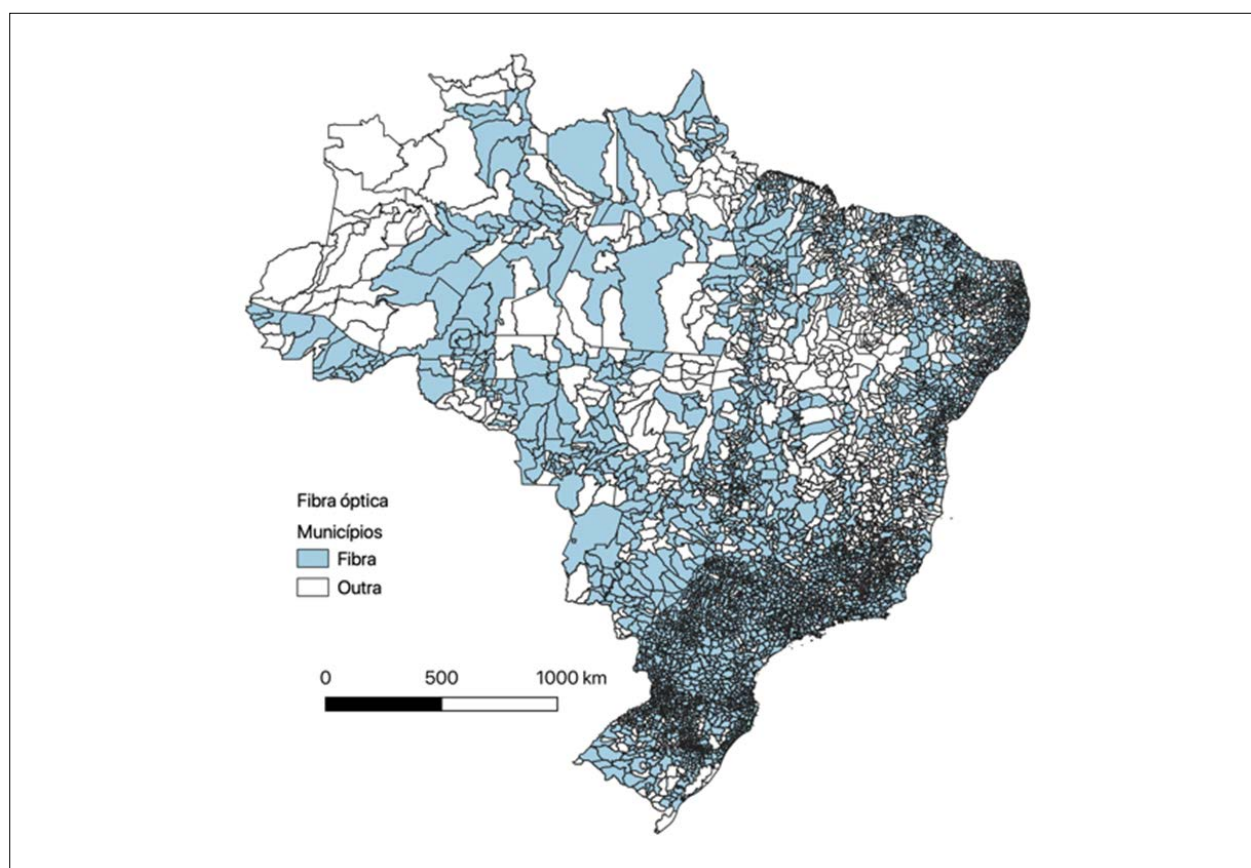


Figura 1.5 – Municípios com backhaul por fibra óptica e outras tecnologias, fevereiro de 2019.
Fonte: ANATEL.⁵⁰

Porém, os estudos sobre IA geralmente se utilizam de dados observacionais, a partir de bases de dados administrativas ou de prontuários clínicos, com potencial de ocorrência de diferentes tipos de vieses e fatores de confundimento.⁵⁴

São promissoras, mas ainda muito restritas, as aplicações desenvolvidas de IA em Telemedicina.⁶⁰ No campo do telediagnóstico, os esforços para classificação e diagnóstico automatizado no eletrocardiograma e das imagens cardiovasculares⁶¹ são promissores, mas ainda incipientes. Quanto às intervenções cardiovasculares, uma revisão recente⁶² encontrou oito estudos que incorporam a aprendizagem de máquina em um cenário de pesquisa da vida real, dos quais apenas três foram avaliados em um estudo controlado randomizado. Das 8 intervenções, 6 (75%) mostraram significância estatística (no nível $p = 0,05$) em desfechos de saúde. Algumas dessas intervenções são diretamente relacionadas à telecardiologia, avaliando intervenções para perda de peso, controle do estresse, cessação do tabagismo e nutrição personalizada com base na resposta glicêmica. Os estudos são, em geral, com amostras reduzidas e curta duração, mostrando a necessidade de investimentos e novos estudos explorando as potencialidades da área.

Em recente revisão, Topol⁶³ salientou as premissas que nortearão a futuro da IA na Medicina: o paciente deve ser considerado o centro para a implementação de qualquer

nova tecnologia, a incorporação dessas novas tecnologias para diagnóstico e tratamento devem ocorrer quando houver uma robusta validação de sua eficácia clínica, o emprego de ferramentas digitais e algoritmos de decisão pelos pacientes deve ser mais uma opção para os que se sentirem habilitados, o treinamento interdisciplinar precisará ser realizado envolvendo profissionais de saúde, engenheiros, cientistas da computação, e bioinformáticos. Essas condições mínimas pressupõem etapas para sua transposição para a prática clínica que irão minimizar as dificuldades de sua implementação.

Entretanto, inúmeros aspectos da prática em saúde ainda continuarão a depender de outras dimensões, como a política, a econômica e a cultural, e da habilidade dos profissionais de saúde para interagirem com os pacientes e com a comunidade para que a IA possa de fato beneficiar os pacientes, dado que a questão da desigualdade de acesso à saúde ainda é crítica no Brasil, e exigirá desde grandes investimentos até a melhoria da organização do sistema de saúde.⁵⁴

Dessa forma, as potenciais estratégias de incorporação, planejamento de implantação e adoção devem estar alinhadas com a possibilidade e os desafios de oferecermos uma cardiologia centrada no paciente e no valor final agregado à linha de cuidado em cardiologia. É necessário identificar a melhor tecnologia a ser incorporada, bem como definir

em que parte do processo de trabalho médico tal tecnologia pode agregar valor ao processo e à saúde do paciente. Além disso, faz-se necessário planejar a incorporação e desenhar a jornada de transformação digital do serviço de cardiologia, buscando garantir um nível elevado de adoção da tecnologia.

A incorporação dessas tecnologias na prática clínica deve envolver, a priori, rigorosa avaliação de desempenho e o valor final para o paciente. Essa avaliação deve respeitar e seguir o processo vigente de avaliação de incorporação de novas tecnologias em saúde liderado pelo Ministério da Saúde, considerando todos os seus aspectos, normas e regulamentações. A incorporação deve ser baseada na evidência científica da geração de valor final para a saúde do paciente, na perspectiva do indivíduo exposto à tecnologia.

Deve-se ter claro que a ferramenta de IA, uma vez incorporada, atua aumentando as capacidades do profissional, nunca o substituindo, e que as responsabilidades civis, criminais e em relação ao paciente e seu problema de saúde, permanecem com o médico assistente.⁶⁴

Recomenda-se que essa capacitação seja multiprofissional e interdisciplinar, voltada para a construção de serviços devotados à geração de valor final para o paciente. Sugere-se que os currículos médicos de cardiologia contemplem a inserção de conteúdos relacionados ao conhecimento técnico, desenvolvimento de competência e técnicas de utilização de IA, e que os serviços de cardiologia estruturem um programa contínuo de capacitação profissional e formação de recursos humanos para gestão de incorporação, treinamento e adoção de novas tecnologias digitais em saúde.

No atual momento, não há uma regulação específica sobre o uso da IA na área da saúde, porém alguns países como o Canadá, o Reino Unido e os Estados Unidos iniciaram as primeiras fases para planejar e implementar a regulamentação da IA na saúde. A União Europeia publicou um documento sobre seus aspectos éticos.⁶³ A acelerada transformação digital tem gerado reflexões sobre como equilibrar a adoção da tecnologia e dos sistemas digitais emergentes com valores éticos, morais, emocionais, sociais e, particularmente, ligados à segurança do paciente.

2. Usos e Aplicação da Telemedicina em Cardiologia

2.1. Telemedicina no Brasil

Desde o advento da Sociedade da Informação no final do século 20, fruto da globalização e da utilização em larga escala de TIC, tornou-se premente o surgimento de inovações organizacionais, sociais, políticas e econômicas da sociedade, que requerem nova forma de aprender, ensinar e exercer as profissões. O mundo passou a se preocupar com os princípios da igualdade de oportunidades, participação e integração para que todos pudessem ter acesso e se beneficiar das aplicações da sociedade da informação. Na saúde, a Telemedicina teve importante avanço em todo o mundo, pois é vista classicamente como um conjunto de ações com enorme potencial para melhorar o acesso aos serviços de saúde, a qualidade do cuidado e sua efetividade, com menor custo.⁶⁵

Como uma marca do novo milênio, evidenciamos o envelhecimento da população, o aumento das DCNT e a consequente necessidade de prover serviços de saúde por um tempo maior, com aumento do custo da saúde. Torna-se, portanto, fundamental a incorporação de soluções inovadoras, eficientes e eficazes como a Telemedicina e biotecnologia para promover a universalidade e integralidade do cuidado.

As diversas ações de Telemedicina estão atualmente presentes em todos os continentes e, para seu sucesso, devem ser planejadas de acordo com a necessidade local. De acordo com Bashshur et al.,⁶⁶ o sucesso dessas ações depende de três pilares: acesso, qualidade e custo.⁶⁶ Nos países desenvolvidos, representa uma alternativa aos métodos tradicionais, estando já presente como opção na saúde suplementar ou para resolver lacunas do sistema de saúde, mas sempre visando à integralidade do cuidado. Nos países em desenvolvimento, o acesso é o principal pilar, pois muitas vezes a Telemedicina pode ser a única opção em regiões onde não está disponível o cuidado especializado tradicional.

No Brasil, o desenvolvimento da Telemedicina e telessaúde no sistema público de saúde iniciou sistematicamente a partir de 2006, com investimentos do Ministério da Saúde, Secretarias de Estado da Saúde e Secretarias Municipais de Saúde. O principal objetivo era o fortalecimento da Atenção Primária, em especial a Estratégia Saúde da Família de municípios remotos, por meio de teleconsultorias, teliagnóstico e teleeducação. Se utilizados em larga escala, poderiam reduzir o encaminhamento de pacientes aos grandes centros, com consequente melhoria no acesso da população aos cuidados especializados e redução dos custos com a saúde.⁶⁷ Portanto, desde o início, a Telemedicina pública brasileira está ancorada nos princípios básicos do SUS de universalidade, equidade e integralidade. Pela universalidade, a saúde é um direito de todos e cabe ao Estado assegurá-lo. A equidade pretende diminuir desigualdades ou investir mais onde a carência é maior. A integralidade considera as pessoas como um todo, atendendo a todas as suas necessidades.⁶⁸

A telecardiologia, um dos ramos mais desenvolvidos da Telemedicina, por meio de suas múltiplas ações na promoção da saúde, prevenção de doenças, diagnóstico, tratamento e reabilitação, com impacto na melhora da qualidade de vida, pode ser considerada uma importante aliada do sistema de saúde, seja ele público, suplementar ou privado, para promover atenção à saúde integral e com qualidade.

2.2. Na Atenção Primária

A Atenção Primária à Saúde (APS) envolve cuidados integrados e multidisciplinares e é a base para alcançar a saúde universal, de acordo com a OPAS, que também defende outros determinantes da saúde como a educação, alimentação, moradia, proteção financeira, água potável e ambientes seguros.⁶⁹ Para alcançar a saúde universal, é necessário transformar os sistemas de saúde, principalmente tornando a APS eficiente, integrada, organizada, com o paciente no centro do sistema. Ainda de acordo com a OPAS, estima-se que na região das Américas cerca de um terço da população não tem acesso a cuidados de saúde e que seriam

Diretrizes

necessários 800 mil profissionais de saúde adicionais para atender às necessidades na Região.

A Telemedicina tem importante papel na qualificação da APS, com benefícios clínicos, humanos, organizacionais, educacionais, administrativos, técnicos e sociais.⁷⁰ A utilização da Telemedicina em apoio à APS traz benefícios à população atendida, como: (i) melhoria de acesso a serviços especializados, (ii) aumento da resolutividade do nível básico, (iii) diminuição do número de encaminhamentos de pacientes a outros municípios para atendimento especializado, (iv) encaminhamentos mais qualificados e decisões mais rápidas por hospitalizações, (v) profissionais de saúde locais mais capacitados, com consequente atendimento clínico mais qualificado, (vi) redução de tempo para o diagnóstico, com diminuição do risco de complicações, (vii) doenças diagnosticadas em estágios mais precoces, (viii) economia de gastos e tempo para o paciente, (ix) melhoria da qualidade de vida, (x) redução de internações e utilização de unidades de urgência, (xi) melhoria na continuidade dos cuidados clínicos, (xii) redução de fatores de risco e complicações de doenças crônicas e (xiii) economia para o sistema de saúde.⁷⁰⁻⁷⁴

2.2.1. Aplicações de Promoção e Prevenção à Saúde

Em cardiologia, ações de promoção da saúde e prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares representam significativa redução de custos pela diminuição de consultas ao especialista, internações por complicações clínicas e entradas nas unidades de urgência.⁷¹ A Telemedicina pode ser útil: no controle dos fatores de risco para doença arterial coronariana, na melhora do controle da PA,⁷⁵⁻⁷⁸ na redução da glicohemoglobina em pacientes diabéticos;⁷⁹⁻⁸¹ na melhora do perfil lipídico;^{82,83} na redução do peso, índice de massa corporal (IMC) ou circunferência da cintura em obesos^{77,84-86} e no aumento do sucesso de programas de cessação do tabagismo.⁸⁷

Várias modalidades de Telemedicina podem ser aplicadas nesse sentido, como sistemas de envio de mensagens de texto/áudio em celulares, com resultados positivos na adesão à medicação, mudança de hábitos alimentares e aumento da atividade física em pacientes com hipertensão, diabetes, obesidade ou pacientes pós-infarto agudo do miocárdio (IAM).^{86,88} Sistemas de monitoramento 24 horas em celular ou serviços com centrais de monitoramento tornam-se mais frequentes pelo desenvolvimento de equipamentos especializados com comunicação direta com sistemas de Telemedicina, como estetoscópio, balança, termômetro digital, equipamentos para aferir PA, monitoramento remoto de sinais vitais e dispositivos eletrônicos implantáveis.^{89,90} Simples relógios foram transformados em sistemas de monitoramento com tecnologia para informar a frequência cardíaca, nível de estresse (umidade e temperatura da pele), PA óptica e atividade física, entre outros parâmetros.^{91,92} Há diversos aplicativos disponíveis para orientação da equipe de saúde e/ou pacientes, ou mesmo para autocuidado.⁸⁹

2.2.2. Sistemas de Suporte à Decisão

Os sistemas de suporte à decisão (SSD) clínica fornecem conhecimento e informações específicas de um paciente

individual a médicos, a outros profissionais de saúde ou ao próprio paciente, a fim de melhorar a qualidade do cuidado e os desfechos clínicos. São recomendados pela *Community Preventive Services Task Force* (CPSTF) na prevenção de doenças cardiovasculares, apesar de baseados em evidências de qualidade moderada a fraca.⁹³ Entre as aplicações nas quais já se demonstrou benefício, inclui-se o aumento do rastreamento de fatores de risco cardiovasculares, a prescrição de Ácido Acetilsalicílico para prevenção primária e o aconselhamento acerca de dieta saudável, da atividade física e da cessação do tabagismo.⁹⁴ Portanto, pode ter grande aplicabilidade na APS. Não há evidências de redução de atendimentos na emergência, hospitalizações e eventos cardiovasculares, mas estudos adicionais são necessários. Um estudo que avaliou estratégia educacional para profissionais de saúde associada a alertas de SSD observou taxa mais baixa de mortalidade em comparação à estratégia educacional isolada.⁹⁵

Os SSD foram avaliados em estudos-piloto em Unidades Básicas de Saúde (UBS) brasileiras em intervenção multifacetada. A ferramenta se mostrou factível para a APS em pacientes com hipertensão, diabetes e para o manejo do risco cardiovascular, com boa satisfação dos profissionais e percepção de facilidade de uso,^{96,97} mas com baixo preenchimento dos campos pelos profissionais.⁹⁶ Isso pode estar relacionado à implantação ainda incipiente do prontuário eletrônico em UBS, o que gera necessidade de duplicar trabalho, fator inversamente relacionado ao sucesso da implementação de SSD.⁹⁸ Novas iniciativas estão em andamento e visam avaliar o impacto em desfechos clínicos, no controle de pacientes com hipertensão e diabetes no Vale do Mucuri, Minas Gerais, e no manejo de pacientes em uso de varfarina, anticoagulante ainda mais amplamente usado no SUS.

2.2.3. Teleconsultorias

As teleconsultorias têm grande aplicação na APS para apoio aos profissionais de saúde de áreas remotas, qualificando e reduzindo o tempo para o diagnóstico e tratamento. Como ferramenta com importante potencial para aumentar a resolubilidade da APS, deve estar incorporada ao fluxo de atendimento das unidades de saúde, sendo parte integrante do processo regulatório do município. Dessa forma, representa uma forma eficiente de reduzir as longas filas de espera para uma consulta presencial com um cardiologista. Embora a teleconsultoria tenha sido extensivamente estudada em nosso meio,⁹⁹ existem poucos estudos sobre o impacto da teleconsultoria nos resultados tradicionais de saúde da população, como risco e mortalidade. A revisão sistemática de Liddy et al.,¹⁰⁰ reportou que o sistema de teleconsultoria é altamente aceitável para pacientes e profissionais de saúde e melhora o acesso ao cuidado especializado. Foi realizado um estudo randomizado em cardiologia que avaliou efeitos adversos como morte, infarto do miocárdio, cateterismo e/ou angioplastia de urgência/emergência e ida a unidades de urgência, comparando pacientes que receberam teleconsultoria e os que tiveram um encaminhamento tradicional. O grupo que recebeu a teleconsultoria foi mais propenso a ter uma consulta com o cardiologista e teve menos entradas nas unidades de urgência.¹⁰¹

2.2.4. Telerregulação

A demanda para atenção especializada é crescente em todo o mundo, superando a oferta de serviços, com acesso limitado aos especialistas e longas filas de espera.¹⁰¹ Intervenções de telessaúde, particularmente envolvendo teleconsultoria para regulação, tem demonstrado grande impacto na redução desse tempo de espera, com qualificação do acesso ao especialista, evitando encaminhamentos desnecessários e com menor custo. Igualmente, no Brasil, a experiência de teleconsultoria para regulação (ou telerregulação) tem mostrado redução do tempo de espera para a consulta especializada, qualificando o acesso e otimizando a utilização dos recursos, além de oferecer ao usuário atendimento com maior conforto e menor impacto no seu cotidiano.¹⁰²⁻¹⁰⁴ A telerregulação possibilita, ainda, a classificação de risco da demanda de atendimento especializado. São estabelecidos protocolos norteadores para o atendimento e a decisão final relativa ao encaminhamento é definida conjuntamente com o médico assistente e o médico teleconsultor. Além dos ganhos mencionados na perspectiva do usuário, há o processo de educação permanente e de qualificação do profissional, aumentando a resolubilidade na atenção primária.¹⁰¹⁻¹⁰⁴

2.2.5. Telediagnóstico

A tele-eletrocardiografia representa a atividade mais frequente na telecardiologia, por ser uma tecnologia simples, de baixo custo, para transmissão de um pequeno arquivo facilmente transmitido com pequena banda de Internet. Assim sendo, a tele-eletrocardiografia é facilmente incorporada à rotina da APS, por sua grande utilidade e por ser adequada à infraestrutura precária da APS de áreas pobres e remotas.^{105,106} Está difundida tanto no meio público como no privado, com diversas empresas brasileiras oferecendo serviços de laudos 24 horas. O Ministério da Saúde, em 2017, lançou o Projeto Oferta Nacional de Telediagnóstico (ONTD), que visa ampliar o serviço de diagnóstico de exames realizados a distância nas áreas com maior necessidade do país. A tele-eletrocardiografia foi a primeira modalidade de telediagnóstico a ser ofertada em nível nacional por um núcleo de telessaúde com expertise em telecardiologia. Esse projeto representa uma inovação na gestão de um modelo nacional de projeto de Telemedicina em larga escala e os bons resultados comprovam a facilidade de utilização da tecnologia e sua adequação para áreas remotas.¹⁰⁷ A aplicação de IA nos grandes bancos de dados dos exames agrega facilidades na realização dos laudos e aumenta a acurácia do exame.^{61,108}

Ainda na telecardiologia, a tele-ecocardiografia tem se mostrado uma estratégia promissora para racionalização do acesso à propedêutica complementar, diagnóstico precoce, priorização de encaminhamentos e organização de listas de espera nos sistemas de saúde. As evidências iniciais sobre sua utilização derivam de estudos populacionais de rastreamento, como o realizado em áreas rurais da Índia, no qual mais de 1.000 ecocardiogramas foram realizados em cerca de 11 horas e enviados para sistema de computação em nuvem para análise por especialistas através de Telemedicina.¹⁰⁹ A estratégia se mostrou factível – inclusive com boa concordância entre os diagnósticos preliminares em campo e os laudos de especialistas

($k = 0,85$) – e uma alarmante taxa de 16% de alterações significativas (dentre as quais 32,9% de alterações valvares) foi observada.¹⁰⁹ Evidências sugerem também que, mesmo em regiões de alta renda como o Reino Unido, o rastreamento ecocardiográfico populacional na atenção primária realizado por não especialistas se mostrou uma estratégia atraente, tendo-se observado doença valvar clinicamente significativa (moderada a grave) em 6,4% da população assintomática com idade ≥ 65 anos, com prevalência associada a fatores socioeconômicos.¹¹⁰ A estratégia pode ser especialmente útil no Brasil, onde presumivelmente existe elevada carga de doença cardiovascular não diagnosticada e limitações na oferta de exames especializados, incluindo a ecocardiografia convencional.

A estratégia de tele-ecocardiografia foi inicialmente testada no país em um programa de rastreamento de cardiopatia reumática (estudo PROVAR: Programa de Rastreamento da Valvopatia Reumática), no qual se estabeleceu, em nível de pesquisa, uma rotina de aquisição de protocolos de imagem simplificados com aparelhos portáteis e ultraportáteis por não médicos (enfermeiros e tecnólogos), com upload para sistema dedicado de computação em nuvem para armazenamento e interpretação a distância por especialistas.^{111,112} Além do diagnóstico remoto, a Telemedicina foi utilizada também para treinamento dos profissionais de saúde sobre princípios básicos da ecocardiografia, por meio de módulos interativos *on-line*. Após o treinamento, os profissionais de saúde com diferentes formações foram capazes de diagnosticar com acurácia a cardiopatia reumática.¹¹¹ Neste projeto, observou-se uma elevada prevalência de cardiopatia reumática subclínica (4,2%), um dado significativo considerando-se o impacto da doença ainda hoje na saúde pública.¹¹³

Posteriormente, estratégia semelhante foi levada à atenção primária: profissionais de centros de saúde de regiões de baixa renda das regiões metropolitanas de Belo Horizonte e Montes Claros (médicos, enfermeiros, técnicos em enfermagem) receberam treinamento *on-line* e presencial para aquisição de protocolo ecocardiográfico simplificado com aparelhos ultraportáteis, com suporte da equipe de campo do projeto. Foi realizado rastreamento ecocardiográfico em indivíduos assintomáticos de três faixas etárias (17-20, 35-40 e 60-65 anos), além da avaliação de pacientes em fila de espera por um ecocardiograma ou com solicitação do exame pela equipe de saúde da família. Foi observado que: a) a estratégia é factível na realidade do Brasil, com potencial de expansão para outros cenários; b) a prevalência de alterações ecocardiográficas em populações assintomáticas foi elevada, em geral superior a 20%; c) entre pacientes em fila de espera por ecocardiogramas, mais de 50% não apresentavam alterações significativas ao eco de rastreamento; d) a correlação com o ecocardiograma convencional foi satisfatória.¹¹² Adicionalmente, um escore de predição tem sido desenvolvido a partir desses achados, incorporando dados clínicos e variáveis do ecocardiograma simplificado.¹¹⁴ Desta forma, a tele-ecocardiografia pode ser uma estratégia para diagnóstico precoce, mas principalmente uma ferramenta para priorização e organização de listas de espera em sistemas de saúde com disponibilidade limitada de exames e consultas especializadas. Entretanto, a incorporação do modelo em políticas de saúde no Brasil depende de amplas

Diretrizes

discussões regulatórias envolvendo autoridades, conselhos profissionais e sociedades médicas – principalmente no que tange à aquisição das imagens simplificadas por não médicos.

Existem potenciais vantagens da adoção do tele-ecocardiograma (Tabela 2.1) no atendimento a comunidades remotas desfavorecidas, porém o método ainda carece de validação científica robusta com estudos prospectivos controlados que confirmem os benefícios à saúde dos pacientes e sua custo-efetividade, entre outros desafios.

2.2.6. Teleducação

Atividades educacionais a distância em cardiologia para profissionais de saúde, com cursos, palestras e objetos de aprendizagem, tanto sobre temas clínicos como em gestão do cuidado, têm como benefício a melhoria da qualidade do atendimento. Atividades educacionais com foco no paciente devem ser estimuladas para seu empoderamento em saúde.

Em municípios de áreas remotas com baixa população, muitas vezes a APS é o único nível de atenção à saúde local, e recebe pacientes com doenças cardiovasculares agudas em suas unidades de saúde. Dessa forma, a telecardiologia na APS deve não só qualificar o atendimento de doença crônicas, mas também atuar no suporte ao atendimento de urgência às doenças isquêmicas e arritmias.

Pelas inúmeras aplicações de ferramentas simples de Telemedicina, a cardiologia pode ser considerada uma das especialidades mais sensíveis à utilização de TIC. A tríade teleconsultoria, telediagnóstico e teleducação, aplicada de forma integrada na APS e associada a ferramentas como os SSD, pode representar um diferencial na qualidade do atendimento às doenças cardiovasculares, em especial a hipertensão arterial, a FA, a insuficiência cardíaca e o IAM.

Finalmente, a telerregulação pode dar apoio à APS na resolubilidade neste nível e na melhor qualificação do acesso à atenção especializada.

2.7. Na Atenção Especializada

2.7.1. Insuficiência Cardíaca

Há extensa literatura sobre o uso de estratégias de Telemedicina no acompanhamento de pacientes com insuficiência cardíaca, com o objetivo de reduzir as hospitalizações associadas ao aumento da morbidade, mortalidade e custos, além de aumentar a adesão e participação dos pacientes. As intervenções variam desde o uso de tecnologias tradicionais, como suporte telefônico estruturado, telemonitoramento por tecnologias inovadoras, com dispositivos implantáveis ou vestíveis, SSD e aprendizado de máquina para prever complicações.^{115,116,117} Apesar de as evidências serem variáveis, em geral são de benefícios. Entretanto, a aplicação dessas estratégias na prática clínica ainda é muito limitada por questões regulatórias, logísticas e financeiras.¹¹⁸

O telemonitoramento pode ser invasivo ou não invasivo. Os sensores são ferramentas capazes de detectar, registrar e responder a dados específicos provenientes, por exemplo, dos dados vitais de um paciente, e estão cada vez mais incorporados em smartphones e outros dispositivos móveis. O registro por meio de sensores pode gerar grandes conjuntos de dados, que podem ser transmitidos em tempo real para profissionais de saúde.¹¹⁹ Os programas de intervenção multiprofissional geralmente têm barreiras geográficas, econômicas e burocráticas, portanto o telemonitoramento pode ser uma solução para promover o cuidado de pacientes com insuficiência cardíaca.¹¹⁵

As evidências acerca do suporte telefônico estruturado e telemonitoramento não invasivo em pacientes com insuficiência cardíaca foram sintetizadas em revisão sistemática Cochrane, que incluiu 41 estudos. O suporte telefônico estruturado reduziu a mortalidade por todas as causas (RR 0,87, IC 95% 0,77-0,98; n = 9.222) e hospitalizações relacionadas à insuficiência cardíaca (RR 0,85, IC 95% 0,77-0,93; n = 7.030), ambos com evidências de qualidade moderada. O telemonitoramento reduziu a mortalidade por todas as causas (RR 0,80, IC 95% 0,68-0,94; n = 3.740) e hospitalizações relacionadas à insuficiência cardíaca (RR 0,71, IC 95% 0,60-0,83; n = 2.148), ambos com evidências de qualidade moderada.¹¹⁹

Em outra metanálise¹²⁰ que avaliou 26 estudos, totalizando 2.506 pacientes seguidos por telemonitoramento, inclusive com transmissão de sinais vitais, concluiu-se que o efeito é tempo-dependente. O acompanhamento por um prazo mais curto, até 180 dias, demonstrou melhores resultados em desfechos duros como mortalidade, que não foram atingidos com o seguimento por um período mais longo de um ano. No entanto, não reduziu hospitalização, independentemente do período de seguimento. O aumento de visitas à emergência identificado no grupo em telemonitoramento levanta o questionamento de como uma intervenção que não reduz hospitalização impacta na redução de mortalidade. Talvez a detecção precoce de sinais de descompensação incentive

Tabela 2.1 – Potenciais vantagens e desafios para a adoção do tele-ecocardiograma no Brasil

Vantagens	Desafios
Permitir o acesso ao método em locais remotos	Ausência de padronização dos componentes da tele-ecocardiografia
Otimização de desfechos clínicos	Ausência de evidências científicas comprovando impacto sobre desfechos clínicos
Redução do custo de transporte de recursos humanos para áreas geograficamente distantes	Ausência de evidências científicas comprovando custo-efetividade; dúvidas sobre reembolso e custos do sistema
Redução do custo de transporte de pacientes até centros terciários	Incertezas quanto à adesão pelos profissionais de saúde locais Veto da legislação brasileira à atuação de operadores (sonógrafos) não médicos
Redução do número de ecocardiogramas desnecessários	Ausência de diretrizes para o treinamento de operadores Insegurança médico-legal Questões de legislação referentes à licença, armazenamento de dados, privacidade e confidencialidade

a procura por atendimento mais frequente, mas pode ser prontamente tratada com diurético e vasodilatadores, sem necessidade de terapia intensiva.

O Ministério da Saúde, na publicação de um de seus Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas sobre Insuficiência Cardíaca¹²¹ contemplou a análise dos benefícios do telemonitoramento baseado em seguimento telefônico, após analisar diversos estudos, e mostrou que os serviços de saúde devem considerar a realização de seguimento por suporte telefônico em pacientes com insuficiência cardíaca após alta hospitalar, classe funcional da New York Heart Association (NYHA) III a IV. A análise mostrou redução de 18% na mortalidade geral no grupo sob monitoramento remoto em comparação com os cuidados usuais (RR 0,82, IC 95% 0,73-0,93). O telemonitoramento também reduziu o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca em 23% (RR 0,77, IC 95% 0,68-0,88). É importante ressaltar que a recomendação deve ser direcionada para os pacientes que potencialmente obteriam maior benefício. Não há um consenso sobre a intensidade e frequências das abordagens de monitoramento, mas devem ser desenvolvidas com foco em orientações clínicas e educacionais.

A evidência em relação ao tempo de permanência hospitalar é mais frágil e controversa: de sete estudos sobre suporte telefônico estruturado e nove sobre telemonitoramento, apenas um sobre cada tipo de intervenção reportou redução significativa no tempo de permanência hospitalar. Nove de 11 estudos de suporte telefônico estruturado e 5 de 11 estudos de telemonitoramento relataram melhorias significativas na qualidade de vida. Três de nove estudos de suporte telefônico estruturado e um de seis estudos de telemonitoramento que avaliaram custos observaram redução nos mesmos, enquanto dois estudos de telemonitoramento relataram aumentos no custo, devido ao custo da intervenção e ao aumento do gerenciamento médico. Sete dos nove estudos que avaliaram conhecimento sobre insuficiência cardíaca e comportamentos de autocuidado observaram melhorias significativas. Apesar de ter sido observada aceitação entre 76 e 97% dos participantes, a redução da adesão à intervenção com o tempo pode ser um desafio. Na revisão, foi reportada entre 55,1%-65,8% para suporte telefônico estruturado e 75-98,5% para telemonitoramento.¹¹⁹

As técnicas de aprendizado de máquina podem ser potencialmente valiosas no monitoramento remoto de pacientes com insuficiência cardíaca de alto risco. As características individuais desses pacientes, obtidas a partir da análise de um grande número de prontuários eletrônicos, podem permitir a identificação dos que têm maior risco de evolução desfavorável e que poderiam se beneficiar de tratamentos médicos individualizados.¹²² O *Seattle Heart Failure Model* (SHFM), por exemplo, é um *framework* baseado em aprendizado de máquina para calcular o risco de mortalidade na insuficiência cardíaca. Ele considera vários aspectos clínicos obtidos de prontuários eletrônicos para prever o prognóstico da doença e incorpora o impacto potencial das terapias nos desfechos dos pacientes. Esse sistema de apoio à decisão se mostrou potencialmente útil na identificação de pacientes com insuficiência cardíaca com maior risco de evolução desfavorável, mas apresentou barreiras à implementação: demorado, caro, exigia

familiaridade do médico com computadores e não levava em conta outras variáveis clínicas, não incluídas como parte dos dados coletados.¹²³

As evidências do benefício do telemonitoramento na insuficiência cardíaca foram confirmadas recentemente pela publicação do estudo *Telemedical Interventional Management in Heart Failure II* (TIM-HF2). Trata-se de ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado, em que 1.571 pacientes com insuficiência cardíaca na classe II ou III da NYHA ou internados no hospital por insuficiência cardíaca no período de 12 meses antes da randomização e com fração de ejeção de 45% ou menor foram aleatoriamente designados para gerenciamento remoto ou apenas para o cuidado usual, com seguimento máximo de 393 dias.¹²⁴

O percentual de dias perdidos devido a internações hospitalares cardiovasculares não planejadas e morte por todas as causas foi de 4,88% no grupo de controle remoto de pacientes e 6,64% no grupo de cuidados habituais ($p = 0,04$). Os pacientes designados para o manejo remoto perderam uma média de 17,8 dias (por ano, em comparação com 24,2 dias por ano para pacientes designados para o tratamento usual. A taxa de mortalidade por todas as causas apresentou *hazard ratio* (HR) 0,70 (IC 95% 0,50-0,96; $p = 0,0280$) favorável no grupo da teleconsultoria. Porém, a mortalidade e cardiovascular não foi significativamente diferente entre os dois grupos (HR 0,671, IC 95% 0,45-1,01; $p = 0,0560$).¹²⁴

Novos dispositivos que monitoram as pressões intracardíacas dispõem das evidências mais convincentes para o uso de telemonitoramento e estão relacionados com o uso de tecnologias mais avançadas. O CardioMEMS é um dispositivo implantado via percutânea na artéria pulmonar que transmite os valores pressóricos centrais para uma plataforma. Quando os níveis de pressão na artéria pulmonar atingem valores acima de determinado limiar, o médico recebe um alerta e um demonstrativo de tendências indicando congestão ou baixo débito. Outros dispositivos para implante no ventrículo direito já estão em uso experimental. O estudo *CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients* (CHAMPION)¹²⁵ avaliou pacientes com insuficiência cardíaca e em classe funcional III da NYHA em 64 centros americanos. Os pacientes foram randomizados através de um sistema centralizado para um grupo de monitoramento com CardioMEMS ou um grupo controle.

No grupo de monitoramento, os médicos utilizavam dados diários de aferições de pressão de artéria pulmonar para guiar o tratamento. No seguimento médio de 15 meses, observou-se redução de 37% na taxa de hospitalizações relacionadas com insuficiência cardíaca em comparação ao grupo controle. O seguimento de longo prazo do estudo CHAMPION com conversão do grupo controle para o monitoramento das pressões pulmonares demonstrou que estes resultados se mantiveram significativos e clinicamente relevantes no decorrer do tempo.¹²⁶

2.7.2. Na Hipertensão Arterial Sistêmica

As estratégias de telemonitoramento também podem ser aplicadas para controle da PA, mas confundem-se com a abordagem de automonitoramento pressórico. No TASMNH 4,

Diretrizes

1.182 pacientes foram aleatoriamente alocados (1: 1: 1) para a titulação anti-hipertensiva com médico generalista usando leituras clínicas (grupo de cuidados habituais), realizando monitoramento sozinho (grupo de automonitoramento) ou usando automonitoramento com telemonitoramento (grupo de telemonitoramento). Foi verificado que o uso do automonitoramento da PA para titular a terapia anti-hipertensiva em hipertensão mal controlada na atenção primária resulta em menor PA sistólica sem aumentar a carga de trabalho da equipe clínica. Após um ano, os pacientes cuja medicação foi ajustada usando automonitoramento, com ou sem telemonitoramento, tiveram pressão arterial sistólica (PAS) significativamente menor do que aqueles que receberam tratamento ajustado usando a PA no consultório. A PA no grupo de telemonitoramento para titulação de medicação tornou-se mais baixa mais rapidamente (aos seis meses) do que apenas o automonitoramento, um efeito que provavelmente reduz ainda mais os eventos cardiovasculares e pode melhorar o controle de longo prazo.^{127,128}

Diversos estudos também demonstram que estratégias de telemonitoramento de hipertensão arterial sistêmica (HAS) com envolvimento de farmacêutico clínico reportaram impacto benéfico de curto e médio prazo no controle da pressão. Margolis et al.¹²⁹ avaliaram a durabilidade do efeito desta intervenção após 54 meses de seguimento em estudo randomizado em *clusters* de 16 clínicas de cuidados primários, envolvendo 450 pacientes (228 em telemonitoramento e 222 em cuidados habituais). A intervenção intensiva baseada em telemonitoramento pode manter os efeitos por até 24 meses (12 meses após o término da intervenção), perdendo eficácia no longo prazo.¹²⁹

Um estudo de coorte observacional prospectivo monitorou o controle da PA antes e após uma intervenção educacional e introdução à monitoração residencial da PA (MRPA). No grupo de intervenção, 484 pacientes foram instruídos a rastrear sua PA usando um dispositivo de *smartphone* de três a sete vezes por semana. As taxas médias de controle da PA melhoraram para os pacientes que receberam MRPA de 42% para 67% em comparação com os pacientes controle pareados, que melhoraram de 59% para 67% ($p < 0,01$).¹³⁰

O estudo INTERACT foi um ensaio clínico randomizado em que 303 pacientes usando medicação hipotensora e/ou hipolipemiante oral eram alocados para receber ou não mensagens via SMS. O grupo que recebeu mensagem de texto melhorou o uso de medicação prescrita aos seis meses em comparação com o grupo que não recebeu as mensagens. Houve melhoria geral na adesão à medicação de 16%.^{129,131}

Uma revisão sistemática na base de dados Cochrane¹³² buscou estabelecer a efetividade das intervenções realizadas por telefonia celular para melhorar a adesão aos medicamentos prescritos para a prevenção primária de doença cardiovascular em adultos. Os participantes foram recrutados de clínicas de atenção primária ou ambulatórios de base comunitária em países de renda alta (Canadá, Espanha) e países de renda média-alta (África do Sul, China), porém as intervenções recebidas variaram amplamente. Um ensaio avaliou uma intervenção focada na adesão à medicação da PA, fornecida exclusivamente por meio de SMS, e uma intervenção envolveu a monitoração da PA

combinada com *feedback* fornecido via *smartphone*. Os autores julgaram o conjunto de evidências para o efeito de intervenções baseadas no telefone celular em desfechos objetivos (PA e colesterol) de baixa qualidade. Dos dois estudos que avaliaram a adesão à medicação juntamente com outras modificações no estilo de vida, um relatou um pequeno efeito benéfico na redução do colesterol de lipoproteína de baixa densidade e o outro não encontrou benefícios. Outro estudo (1.372 participantes) sobre intervenção baseada em mensagens de texto visando à adesão mostrou uma pequena redução na PAS para o grupo de intervenção que entregou mensagens de texto apenas informativas, mas evidência incerta de benefício para o segundo braço de intervenção que forneceu interatividade adicional. Um estudo examinou o efeito da monitorização da PAS combinada com mensagens do *smartphone* e relatou benefícios moderados de intervenção na PAS e pressão arterial diastólica (PAD). Houve evidências conflitantes de ensaios que visam adesão à medicação com conselhos de estilo de vida por intervenções multicomponentes. Outro estudo, ainda, encontrou grandes benefícios sobre níveis pressóricos, enquanto outro estudo não demonstrou tal efeito. Os autores da Cochrane concluíram que há evidências de baixa qualidade relativas aos efeitos das intervenções realizadas por telefone celular para aumentar a adesão aos medicamentos prescritos para a prevenção primária. Com base nesta revisão, conclui-se que há atualmente incerteza em torno da eficácia dessas intervenções.

2.7.3. Serviços de Emergência

O Brasil tem um sistema de saúde geograficamente distribuído, onde as UBS, as unidades de pronto atendimento (UPA), os hospitais secundários e as ambulâncias estão espalhados por todo o país, muitas vezes em pontos remotos. Os centros especializados estão em unidades de atendimento avançadas, como hospitais terciários, localizados nas grandes cidades. Nesse contexto, ferramentas de Telemedicina podem melhorar o tratamento das emergências.¹³³

A Telemedicina tem diferentes aplicações nos serviços de urgência, que envolvem desde a transmissão do eletrocardiograma, associada ou não a teleconsultorias síncronas, para auxiliar no diagnóstico precoce e manejo dos casos de síndrome coronariana aguda (SCA), SSD clínica para auxílio no diagnóstico, manejo e predição de complicações cardíacas em pacientes com SCA,¹³³ transmissão de imagem de ultrassonografia à beira do leito realizada no pré-hospitalar,¹³⁴ e transmissão de imagem e suporte no diagnóstico e manejo de pacientes com acidente vascular encefálico (AVE) agudo.¹³⁵ O uso de SSD poderia aumentar a adesão às recomendações de diretrizes do manejo de pacientes com SCA, mas ainda faltam evidências acerca de seu impacto em desfechos clínicos nesse contexto.¹³⁵

2.7.4. Na Linha de Cuidado do Infarto Agudo do Miocárdio

As linhas de cuidado do infarto visam integrar, de forma organizada, serviço pré-hospitalar, hospitais e serviços de hemodinâmica que fazem parte do cuidado dos pacientes com IAM em determinada região, a fim de otimizar o manejo dos

pacientes com suspeita clínica. Elas se propõem a delinear um fluxo de atendimento ao paciente, envolvendo o diagnóstico precoce, atendimento pré-hospitalar, tratamento inicial, uso de trombolíticos, encaminhamento para hospital especializado e acompanhamento pós-evento. Almejam um cuidado de alta qualidade, efetivo e seguro ao paciente com IAM otimizando recursos e reduzindo disparidades no acesso ao cuidado.^{133,136}

Serviços de Telemedicina podem desempenhar um papel crucial nas linhas de cuidado do IAM, pois facilitam a comunicação do médico em unidade de emergência ou hospital de baixa complexidade e atendimento pré-hospitalar com cardiologistas de um *hub* ou de hospital com centro de hemodinâmica que irá receber o paciente. Os cardiologistas podem auxiliar: (i) na análise e interpretação do eletrocardiograma, para obter um diagnóstico preciso e precoce de IAM com supradesnivelamento do segmento ST;^{132,137} (ii) na orientação da melhor conduta, incluindo indicação ou não de trombolítico e demais medicamentos, através de teleconsultorias síncronas, isto é, comunicação em tempo real entre o profissional que atende o paciente *in locu* e o especialista a distância^{137,138}; (iii) no acompanhamento do quadro clínico do paciente por meio do telemonitoramento, com transmissão síncrona de dados.¹³⁷

Dessa forma, a inserção de ferramentas de Telemedicina nas linhas de cuidado do IAM é uma tendência mundial. Uma metanálise recente que incluiu estudos na Europa (11), América do Norte (8), América do Sul (5), Ásia (9) e Austrália (2), com um total de 16.960 pacientes, observou evidências consistentes de moderada qualidade que estratégias de Telemedicina associadas ao cuidado usual nesse contexto reduzem em 37% a mortalidade hospitalar (RR 0,63, IC 95% 0,55-0,72), com número necessário para tratar (NNT) de 29 (IC 95% 23-40) quando comparadas ao cuidado usual, sem Telemedicina. Além disso, houve evidências de baixa qualidade que essa intervenção pode reduzir o tempo porta-balão (diferença média 28 (IC 95% -35, -20) minutos, e a mortalidade em 30 dias (RR 0,62, IC 95% 0,43-0,85) e no longo prazo (RR 0,61 IC 95% 0,40-0,92).¹³⁸

No Brasil, foram publicadas iniciativas em Belo Horizonte, Campinas, Salvador, São Paulo e na Região Norte de Minas Gerais, que engloba 89 municípios.^{137,139-143} Observou-se redução do tempo de atraso do sistema e aumento de taxas de perfusão nos casos de IAM com supradesnivelamento do segmento ST, com evidências de redução da mortalidade hospitalar.^{139,143,144}

Um sistema de Telemedicina típico consiste em um centro especializado (*hub*) e várias unidades remotas de atendimento distribuídas em uma região geográfica (*spoke centers*) conectados bidirecionalmente com a ajuda de um canal de comunicação. O centro especializado pode ser um hospital de referência em cardiologia, uma central de regulação do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) ou uma central de Telemedicina. Algumas linhas de cuidado do IAM são compostas de mais de um centro especializado, cada um com determinadas unidades remotas, com abrangência regional.¹⁴⁵ A Diretriz de Telecardiologia no Cuidado de Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda e Outras Doenças Cardíacas de 2015 detalha modelos de

atendimento usando ferramentas de Telemedicina para o cuidado de pacientes com SCA.¹³³

2.7.5. No Controle do Uso de Anticoagulante

A estratégia de autogerenciamento foi associada com um risco significativamente menor de acidente vascular cerebral isquêmico e mortalidade por todas as causas em comparação com o tratamento com os anticoagulantes orais diretos, enquanto não foram observadas diferenças significativas para grandes hemorragias e mortalidade. No entanto, a diminuição da vigilância apresenta um problema potencial na detecção de pacientes que não são capazes de cuidar de seu próprio tratamento. É necessário um programa estruturado de educação para pacientes e/ou seus cuidadores, além dos profissionais de saúde relacionados e de controle de qualidade.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸

2.7.6. Reabilitação Cardíaca

As diretrizes recomendam reabilitação cardíaca para pacientes após IAM, intervenção coronária percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização miocárdica. Entretanto, ainda é subutilizada, com apenas 14% a 31% dos pacientes elegíveis participantes. A dificuldade do paciente em participar das sessões e o custo são importantes barreiras.¹⁴⁹ As intervenções de telessaúde que usam TIC para possibilitar programas remotos de reabilitação podem superar as barreiras comuns de acesso, preservando a supervisão clínica e a prescrição individualizada de exercícios.¹⁵⁰

Em revisão sistemática que incluiu 11 estudos, o tipo de intervenção foi variável, incluindo uso de aplicativos de celular ou em computador, biossensores e intervenções por meio de telefone fixo. A intervenção envolvia prescrição e/ou monitoramento do desempenho e adesão. Todas as intervenções incluíram *feedback*, educação, apoio psicossocial e/ou mudança de comportamento via telefone fixo, mensagens de celular, e-mail, site, tutorial *on-line* ou chat *on-line*.¹⁵¹

O nível de atividade física foi maior no grupo intervenção em relação ao cuidado usual. Em comparação à reabilitação presencial, a intervenção com ferramentas de telessaúde foi mais eficaz para melhorar o nível de atividade física, a aderência ao exercício, a PAD e o colesterol LDL, com evidências de baixa a moderada qualidade. A reabilitação com telessaúde foi semelhante à presencial na capacidade máxima de exercício aeróbico e outros fatores de risco cardiovascular modificáveis.¹⁵¹

O estudo Telehab III foi um ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado, controlado com pacientes em reabilitação cardíaca. Foram 140 pacientes randomicamente alocados para um grupo de reabilitação convencional ou para um grupo com telerreabilitação via internet de 24 semanas associado a reabilitação convencional. O programa adicional de telerreabilitação mostrou melhora na aptidão física e na qualidade de vida e pôde induzir benefícios persistentes para a saúde.¹⁵²

Em um ensaio clínico realizado na China, 98 pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional da NYHA I-III foram randomizados para um programa de treinamento de

Diretrizes

exercícios via teleconsulta por um período de oito semanas em casa ou em acompanhamento ambulatorial habitual. Observaram-se melhorias estatisticamente significativas no grupo experimental em relação à qualidade de vida e teste dos 6 minutos em comparação ao grupo controle. Os resultados corroboram que o treinamento físico via teleconsultoria é um método alternativo eficaz para a reabilitação cardíaca.¹⁵³

O estudo randomizado controlado de não inferioridade REMOTE-CR que testou em 162 pacientes com insuficiência cardíaca os efeitos e custos da reabilitação cardíaca por teleconsultoria em tempo real demonstrou que é uma alternativa custo-efetiva e que pode aumentar o alcance da reabilitação.¹⁵⁴

Reabilitação cardíaca domiciliar pode ser uma alternativa para aumentar o engajamento de pacientes nesse programa por oferecer maior flexibilidade e opções para atividades, sendo então uma possível escolha de acordo com os valores e as preferências do paciente, além de poder ser implementada na sua rotina diária.¹⁵⁵ A associação da telerreabilitação cardíaca com a reabilitação convencional foi mais eficaz e eficiente quando comparada com o programa de reabilitação convencional sozinho, promovendo redução na taxa de reinternação hospitalar por causa cardiovascular e pelo ganho de qualidade de vida durante o tempo do estudo.¹⁵⁶

2.7.7. Monitoração Remota por Dispositivos Implantáveis

O telemonitoramento de marca-passos não demonstrou melhora significativa em qualidade de vida e número de eventos cardiovasculares, mas os eventos foram detectados e tratados mais precocemente, reduzindo as hospitalizações e visitas hospitalares (de rotina e de emergência). Além disso, proporcionaram custo mais baixo que o acompanhamento hospitalar.¹⁵⁷

Outra forma de monitoramento implantável se faz pelo uso de cardiodesfibriladores implantáveis (CDI) ou resincronizadores. Alguns desses dispositivos podem possuir softwares de monitoramento multiparâmetros, como impedância torácica e medidas das pressões de enchimento de câmeras direitas captadas pelo eletrodo posicionado no ventrículo direito. Estudo pioneiro publicado em 2008 sugeriu benefício clínico em paciente com insuficiência cardíaca em classe funcional III da NYHA.¹⁵⁸ Posteriormente, o estudo *IN-TIME* testou estratégia semelhante usando dispositivos (CDI e resincronizadores) com capacidade de monitoramento multi-parâmetros. Neste estudo, os parâmetros estudados foram eventos como taquiarritmia ventricular e atrial, baixa percentagem de estimulação biventricular, aumento na frequência de extrassístoles ventriculares, diminuição da atividade do paciente, e eletrograma intracardiaco anormal. Alterações nestes parâmetros disparavam contato telefônico estruturado. O grupo alocado para telemonitoramento teve redução significativa de desfecho clínico combinado e de mortalidade total.¹⁵⁹ Outros estudos semelhantes também demonstraram redução de desfechos clínicos combinados, muitas vezes relacionados com diminuição de necessidade de visitas presenciais.¹⁶⁰ Os resultados de estudo de coorte de população não selecionada também indicam benefícios do monitoramento remoto com informações dos CDI/terapia de resincronização cardíaca (TRC) sobre mortalidade.¹⁶¹ Uma

metanálise¹⁶² com 11 estudos randomizados e que avaliou 5.703 pacientes, entretanto, não demonstrou resultados consistentes sobre desfechos clínicos. Nesta metanálise, o telemonitoramento por dispositivos foi associado com uma redução no número total de visitas planejadas, não planejadas, e na sala de emergência (RR 0,56; IC 95% 0,43-0,73, $p < 0,001$); porém as taxas de hospitalizações de origem cardíaca (RR 0,96; IC 95% 0,82-1,12, $p = 0,60$) e os desfechos compostos de visitas à emergência, visitas hospitalares não planejadas, ou hospitalizações (RR 0,99; IC95% 0,68-1,43, $p = 0,96$) foram semelhantes entre os grupos. As mortalidades total e cardíaca também foram semelhantes entre os grupos.¹⁶²

2.7.8. Fibrilação Atrial

Pacientes com FA constituem um grupo especial, considerando – entre outras coisas – que a FA foi responsável por aproximadamente 60% dos alertas em marca-passos e resincronizadores/defibriladores (CRT-D) e quase 10% dos alertas em CDIs num banco de dados mundial.¹⁶³ A monitorização remota tem excelente sensibilidade (95%) na detecção de FA, uma característica que se torna mais importante pelo fato de que 90% dos episódios detectados foram assintomáticos.^{164,165} Os benefícios potenciais da monitorização remota incluem detecção e reação precoce (por exemplo, terapia medicamentosa, reprogramação de dispositivo ou cardioversão elétrica) para prevenir a remodelação atrial e eventos adversos graves relacionados à FA. O IMPACT Trial mostrou que a detecção de FA assintomática via monitorização remota diminuiu consideravelmente o tempo para se iniciar a anticoagulação (3 dias versus 54 dias), mas as taxas de acidente vascular cerebral, embolia sistêmica e sangramento não foram significativamente reduzidas.¹⁶⁶

Na fase pré-clínica da arritmia, a triagem com Telemedicina pode detectar casos assintomáticos de FA.⁸⁹ Em um estudo-piloto, a transmissão transtelefônica diária do eletrocardiograma (ECG) facilitou o diagnóstico da FA paroxística assintomática.⁹⁰ Em grandes coortes de pacientes, o serviço de telecardiologia melhorou o manuseio dos pacientes com FA e detectou novos casos da arritmia.¹⁶⁷

O suporte de Telemedicina pode melhorar o diagnóstico da FA silenciosa.¹⁶⁸ Bilgi et al.¹⁶⁹ demonstraram que a avaliação em casa do ECG com suporte da telecardiologia, aumentou a sensibilidade do diagnóstico de FA em idosos e foi útil na identificação domiciliar de indivíduos com FA e sintomas atípicos.¹⁶⁹ O ECG era registrado e transmitido por celular para uma central de telecardiologia 24/7 e avaliado por um cardiologista. O suporte de telecardiologia aumentou a taxa de diagnóstico da FA em domicílio em duas vezes (40 anos), para quatro vezes (60 anos) e sete vezes (70 anos).

O SEARCH-AF mostrou que a utilização de uma derivação de ECG (DI) pelo ECG do iPhone (iECG, AliveCor KardiaMobile) diagnostica com acurácia a FA, tornando essa tecnologia viável para a triagem de FA subclínica na atenção primária e na comunidade.¹⁷⁰ O REHEARSE-AF foi um estudo randomizado para rastreamento de FA que envolveu 1.001 participantes com idade ≥ 65 anos e $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$.¹⁷¹ Os participantes foram randomizados para *screening*

com AliveCor KardiaMobile (iECG) duas vezes por semana durante 12 meses (e ECG adicional no caso de sintomas) ou rotina habitual. A utilização do iECG aumentou o diagnóstico de FA em quase quatro vezes (hazard ratio 3,9; $p = 0,007$).

Smartphones, aplicativos (“apps”) e a tecnologia de armazenamento em nuvem tem potencial para modificar profundamente a prática da Medicina e a forma como as decisões são tomadas. Nas plataformas dos *smartphones*, os aplicativos médicos ou de saúde podem analisar uma série de sinais vitais por meio de sensores embutidos, dispositivos interligados ou periféricos.¹⁷¹ O envio das imagens de ECG por mensagem multimídia pode ser um procedimento de telecardiologia prático e de baixo custo.¹⁷² Essas novas tecnologias podem aumentar a capacidade de detecção das arritmias, mas o real valor desses novos métodos ainda precisa ser avaliado em estudos rigorosamente conduzidos.¹⁷³

2.7.9. Canolopatias

Síndromes elétricas herdadas são indicações menos frequentes para implante de CDI; no entanto, o seu gerenciamento pode ser desafiador porque estes dispositivos são frequentemente implantados em pacientes mais jovens e menos propensos a participar de acompanhamento.¹⁷⁴ Anormalidades elétricas podem ocorrer nessas doenças, que predisõem os pacientes a choques desnecessários e exigem uma programação cuidadosa.¹⁷⁵ A população pediátrica, que frequentemente tem eletrodos epicárdicos implantados, é mais vulnerável. O telemonitoramento pode, portanto, ter utilidade particular em tais pacientes para vigilância, detecção precoce e programação preventiva.¹⁷⁶ No registro multicêntrico de Brugada, o número de visitas externas foi significativamente menor no grupo de telemonitoramento do que no grupo controle ($p < 0,001$), e houve uma tendência sugerindo que o número de choques inapropriados também foi reduzido.¹⁷⁷

2.7.10. Taquicardia e Fibrilação Ventricular

O monitoramento remoto do paciente pode ser valioso para a pronta avaliação da adequação da detecção e a eficácia da terapia administrada. Se o choque for apropriado e o estado clínico for estável, o médico pode tranquilizar o paciente sem necessidade de visita hospitalar. Em estudo-piloto multicêntrico, 81% dos episódios de taquiarritmia ventricular foram analisados remotamente e em 85% dos casos nenhuma outra ação foi necessária.¹⁷⁸ O estudo TRUST demonstrou que o monitoramento remoto permite detecção precoce de taquiarritmias ventriculares em comparação com o seguimento padrão (1 dia vs. 36 dias para fibrilação ventricular e 1 dia versus 28 dias para taquicardia ventricular, $p < 0,001$).¹⁷⁹ Outros benefícios potenciais do monitoramento remoto são a prevenção de choques inadequados e também de choques apropriados, porém desnecessários. Detecção inadequada devido a taquiarritmias supraventriculares (ou por *oversensing* da onda T) pode levar a notificação do paciente para reprogramação intra-hospitalar ou outras intervenções.¹⁸⁰ O fornecimento adequado de choque do CDI para taquicardias ventriculares estáveis e lentas pode levar à reprogramação do dispositivo

com um uso mais amplo de terapias antitaquicardia indolores. A taquicardia ventricular rápida autolimitada recorrente e assintomática, que entra na janela de fibrilação ventricular (que dispara alertas com alguns sistemas, independentemente da terapia administrada), pode ser detectada precocemente e uma intervenção apropriada é programada para evitar tempestades elétricas. Além disso, o tratamento oportuno dessas taquicardias pode prevenir a depleção precoce da bateria causada pelas cargas recorrentes e administração de choques.^{176,181}

2.7.11. Cardiopatia Congênita

O diagnóstico precoce das cardiopatias congênitas pode ser feito pela tele-ecocardiografia, de modo a guiar a conduta terapêutica.¹⁸² Um estudo norte-americano multicêntrico com 338 bebês pareados (com e sem acesso à telemedicina) com nenhuma ou doença cardíaca menor mostrou uma redução estatisticamente significativa na porcentagem de bebês transferidos para um hospital terciário (10% versus 5%) e no tempo total e de permanência na UTI.¹⁸³ A telemedicina aumenta a capacidade dos cardiologistas pediátricos prestar cuidados de alta qualidade a um maior número de pacientes, porém faltam estudos de alta qualidade para avaliar o impacto dessa intervenção.

2.8. Teletomografia e Telerressonância Cardiovascular

Apesar da aparente semelhança entre a teleimagem e o serviço diagnóstico local, há divergências que atingem um quinto dos casos. Focando especificamente nas divergências com impacto clínico, atinge-se 1 a 3% dos casos. Podemos levantar hipóteses de que as razões para essa divergência podem ser imagens com qualidade inadequada, indisponibilidade de dados clínicos do paciente, como história, exame físico e antecedentes, falta de acesso a exames laboratoriais realizados, falta de acesso a outros exames de imagem realizados, fadiga e simples variação interobservador.

Pode ser difícil distinguir entre o fluxo de trabalho no diagnóstico de imagem no hospital local e o telediagnóstico. As imagens geradas são armazenadas no sistema de imagem (*Picture Archiving and Communication System* ou PACS, por exemplo). São então analisadas pelo departamento de radiologia (além de outras áreas que lidam com imagens, como cardiologia e obstetrícia). Na teleimagem, a imagem é transmitida para um centro externo e então analisada como seria localmente. São necessários estudos que comparem o desempenho da teleimagem com o diagnóstico de imagem local. Pode até se supor que apresentem o mesmo desempenho, mas a evidência é fundamental para se confirmarem nossas suposições e pode determinar não apenas se a teleimagem pode ser realizada, como também as condições ótimas para que se realize com segurança, trazendo redução de custos, sem prejuízo ao paciente.

2.8.1. Padrão DICOM

Em 1993, foi apresentado um novo grupo de serviços, que já vinha sendo desenvolvido nos anos anteriores, o padrão *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM). O objetivo foi padronizar os dados e informações obtidas

Diretrizes

por métodos de imagem, normatizando as regras com que as informações médicas são transmitidas e armazenadas. Esse grupo de serviços tem como característica a utilização de um formato digital que associa imagens às informações, do tipo metadados, com capacidade de otimizar a busca, troca de informação e utilização das imagens por softwares específicos. Além disso, as especificações DICOM são atualizadas de tempos em tempos, sem que a funcionalidade já estabelecida seja abandonada.^{184,185}

2.8.2. RMC, TCC e Telemedicina

Existem complexidades adicionais relacionadas aos exames de ressonância magnética contrastada (RMC) e tomografia computadorizada (TCC). Essas características fazem com que alguns cuidados sejam necessários nos serviços que contam com esses exames. Desde a marcação do exame, onde há a necessidade de definir a sua indicação precisa – ex.: estresse farmacológico (dipiridamol, adenosina, dobutamina), avaliação de isquemia miocárdica, viabilidade, valvopatias, cardiomiopatias específicas, entre outros –, passando pela necessidade de médicos no local do exame devido ao uso frequente de contraste e medicações, técnicos de enfermagem capazes de obter acesso venoso adequado, biomédicos e tecnólogos com treinamento e experiência específica na aquisição e pós-processamento das imagens de RMC e TCC, utilizando softwares dedicados a tais análises.

A análise dos exames deve ser feita por médicos especialistas experientes, com formação específica nessa área de atuação do diagnóstico por imagem. Essa formação demora em geral dois anos e não tem uma oferta ampla em todo o território nacional. Isso limita o número de especialistas com treinamento adequado para o exercício apropriado de RMC e TCC.

A complexidade para a realização dos exames de RMC e TCC com orientação e interpretação a distância, junto à necessidade de especialistas para a análise dos mesmos e a possibilidade de o exame ocorrer a qualquer momento, de acordo com a indicação clínica, faz com que a Telemedicina seja cada vez mais importante nessa atividade.

2.8.3. Conselho Federal de Medicina e Tele-TCC e Tele-RMC

Em 2014 o CFM atualizou as normas para o exercício da tele-TCC/tele-RMC no Brasil.¹⁸⁶ Essas valem para a prática de transmissão de imagens de pacientes entre diferentes locais para a produção de um relatório médico, uma segunda opinião de especialista ou uma revisão clínico-imagenológica. As relacionadas ao tópico deste texto estão listadas abaixo:

- Dados clínicos – A transmissão dos exames por tele-TCC/tele-RMC deverá ser acompanhada dos dados clínicos necessários do paciente, colhidos pelo médico solicitante, para a elaboração do relatório.
- Autorização do paciente – O paciente deverá autorizar a transmissão das suas imagens e dados por meio de consentimento informado, livre e esclarecido.
- Especialista local e a distância – A responsabilidade pela transmissão de exames e relatórios a distância será

assumida obrigatoriamente por médico especialista na área de RMC e TCC.

- Limites para a prática a distância – Em caso de exame de imagem não contrastada (por exemplo, escore de cálcio – EC), e quando não existir médico especialista no estabelecimento de saúde, o médico responsável pelo paciente poderá solicitar ao especialista o devido suporte diagnóstico a distância.
- Especialista exigido – Deve haver obrigatoriamente um médico especialista local nos serviços onde são realizados exames de imagem contrastada, e também onde são realizados exames de RMC e TCC.
- Responsabilidade partilhada – A responsabilidade profissional do atendimento cabe ao médico especialista assistente do paciente que realizou o exame. O médico especialista que emitiu o relatório a distância é solidário nesta responsabilidade.
- Sede em território brasileiro – As pessoas jurídicas que prestarem serviços em Tele-TCC/Tele-RMC deverão ter sede em território brasileiro e estar inscritas no CRM de sua jurisdição. No caso de o prestador ser pessoa física, ele deverá ser médico com competência em RMC e TCC.
- Normas operacionais – Foge ao escopo deste texto, mas informações específicas podem ser encontradas em outro documento com as normas operacionais e requisitos mínimos para a transmissão e manuseio dos exames e laudos de diagnóstico por imagem a distância.
- Compressão e transmissão das imagens – Os protocolos de comunicação, formato dos arquivos e algoritmos de compressão deverão estar de acordo com o padrão atual DICOM e HL7. A avaliação da taxa de compressão é de responsabilidade do médico especialista.
- Visualização e processamento das imagens – É de responsabilidade do médico especialista garantir as características técnicas das estações remotas de trabalho, monitores e condições ergonômicas que não comprometam o diagnóstico.
- Segurança e privacidade – Os sistemas informatizados utilizados para transmissão e manuseio dos dados clínicos, dos laudos de diagnóstico por imagem, bem como para compartilhamento de imagens e informações, devem obedecer às normativas do CFM. Especificamente para tele-TCC/tele-RMC, os sistemas devem atender aos requisitos obrigatórios do “Nível de Garantia de Segurança 2 (NGS2)”, estabelecida no Manual de Certificação para Sistemas de Registro Eletrônico em Saúde vigente, editado pelo CFM e pela Sociedade Brasileira de Informática em Saúde (SBIS).

2.8.4. Transmissão dos Exames

A transmissão do exame deve respeitar as normas do CFM no que diz respeito a qualidade e segurança, porém, nos exames de RMC e TCC, como geralmente o tamanho das imagens é maior, se faz necessária infraestrutura com banda de dados adequada capaz de fazer essa transmissão. É importante ressaltar que o médico especialista responsável pelo laudo vai precisar fazer o *download* dessas imagens. Dessa forma, a escolha das sequências importantes após a aquisição das

imagens e o método de compressão são fundamentais para o bom funcionamento desse fluxo.

2.8.5. Softwares e Workstations para Pós-Processamento

Desde as imagens do ECG, até o bloco tridimensional das imagens de angiotomografia coronariana (ATC) passando para a grande variedade de sequências da RMC, diversos parâmetros das imagens devem ser avaliados. Muitos desses vão precisar de softwares específicos para serem obtidos.

Avaliação do EC – A medida do EC é feita através de softwares que acompanham as estações de trabalho, geralmente compradas em conjunto com os tomógrafos, ou feita por outros programas ou “plugins” independentes. Geralmente é informado no laudo o valor obtido da calcificação por cada artéria, o valor total do EC e o percentil para o sexo e idade de cada paciente, baseado em vários estudos populacionais, sendo um dos mais utilizados e recomendados o estudo MESA (*MultiEthnic Study of Atherosclerosis*).^{187,188} Outros dados como a idade arterial e a variação do risco global cardiovascular do paciente, tendo como base o ECG também podem ser descritos.

Avaliação da ATC – Após a fase de aquisição adequada visando à melhor resolução temporal e espacial das coronárias, e a edição do ECG feita geralmente no próprio tomógrafo, outras aplicações auxiliam o diagnóstico.

Softwares com capacidade de estender as artérias coronárias em um único plano (*Curved Planar Reconstruction* ou CPR), visualizar imagens em três dimensões renderizada (utilizando técnica de 3D-Volume-Rendering), visualizar imagens 2D com imagens em múltiplos planos oblíquos (*Multipplanar Reconstruction* ou MPR) e a caracterização das placas coronárias, assim como a medida objetiva das estenoses, podem ajudar muito na interpretação dos achados até a demonstração de forma mais clara para o médico solicitante.¹⁸⁹

Avaliação da RMC – A RMC é um dos métodos de imagem mais versáteis disponíveis. Tem uma grande capacidade de produzir imagens em praticamente qualquer plano anatômico e fornece um amplo leque de sequências de pulso que geram imagens com características específicas e permitem desde a avaliação e função ventricular até a caracterização tecidual do miocárdio.¹⁹⁰ Dessa forma, existe uma grande quantidade de aplicações disponíveis por softwares, e apenas como exemplos limitados podemos citar:

- avaliação dos volumes, massa ventricular e da função cardíaca direita e esquerda;
- análise dos fluxos intracardíacos para medida do QP-QS, shunts e disfunção orovalvares;
- pós-processamento de angioressonância com medida dos diâmetros vasculares;
- caracterização tecidual visando quantificar a perfusão, a massa com necrose/fibrose, o depósito de ferro por avaliação do T2*, assim como os mapas paramétricos dos valores de T1, T2 e T2*.

A utilização de programas de *software* junto aos exames de RMC e TCC é fortemente recomendada e pode melhorar o tempo necessário para se avaliar um exame, tornar essa

avaliação mais precisa e demonstrar esses achados no laudo de forma mais clara.

2.8.6. Banco de Dados, Comunicação e Arquivamento de Imagens

A integração entre o RIS (*Radiology Information System*) e o PACS possibilita um registro único dos pacientes otimizando as informações ao se combinarem imagens com dados clínicos. Isso torna o processo mais ágil e seguro. É um formato cada vez mais utilizado nos serviços de saúde, geralmente oferece acesso remoto, facilitando a tele-TCC/tele-RMC, e melhora os processos administrativos e a comunicação.

Existem várias soluções no mercado, inclusive com base na nuvem utilizando a plataforma na web. Esse acesso remoto a imagens e a capacidade de distribuir a informação do laudo em um sistema universal padrão ajudam muito no fluxo de trabalho.

O laudo nada mais é do que uma forma de comunicação, que tem como principal objetivo transmitir a avaliação das imagens analisadas por um especialista a outro médico que precisa dessa informação para o processo decisório. Quanto mais completa e mais clara a informação transmitida, mais importante se torna o exame solicitado. Existe uma tendência ao desenvolvimento de laudos estruturados que unem a informação escrita a tabelas, figuras e fotos, todos em conjunto para que a informação fique a mais clara e precisa possível.

Assim como descrito anteriormente, o laudo pode ser disponibilizado por meio de sistemas avançados como o RIS, porém outras formas de transmissão dessa informação, incluindo aplicativos de mensagem instantânea como o Whatsapp, também podem ser utilizadas. De acordo com o CFM,¹⁹¹ o WhatsApp e plataformas similares podem ser usados para comunicação entre médicos e seus pacientes, bem como entre médicos e médicos em caráter privativo para enviar dados ou tirar dúvidas com colegas, ou em grupos fechados de especialistas ou do corpo clínico de uma instituição ou cátedra, com a ressalva de que todas as informações passadas têm absoluto caráter confidencial e não podem extrapolar os limites do próprio grupo, tampouco circular em grupos recreativos, mesmo que compostos apenas por médicos.

2.8.7. Indicações Clínicas da RMC e TCC

Interessantemente, não existe na literatura nenhum trabalho do impacto clínico da aplicação da tele-RMC ou tele-TCC. Desta forma, as indicações clínicas presentes nesta diretriz recebem todas as indicações com nível de evidência C, como opinião de especialistas em consenso, sem trabalhos que avaliem desfechos ou custo-efetividade. Conhecendo essa limitação, citamos no final desse documento as principais indicações do uso da tele-TCC/tele-RMC nesta subárea da imagem cardiovascular.¹⁹²

Os exames de RMC e TCC são cada vez mais frequentes e possuem características que tornam sua utilização pela Telemedicina muito interessante, em particular em países continentais como o Brasil e com limitado número de especialistas em RMC e TCC disponíveis. A possibilidade de um especialista estar acessível potencialmente a qualquer momento pode ajudar no manejo dos pacientes e diminuir

Diretrizes

custos na saúde, seja pela otimização do tempo dos especialistas disponíveis, seja na agilidade dos laudos para pacientes internados que podem abreviar sua permanência nos hospitais, além de outros exemplos relacionados a essa evolução dentro da Medicina.

3. Telerrobótica Aplicada à Cardiologia

3.1. Telecirurgia Robótica

O conceito de telecirurgia surgiu no início dos anos 70, iniciado pela NASA.¹⁹³ O objetivo do projeto original era fornecer assistência médica aos astronautas durante sua missão remota.

Dispositivos de telecirurgia robótica são aplicações em que o cirurgião controla remotamente um robô executando a operação. O sistema da Vinci® (da Vinci® surgical system; Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA), a plataforma robótica de maior uso atualmente, segue essa abordagem. O cirurgião trabalha em um console separado do campo operatório e seus movimentos da mão são percebidos e transmitidos para os instrumentos ao lado do paciente. Há um grande benefício ergonômico para o cirurgião além da incorporação de funções como o cancelamento do tremor das mãos ou ampliação à visão do campo (em três dimensões) em que o cirurgião está interessado. No entanto, essas plataformas não incorporam muita automação e requerem o envolvimento contínuo do operador humano (cirurgião) por questões regulatórias.

O primeiro robô cirúrgico para procedimentos cardíacos criado foi o sistema ARTEMIS.¹⁹⁴ Projetado como um sistema de tele cirurgia e tele presença para procedimentos cardíacos, foi usado para treinamento, planejamento e execução de procedimentos minimamente invasivos.

Atualmente a cirurgia cardíaca robótica tem sido usada principalmente para reparo da válvula mitral e revascularização do miocárdio, autorizados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 2002 e 2000, respectivamente. Técnicas mais recentes auxiliam nos procedimentos de manipulação do coração por meio da compensação de seus movimentos. No entanto, a implementação dessa técnica em larga escala encontra barreiras devido ao seu alto custo¹⁹⁵ e ausência de estudos randomizados que demonstrem superioridade sobre as técnicas minimamente invasivas tradicionais, com ou sem procedimentos híbridos.¹⁹⁶

A primeira cirurgia cardíaca robótica de válvula mitral foi realizada em 1998 por Carpentier, na França, e por Mohr na Alemanha. Nesse mesmo ano, Carpentier realizou a primeira cirurgia de revascularização do miocárdio, em Paris, e Reichenspurner realizou a cirurgia de revascularização com o *ZEUS Robotic Surgical System* (Computer Motion, Goleta, CA), controlado por voz, em Munique.^{196,197} Desde então, essa técnica vem sendo popularizada por proporcionar menor agressão cirúrgica, menor tempo de circulação extracorpórea e clampeamento da aorta, e menor tempo de internação quando comparada com a técnica aberta convencional.¹⁹⁷

A incorporação do sistema robótico DaVinci® permitiu melhor visualização do campo cirúrgico pela captura tridimensional e magnificação de dez vezes, resultando em

maior precisão do procedimento cirúrgico com menores incisões, após estabelecimento de curva de aprendizado.^{198,199} Adicionalmente, houve redução das taxas de todas as complicações, notadamente de infecção, transfusão de sangue, e retorno às atividades laborativas, com impacto nos custos totais do procedimento. Esse fato foi observado especialmente entre pacientes de alto risco, como idosos, aqueles que apresentam fração de ejeção menor que 20%, portadores de diabetes de difícil controle e doença pulmonar obstrutiva crônica grave.²⁰⁰ Outro benefício foi nas cirurgias híbridas, angioplastia e minimamente invasivas em pacientes com doença arterial coronariana obstrutiva multilateral.²⁰¹

A Cirurgia Integrada por Computador e a Telemedicina estão se tornando populares no mundo desenvolvido. O avanço da tecnologia robótica associado ao progresso da tecnologia da informação, como a Internet das Coisas, permite que os braços robóticos sejam controlados a distância, viabilizando a telecirurgia robótica. A telecirurgia, portanto, permite aos cirurgiões realizar operações em lugares remotos, longe de seus pacientes, melhorando o acesso e, potencialmente, a qualidade do tratamento médico.

Como em outras ferramentas da Telemedicina, a telecirurgia pode ampliar o acesso a intervenções em áreas remotas ou centros onde os especialistas em determinada cirurgia não estão presentes, por exemplo. A importância da Telemedicina, telecirurgia e cirurgia a distância não se restringe à capacidade de realizar procedimentos médicos em áreas onde estes não estão disponíveis e pode ser estendida à telementoria, que envolve a formação de profissionais médicos na realização desses procedimentos.²⁰² Nesse domínio, a telecirurgia poderia beneficiar, ainda, pacientes que requerem intervenções de grande complexidade e pequena prevalência, casos em que a expertise médico-cirúrgica não está amplamente disponível. A aquisição de expertise por especialistas em novas tecnologias tem sido acompanhada por programas de mentoria – *proctors*. A Telemedicina, na cirurgia robótica, pode prover um treinamento com *proctors* a distância, conectados remotamente (telementoria), ampliando o acesso às tecnologias inovadoras.^{203,204}

Os resultados das cirurgias robóticas ainda carecem de análises de longo prazo, tanto em relação aos desfechos duros, como morte por todas as causas ou morte cardiovascular, infarto do miocárdio fatal, AVE, necessidade de nova revascularização, e patência dos enxertos vasculares. Como nas cirurgias tradicionais, a seleção dos pacientes é fundamental, e o objetivo deve ser a revascularização completa, lembrando que a insuflação de CO₂ diminui o retorno venoso pelo aumento da pressão intratorácica, podendo comprometer os parâmetros hemodinâmicos de pacientes com disfunção ventricular esquerda e portadores de doença obstrutiva crônica, que teriam os maiores benefícios com a cirurgia minimamente invasiva. São relatados estudos com séries de casos, com cerca de 110 pacientes, reportando sucesso cirúrgico de 90% em 30 dias, sem necessidade de cirurgia aberta, e seguimento máximo de cinco anos.²⁰⁵⁻²⁰⁷

A maior experiência foi relatada por Cavallaro et al.,²⁰⁸ que descreveram a morbimortalidade pela cirurgia robótica de revascularização do miocárdio em 2.582 pacientes entre 2008 e 2010, concluindo que houve menores taxas de

complicações pós-operatórias em pacientes selecionados, mas que esses benefícios diminuíram em pacientes multilaterais.²⁰⁸

Nos EUA, são realizadas anualmente aproximadamente 1.700 cirurgias cardíacas robóticas, dos quais 35,5% são para reparo de válvula mitral.²⁰⁹ O FDA introduziu em 2011 um plano de vigilância pós-comercialização conhecido como *Medical Device Epidemiology Network*, aproveitando a IA para análise de dados do mundo real, incluindo registros internacionais e dados eletrônicos de registros médicos, para preencher a lacuna de obtenção de evidências concomitante à implementação da inovação tecnológica, sem comprometer a segurança do paciente.²¹⁰

É importante mencionar que nenhuma das técnicas de cirurgia robótica faz parte do rol de políticas públicas do Brasil, tampouco estão incluídas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde.²¹⁰ Nesse sentido, o CFM, por intermédio da Resolução 2.227/2018, revogada, havia regulado a telecirurgia robótica, justamente antevendo a ampliação dos benefícios da técnica e facilitando o acompanhamento da curva de aprendizado por *proctors* em locais remotos. Assim, uma cirurgia robótica no Brasil poderia ser assistida remotamente por especialista em um grande centro de outro país. Embora o CFM tivesse permitido o emprego da telecirurgia robótica no Brasil, restringiu o método aos profissionais habilitados para exercer a Medicina no país.³⁹ Cabe ressaltar que, no Brasil, os programas de mentoria/proctor não foram regulamentados mais amplamente, exceto no Estado da Paraíba, onde o CRM, por intermédio da Res CRM-PB 182/2018, definiu regras que disciplinam a prática e conferem segurança jurídica ao ato médico.³⁹

Além do que foi discutido acima, há também uma falta de sincronização entre o vasto potencial dessas tecnologias e o aparato ético e legal vigente. Ao contrário de uma política nacional abrangente, existe um cenário geral de fragmentação caracterizado pela existência de diferentes normas e padrões emitidos por diversos órgãos e com focos distintos.⁷ Mesmo que um único instrumento dificilmente alcançasse esses objetivos, a fragmentação é mais um obstáculo a ser superado para se alcançar o potencial da Telemedicina e da telecirurgia em nosso meio.

Entre outras barreiras ao seu uso prático, deve-se mencionar a escassez de recursos e conhecimentos técnicos, além de questões de infraestrutura. O Brasil é um país de distribuição regional desigual em termos de disponibilidade de banda larga.⁷ Isso significa que a infraestrutura da rede de dados em banda larga é um dos fatores mais limitantes para a expansão da Telemedicina em geral e da telecirurgia em particular, em especial no interior do Brasil.

3.2. Angioplastia Robótica

Pode-se afirmar que a ICP é um tratamento minimamente invasivo de alta previsibilidade e segurança. Entretanto, trata-se de procedimento de execução manual, operador-dependente, cuja execução é obrigatoriamente presencial, demandando a ação física dos médicos. É sabido que em cenários de intervenções de alta complexidade e alta tecnologia, a proficiência plena somente é alcançada em ambientes de

alto volume. Ressalta-se também que a angioplastia coronária é realizada obrigatoriamente através da exposição de radiação ionizante, tanto para profissionais quanto pacientes. Em consequência, são altos os riscos potenciais de danos ocupacionais à saúde decorrentes não só da radiação, mas também da necessidade de proteção individual²¹¹⁻²¹³ (p.e. avental de chumbo com peso médio de 7 kg).

Recentemente foi desenvolvida a intervenção coronária assistida por robô como alternativa para reduzir a dependência da operação manual,²¹⁴⁻²²⁴ potencialmente reduzindo os danos relativos à exposição de radiação.²²⁵ Estudos clínicos demonstram a segurança e eficácia do sistema robótico, que já possui aprovação para utilização rotineira nos EUA e na Comunidade Europeia. Entretanto, apesar de animador, o conjunto de evidências científicas atuais é inicial e limitado ao número de pacientes tratados, não permitindo maiores considerações sobre eventuais riscos e benefícios da técnica, sobretudo com relações às particularidades de sua aplicação em subgrupos de interesse clínico.

4. Telemedicina como Prestação de Serviços e na Saúde Suplementar

4.1. Prestação de Serviços

Atualmente, estima-se que mais de 60% de todas as instituições de saúde, e entre 40% e 50% de todos os hospitais norte-americanos usam alguma forma de transmissão de dados por meio digital.²²⁶ Em 2016, uma instituição de saúde norte-americana reportou que a comunicação de dados digitais em saúde (e-mail, telefone e vídeo) excedeu as consultas físicas.²²⁷

É importante ressaltar, entretanto, que a despeito dos novos modais de transmissão e meios de comunicação entre médicos e pacientes, as responsabilidades éticas e legais permanecem iguais às que regem as formas tradicionais de relacionamento entre médicos e pacientes.²²⁸ Os cardiologistas devem informar seus pacientes sobre os serviços prestados pela Telemedicina e suas limitações, a capacidade de seguimento tardio, através do encorajamento do envio de informações regulares para seus médicos assistentes, e como os pacientes podem receber informações eletrônicas que promovam a saúde.

O reembolso é determinante-chave para o sucesso de intervenções clínicas. O movimento em direção ao reembolso baseado em valor, em vez do pagamento por serviço, que fornece incentivos para a prestação de cuidados nos ambientes com menor custo, a identificação e a interação com pessoas de alto risco antes do início da doença, e o uso eficiente de equipes integradas de cuidados, todos fornecem incentivos para o crescimento da Telemedicina. Compreender o efeito do reembolso dentro do contexto de modelos alternativos de pagamento é uma prioridade.

Embora a trajetória do reembolso baseado em valor seja incerta, a eficiência na prestação de cuidados será inevitavelmente uma prioridade em qualquer cenário. Uma questão relacionada é assegurar que essas tecnologias sejam usadas para pacientes que satisfazem os requisitos clínicos apropriados. Nos EUA, o reembolso dos serviços médicos

Diretrizes

por Telemedicina vem se expandindo gradualmente, passando de uma cobertura dos serviços prestados em locais rurais para um programa mais amplo (*Medicare Access and CHIP Reauthorization Act*).²²⁹ No Brasil, foram criados projetos de capacitação e de educação médica continuada com especial atenção para o modelo de atendimento SAMU/UPA, desenvolvidos pelo Ministério da Saúde e Hospitais privados.²³⁰

No que se refere ao pagamento dos serviços de Telemedicina e telessaúde no Brasil, como já destacado, deve-se considerar que a principal fonte de recursos tem sido o setor público, por meio de:²³¹⁻²³³

- editais de agências de fomento à pesquisa e inovação nacionais (como o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq e a Financiadora de Estudos e Projetos – FINEP) e regionais (fundações estaduais de amparo à pesquisa);
- convênios ou transferência direta de recursos para Universidades e Secretarias de Saúde, no bojo do Programa Telessaúde Brasil, depois Telessaúde Brasil Redes;
- contratos de prestação de serviço entre os gestores públicos e centros de telessaúde dos núcleos universitários;²³²
- projetos no âmbito dos hospitais agraciados com a renúncia fiscal pelo programa PRO-ADI SUS, do Ministério da Saúde.²¹⁵

Observa-se que muitos desses investimentos ocorreram numa fase inicial do desenvolvimento da tecnologia no país e apenas alguns dos núcleos fomentados se transformaram em serviços ativos sustentáveis.²³² É clara a necessidade de incluir os procedimentos de telessaúde no rol de procedimentos remunerados pelo SUS, de forma a regulamentar e fomentar seu uso rotineiro no sistema de saúde.

A saúde suplementar, por sua vez, carece de mecanismos formais de remuneração e reembolso das atividades de telessaúde, de modo que as ações de Telemedicina, neste setor, têm sido voltadas para a otimização do cuidado e redução dos custos, e muitas vezes associadas a condições específicas, como o acidente vascular cerebral.²³¹

Cabe registrar que a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, por intermédio da Portaria 26, de 2 de agosto de 2017, tornou pública a decisão de incorporar a tecnologia de monitoramento remoto para avaliação de pacientes portadores de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI) no âmbito do SUS. Trata-se de inédita incorporação de tecnologia de monitoramento remoto decorrente de demanda da indústria. O demandante avaliou o impacto orçamentário da tecnologia em cinco anos, considerando, no caso-base, apenas os gastos diretos com a compra do dispositivo de monitoramento remoto e da oferta do monitoramento convencional. Um segundo cenário analisado usou um modelo dinâmico de estados transicionais para levar em conta custos de oportunidade de ambas as tecnologias, explorando vantagens e desvantagens de cada estratégia. A decisão implica, obrigatoriamente, a inclusão da tecnologia no SUS em 180 dias após a publicação da portaria de incorporação pelo Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, mas até

o presente não houve divulgação do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PC/DT), disponibilizando-a no SUS.²³⁴

Infelizmente ainda existem várias lacunas no processo de reconhecimento dos serviços médicos de Telemedicina no quesito reembolso. O exemplo acima é o único que se encontra deliberado para a saúde pública. O processo de codificação em classificações hierarquizadas ou outras modalidades de pagamentos para os diversos serviços em Telemedicina ainda não está devidamente estruturado.

Um conjunto mais completo e estruturado de códigos também permitiria fornecer dados mais precisos para abordar a escassez de avaliação econômica sistemática dos benefícios da Telemedicina tanto em modelos de pagamento por serviço como baseado em valor.²³⁵ Preencher essa lacuna é essencial para orientar os provedores públicos e privados de atendimento em saúde, os compradores e investidores de tecnologia, enquanto tomam decisões sobre o retorno do investimento nesse campo.

4.2. A Telemedicina na Saúde Suplementar

O Brasil, em 1988, optou pela instituição de um sistema de saúde de acesso universal, integral e gratuito, nos termos do art. 196 da Constituição Federal. No entanto, a assistência à saúde é livre à iniciativa privada, o parágrafo 1º do art. 199 da Carta Magna estabelece a abrangência da participação da iniciativa privada: “As instituições privadas poderão participar de forma complementar do SUS, segundo diretrizes deste, mediante contrato de direito público ou convênio, tendo preferência as entidades filantrópicas e as sem fins lucrativos.”²³⁶

A Saúde Suplementar assiste a mais de 47 milhões de beneficiários no Brasil, regida por legislação própria, cuja regulação compete à ANS. Trata-se de um sistema de saúde com características próprias e marco regulatório disciplinado em legislação específica (Lei nº 9.656/1998). Os benefícios auferidos com o desenvolvimento notável da TIC, igualmente, são aplicáveis à saúde suplementar. No entanto, deve-se realçar que, em virtude das peculiaridades da legislação que rege o setor, as operadoras de planos de saúde são obrigadas a ofertar uma miríade de procedimentos incluídos no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS.²³⁷

Vale dizer, ainda, que ao contratar um plano de saúde se busca prioridade no acesso à médicos e às terapias que suplementem o Rol de Políticas ofertadas no SUS. A maior parte dos beneficiários da saúde suplementar reside em grandes centros, mais 35 milhões de beneficiários da saúde suplementar nas regiões Sudeste (28.650.281) e Sul (6.912.748), mais de 18 milhões estão nas capitais. Ao analisar o cruzamento dos dados demográficos dos beneficiários da saúde suplementar e dos médicos brasileiros, inclusive cardiologistas, nota-se que nessas regiões a proporção de médicos por habitantes (beneficiários da saúde suplementar) é diversa da verificada na saúde pública, onde há, verdadeiramente, áreas remotas sem cobertura. Torna-se imperioso considerar que a relação presencial médico-paciente é a regra na saúde suplementar, sem prejuízo da possibilidade de se disponibilizarem recursos de Telemedicina.²³⁸

Nessa senda, os diversos serviços prestados no âmbito da Telemedicina são plenamente aplicáveis na saúde suplementar; contudo, prover consultas presenciais, inclusive com especialistas, em vez da sua versão “tele”, é uma imposição legal. Os recursos de TIC não devem ser ofertados para substituir o presencial, mas ser opção no aprimoramento da assistência, também no contexto da saúde suplementar.

Aumentar a eficiência nos cuidados de saúde exigirá melhorias na qualidade, bem como reduções de custos.²³⁹ A integração da Telemedicina em ambulatorios e hospitais, inclusive no âmbito da saúde suplementar, pode ajudar a alcançar ambos objetivos.²⁴⁰

A assistência médica é, sem dúvida, um dos mais – se não o mais – complexos setores da economia. Capital considerável, além de persistência por anos, serão necessários para a construção de um sistema efetivo de Telemedicina. A adoção difundida desse tipo de prática exigirá adaptações comportamentais por parte de muitos médicos, organizações e pacientes.²⁴¹ Ainda há a necessidade de regular melhor o setor nessa área.

A Telemedicina pode ser uma alternativa acessível para atender às necessidades de saúde de populações vulneráveis que têm múltiplas comorbidades, exigindo frequentes serviços de saúde.²⁴² Melhorando o envolvimento do paciente, a Telemedicina pode fornecer uma plataforma eficaz para os pacientes se envolverem em suas próprias decisões.²⁴³ Por exemplo, a *Veterans Health Administration*, nos EUA, introduziu um programa nacional de Telemedicina, o *Care Coordination-Home Telehealth*. Esse modelo permite que os pacientes gerenciem suas próprias condições.²⁴⁴ Alguns estudos importantes demonstraram que o modelo de decisões compartilhadas reduziu as taxas de hospitalização.²⁴⁵

O acesso desigual à saúde, mesmo na saúde suplementar, persiste no Brasil e exige grandes investimentos para melhorar a organização dos sistemas de saúde. Mesmo quando os serviços de saúde e orientações baseadas em evidências estão disponíveis para condições comuns e relevantes, como hipertensão e diabetes, a lacuna de implementação é gigantesca e as melhores práticas não são absorvidas pelos profissionais de saúde ou medidas recomendadas não são implementadas pelos pacientes e suas famílias. A ciência da implementação revelou-se, nas últimas décadas, tão importante quanto a análise de dados para o reconhecimento de gargalos que impedem o uso completo de medidas preventivas e terapêuticas que assegurem benefícios aos pacientes, que podem viver mais e melhor, beneficiando-se de todo o conhecimento disponível,²⁴⁶ reduzindo custos e aumentando a eficiência dos sistemas privados de saúde.

A teleconsulta direta de médico para paciente, ainda não regulamentada no Brasil, representa o modelo mais frequentemente utilizado. Um relatório dos EUA demonstrou que a telecardiologia foi útil tanto para avaliar os novos encaminhamentos quanto os pós-operatórios recentes, com o potencial benefício da transferência de conhecimento para a atenção primária local. No Canadá, a teleconsulta tem sido útil para avaliação de novos pacientes com síncope e taquicardia supraventricular.²⁴⁷ No Reino Unido, uma ampla gama de serviços de telecardiologia em pacientes internados

e ambulatoriais está disponível nos hospitais distritais usando várias tecnologias.²⁴⁸ Essa abordagem melhorou o acesso, foi custo-neutra e aumentou a satisfação dos pacientes. Os autores enfatizaram que tal abordagem complementava, mas não substituiu, as consultas regulares.

Existe um crescimento exponencial na demanda por cuidados domiciliares através de aplicações diretas ao consumidor baseadas na web, que incluem aplicativos para *tablets* e *smartphones*.²⁴⁹ Muitos provedores de saúde no exterior estão adotando essa tecnologia como uma maneira de fornecer cuidados de baixo custo para problemas comuns que poderiam resultar em uma visita ao departamento de emergência.²⁵⁰ A maioria dessas aplicações depende exclusivamente de conexões de vídeo e áudio com *software* adicional para agendamento, faturamento, compartilhamento de imagens fixas e documentação. Além disso, alguns periféricos, como dispositivos de detecção de ritmo cardíaco compatíveis com *smartphone*,²⁵¹ estão disponíveis para compra por um preço decrescente.

A exiguidade de capital para a aquisição e manutenção de equipamentos e infraestrutura em Telemedicina continua a ser uma barreira para a implementação mais difundida.²⁵² Isso é particularmente verdadeiro para muitos provedores de redes de saúde ou pequenos sistemas que podem carecer dos recursos necessários e frequentemente têm demandas conflitantes por fundos disponíveis. Outros custos associados a um programa de Telemedicina incluem salário, apoio administrativo e suprimentos, custos de desenvolvimento e atualização de *softwares* e aplicativos, programas de treinamento e iniciativas para promover o programa aos pacientes.²⁵³ Com o aumento da conectividade móvel, dos *smartphones* e da compactação de vídeo, os custos para implementar interações simples de Telemedicina diminuiram.

Atualmente, nenhum dos procedimentos utilizados em Telemedicina integram o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Saúde Suplementar, ou seja, há um vazio regulatório que coloca a Telemedicina em um terreno de conjecturas e expectativas frustradas dissociado do interesse do setor regulamentado. Também não há evidências científicas concretas disponíveis que sustentem o emprego formal dessa tecnologia.³⁸

A Telemedicina é uma inovação disruptiva com potencial para mudar a saúde, e é provável que sua influência aumente rapidamente. Guiada pelo que é melhor para os pacientes, a Telemedicina, se aplicada adequadamente, ajudará a inaugurar uma nova era para atenção à saúde, que será construída por pacientes e médicos, identificando novas maneiras de cuidados, aumentando a qualidade e racionalizando o custo também no âmbito da saúde suplementar.²⁴⁰

5. Avaliação Econômica e Impacto Orçamentário da Incorporação da Telemedicina Aplicável à Cardiologia no Brasil

5.1. Conceitos de Avaliação Econômica em Telemedicina

A implementação de serviços de Telemedicina busca fornecer cuidados de saúde de qualidade e de fácil acesso a

Diretrizes

um baixo custo.²⁵⁴ Desde a década de 1990, à medida que a capacidade tecnológica de comunicação avançava, os serviços de Telemedicina começaram a se fazer mais presentes.²⁵⁵

O surgimento de novas capacidades relacionadas à Telemedicina e sua integração em sistemas de prestação de cuidados oferece oportunidades para melhorar o atendimento clínico baseado em valor, a promoção da saúde e a prevenção de doenças.²⁵⁶

Entre os valores associados à adoção de serviços de Telemedicina, tem-se a colaboração com a acessibilidade ágil dos pacientes aos centros de alta complexidade,²⁵⁷ a redução de mortalidade²⁵⁸ e a redução da frequência de internações dos pacientes.²⁵⁹

Na cardiologia, recentes publicações retratam serviços de Telemedicina e teleconsultoria como eficazes na gestão de pacientes com insuficiência cardíaca crônica,^{260,261} realização de laudos de eletrocardiogramas, orientação aos pacientes através de aplicativos móveis,²⁶² reabilitação cardíaca,²⁶³ entre outros.

Através das experiências relatadas, é consenso que a Telemedicina oferece benefícios interessantes para melhorar a acessibilidade e a qualidade dos cuidados de saúde.²⁶⁴ No entanto, os investimentos científicos e financeiros necessários para introduzir essas tecnologias no sistema de saúde são altos,²⁶⁵ o que potencializa a importância de que estudos acurados de análise econômica sejam conduzidos a fim de orientar decisões de implementação de serviços de Telemedicina.^{265,266}

A análise econômica é um dos pilares da avaliação da saúde que tem por objetivo apoiar e orientar a tomada de decisão. Para que uma nova tecnologia seja aplicada a um processo, ela deve substituir as alternativas existentes com igual ou melhor resultado. Ou seja, deve ser efetiva. Além disso, os resultados assim obtidos devem ter um custo inferior às alternativas ou apresentar valores razoáveis em relação aos benefícios, ou seja, serem custo-efetivas.

No entanto, a avaliação econômica das estratégias de Telemedicina apresenta algumas especificidades: mudança constante de tecnologia, falta de desenho de estudo adequado para gerenciar amostras subdimensionadas, inadequação das técnicas convencionais de avaliação econômica e problema de avaliação de resultados de saúde e não diretamente relacionadas à saúde.²⁶⁷ Como consequência, diferentes tipos de análise de custos ganharam um papel importante na avaliação de serviços de Telemedicina.

5.2. Métodos Econômicos Aplicados

Diferentes abordagens têm sido usadas para avaliar o impacto econômico da adoção de serviços de Telemedicina com diversos níveis de aceitabilidade. Basicamente, existem cinco métodos para calcular a relação custo-eficácia entre intervenções convencionais e Telemedicina: análise de minimização de custos, análise de custo-benefício, análise de custo-efetividade, análise custo-utilidade. Além disso, o retorno do investimento tem sido usado em projetos de Telemedicina.²⁶⁸

A análise de minimização de custos pressupõe que ambas as alternativas (convencional e Telemedicina) tenham a mesma

eficácia em termos de resultados de saúde, mas que sejam diferentes em termos de custos. Na análise de minimização de custo, mudanças são consideradas, mas os resultados na saúde são mantidos inalterados. Por exemplo, a telecardiologia para laudo de eletrocardiograma assume o mesmo resultado, mas tem custos diferentes. Consequentemente, os gestores têm que considerar apenas as diferenças nos custos para decidir qual alternativa é menos dispendiosa.²⁶⁹

A análise custo-benefício reconhece que diferentes projetos são igualmente eficazes, mas os resultados e custos mudam. Mudanças nos custos e desfechos de saúde são consideradas simultaneamente e dão um valor monetário ou numérico não apenas aos custos, mas também aos resultados de saúde, a fim de expressar a relação não dimensional US\$ de custo/US\$ de benefício. No entanto, a ideia de dar valores monetários aos resultados de saúde, como anos de vida, nem sempre é aceitável para os tomadores de decisão na área da saúde.

A análise de custo-efetividade aparece como uma solução quando os custos e resultados são considerados simultaneamente, sem dar valores monetários aos resultados. Cada resultado é definido de acordo com sua unidade específica, de modo que os índices finais demonstram uma relação entre os resultados econômicos e de saúde. Portanto, a decisão final dependerá da relação que o tomador de decisão considera melhor. Essa relação (relação custo-efetividade incremental (do inglês *incremental cost-effectiveness ratio*) – ICER representa o custo para cada unidade de resultado adicional.²⁵²

A análise custo-utilidade considera a qualidade de vida das pessoas e o tempo de vida que elas obterão como resultado de uma intervenção. É um caso particular de custo efetividade, em que os resultados são medidos em termos de anos de vida plena vividos, geralmente expressos em anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life-year* – QALYs) ou anos de vida ajustados por incapacidade (*disability-adjusted life-year* – DALY). A OMS recomenda um valor para o DALY equivalente a três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita*.

O retorno do investimento é uma relação não dimensional entre o valor monetário investido e os ganhos monetários resultantes desses investimentos e mede a eficiência do investimento.²⁷⁰

5.3. Revisão da Literatura

Uma revisão sistemática da literatura de estudos de revisão de avaliações de custos e benefícios da adoção de serviços de Telemedicina foi conduzida pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em 2016, reunindo as publicações de 2000 a 2016.¹⁰⁵ Considerando as palavras-chave empregadas no estudo, atualizou-se a busca da revisão na base Pubmed e o critério de inclusão era apenas estudos relacionados à cardiologia. Além disso, acrescentaram-se outras revisões buscadas manualmente em bases e/ou revistas da área. Dessa forma, a busca contemplou artigos de revisão da literatura sobre a avaliação da incorporação de serviços de Telemedicina em cardiologia do período de 2000 até abril de 2019.

As variáveis de informações de método de análise econômica, objetivo do serviço de Telemedicina em

cardiologia, efetividade clínica e redução de custos foram extraídas dos estudos. Para a efetividade, foram avaliados o impacto em redução de mortalidade, a redução de internações, a melhora no manejo de medicações e a antecipação de diagnóstico.

A partir das buscas e aplicação dos critérios de exclusão, 35 artigos foram analisados na íntegra por dois pesquisadores (AE e BZ) para extração das variáveis. A figura 5.1 apresenta o fluxo de seleção dos artigos.

O número de estudos voltados à Telemedicina, especialmente no acompanhamento de doenças crônicas, aumentou na última década. Dos 35 estudos identificados, 19 foram publicados após 2015. A Tabela 5.1 apresenta um resumo das características dos artigos.

Dentre os estudos, 26 avaliaram o serviço de Telemedicina de telemonitoramento *mHealth* como a intervenção primária *versus* tratamento usual presencial. Entre as justificativas dos autores, é frequente a facilidade de uso dos celulares móveis, por meio de aplicativos, para acompanhamento remoto e ágil comunicação com os pacientes.²⁷¹

Os desfechos mais comuns entre os estudos avaliados foram: redução de mortalidade (54% das revisões avaliadas) e redução no número de reinternações hospitalares (57% das revisões avaliadas), sendo que ao menos um desses desfechos apareceu em 26 estudos. Outros resultados esperados foram em redução no período de internação, diagnóstico precoce e melhor adesão aos medicamentos.

Por outro lado, as avaliações econômicas foram menos frequentes. Apenas 16 revisões encontraram resultados conclusivos sobre a inclusão de análises de custos, destas, 13 afirmaram que o serviço de Telemedicina representou

uma economia para a fonte pagadora por causar redução de custos. Oito revisões apresentaram discussões sobre a inclusão de alguma avaliação econômica da incorporação da Telemedicina na cardiologia, sendo custo-efetividade o método mais presente (sete estudos) e um estudo de custo-minimização. Um estudo sugeriu que as poucas avaliações econômicas existentes ainda são de baixo rigor metodológico, não permitindo uma conclusão assertiva sobre a viabilidade econômica da implementação.^{264,271}

De modo resumido, estudos de telemonitoramento de insuficiência cardíaca mostraram que as estratégias de apoio (vídeo conferência ou telefone) são custo benéficas, ou seja, tem um potencial de retorno financeiro. Estudos que avaliaram monitorização através de dispositivos cardíacos mostraram uma relação custo-efetividade incremental de US\$ 13.979 por QALYs. Em uma metanálise, o telemonitoramento por dispositivos mostrou uma redução de 44% nas visitas hospitalares, sem efeito na mortalidade, mas com economia de 15-50% dos custos diretos em saúde.²⁷² Os resultados econômicos de telemonitorização não invasiva são ainda mais heterogêneos. Alguns ensaios clínicos demonstraram resultados neutros, outros uma redução significativa de readmissões por insuficiência cardíaca e uma redução de custo total direto de € 3.546 por paciente por seis meses de seguimento.²⁷³ Em um ensaio clínico Holandês, o TEHAF trial, a probabilidade de monitoramento remoto ser custo-efetivo foi de 48% (limiar de € 50.000/QALY), provavelmente pelas diferenças entre as instituições. Um dos estudos mais detalhados foi desenvolvido para perspectiva do sistema de saúde da Inglaterra, através de modelo de Markov, comparando tratamento usual, suporte por telefone ou telemonitoramento a distância para pacientes com insuficiência cardíaca após alta hospitalar. Assumindo

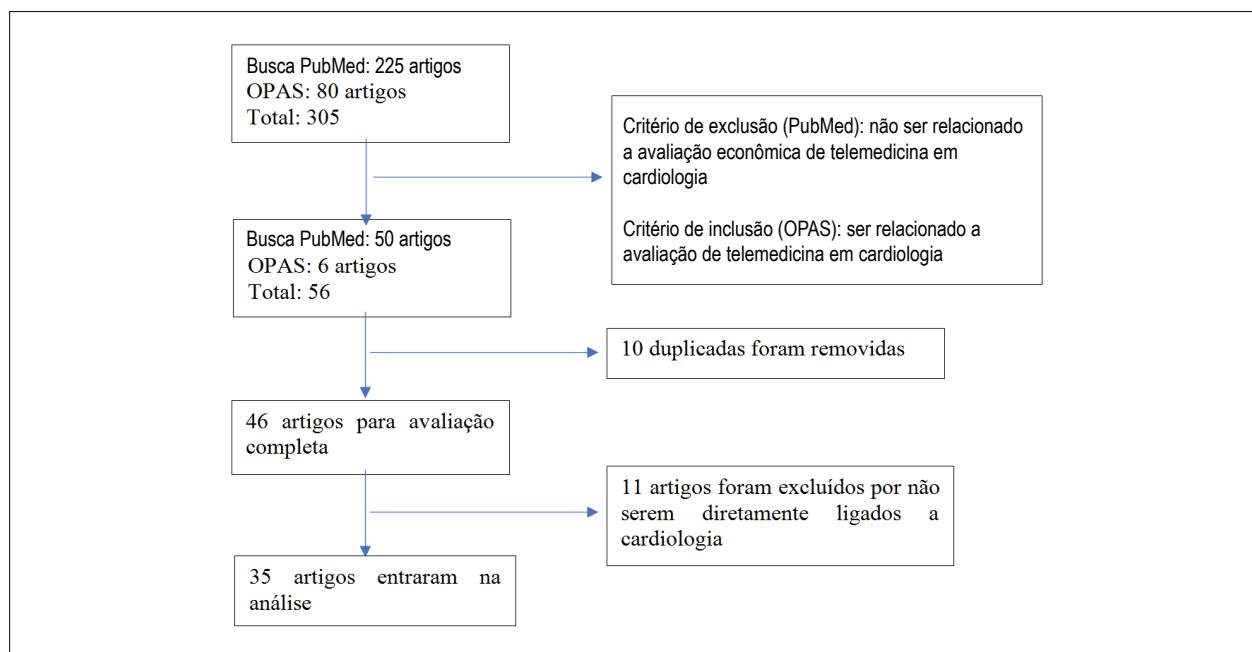


Figura 5.1 – Fluxo de seleção dos artigos de análise econômica em telemedicina aplicada a cardiologia.

Diretrizes

Tabela 5.1 – Estudos de avaliações econômicas de Telemedicina em cardiologia

#ID	Autores	Ano	Número de artigos avaliados	Categoria dos serviços de Telemedicina	Foco do serviço	Redução de mortalidade	Redução no número de internações	Redução do período de internação
1	López-Villegas A, Catalán-Matamoros D, Martín-Saborido C, Villegas-Tripiana I, Robles-Musso E. ²⁸⁴	2016	7	Telemonitoramento (mHealth)	Insuficiência cardíaca	NA	NA	Sim
2	Cajita MI, Gleason KT, Han HR. ²⁷¹	2016	10	Telemonitoramento (mHealth)	Insuficiência cardíaca	NA	NA	NA
3	Louis AA, Turner T, Gretton M, Baksh A, Cleland JG. ²⁷⁰	2003	24	Telemonitoramento (mHealth)	Insuficiência cardíaca	Sim	Sim	Sim
4	Kassavou A, Sutton S. ²⁵⁴	2018	17	Comunicação mobile e automatizada	Orientação de uso de medicação	NA	NA	NA
5	Lin MH, Yuan WL, Huang TC, Zhang HF, Mai JT, Wang JF. ²⁶⁴	2017	39	Telemonitoramento (mHealth)	Insuficiência cardíaca crônica	Sim	Sim	Sim
6	Kotb A, Cameron C, Hsieh S, Wells G. ²⁸⁵	2015	30	Comparação entre serviços de teleconsultoria por telefone	Insuficiência cardíaca	Sim	Sim	Sim
7	Yun JE, Park JE, Park HY, Lee HY, Park DA. ²⁸⁶	2018	37	Telemonitoramento (mHealth)	Insuficiência cardíaca	Sim	Sim	NA
8	Seto E. ²⁶⁹	2008	9	Telemonitoramento (mHealth)	Insuficiência cardíaca	NA	NA	NA
9	Grustam AS, Severens JL, van Nijnatten J, Koymans R, Vrijhoef HJ. ²⁶⁰	2014	22	Telemedicina	Insuficiência cardíaca crônica	Sim	Sim	NA
10	Lee M, Wang M, Liu J, Holbrook A. ²⁸⁷	2018	7	Teleconsultoria	Orientação de uso de medicação	Sim	NA	NA
11	Klersy C, De Silvestri A, Gabutti G, Raisaro A, Curti M, Regoli F, et al. ²⁸⁸	2011	17	Telemonitoramento (mHealth)	Insuficiência cardíaca	NA	Sim	Não
12	Conway A, Inglis SC, Clark RA. ²⁸⁹	2014	25	Telemonitoramento (mHealth)	Hipertensão	Sim	Sim	Sim
13	Duan Y, Xie Z, Dong F, Wu Z, Lin Z, Sun N, Xu J. ²⁹⁰	2017	46	Telemonitoramento (mHealth)	Hipertensão	NA	Sim	NA
14	Kitsiou S, Paré G, Jaana M. ²⁹¹	2015	15	Telemonitoramento (mHealth)	Insuficiência cardíaca crônica	Sim	NA	NA
#ID	Redução do período de internação	Diagnóstico antecipado	Maior adesão à terapia	Não se mostrou conclusivo	Redução de custos	Método de análise econômica mais frequente entre os artigos		
1	Sim	Sim	NA	NA	Sim	Custo-efetividade		
2	NA	NA	NA	Sim	NA	NA		
3	Sim	Sim	NA	NA	Sim	Custo-efetividade		
4	NA	NA	Sim	NA	NA	NA		
5	Sim	NA	NA	NA	NA	NA		
6	Sim	NA	NA	NA	NA	NA		
7	NA	NA	Sim	NA	NA	NA		
8	NA	NA	NA	NA	Sim	Custo-minimização		
9	NA	NA	NA	NA	Sim	Custo-efetividade		
10	NA	Sim	NA	NA	NA	NA		
11	Não	NA	NA	NA	Sim	Custo-efetividade		
12	Sim	NA	NA	NA	NA	NA		
13	NA	Sim	NA	NA	NA	NA		
14	NA	NA	NA	NA	Sim	NA		

Continuação Tabela 5.1 – Estudos de avaliações econômicas de Telemedicina em cardiologia

#ID	Autores	Ano	Número de artigos avaliados	Categoria dos serviços de Telemedicina	Foco do serviço	Redução de mortalidade	Redução no número de internações	Redução do período de internação
15	Polisena J Tran K Cimon K Hutton B McGill S Palmer K ²⁹²	2010	21	Telemonitoramento (mHealth)	Insuficiência cardíaca congestiva	Sim	Sim	Sim
16	Pandor A Thokala P Gomersall T Baalbaki H Stevens JW Wang J ²⁶⁶	2013	2	Telemonitoramento (mHealth)	Insuficiência cardíaca	Sim	Sim	NA
17	Inglis SC Conway A Clark RA.; Cleland JG ²⁸⁵	2015	27	Teleconsultoria	Insuficiência cardíaca	Sim	Sim	NA
18	Liu S, Feng W, Chhatbar PY, Liu Y, Ji X, Oviagele B ²⁸⁶	2015	13	Telemonitoramento (mHealth)	Risco de acidente vascular encefálico	Sim	NA	NA
19	Knox L, Rahman RJ, Beedie C ²⁸⁷	2017	26	Telemonitoramento (mHealth)	Insuficiência cardíaca crônica	Sim	Sim	Sim
20	Pandor A Gomersall T Stevens JW Wang J Al-Mohammad A Bakhal A ²⁸⁸	2013	21	Telemonitoramento (mHealth)	Insuficiência cardíaca	NA	Sim	NA
21	Hamilton SJ, Mills B, Birch EM, Thompson SC ²⁵⁵	2018	9	Telemonitoramento (mHealth)	Reabilitação cardíaca e Insuficiência cardíaca	NA	NA	NA
22	Inglis SC Clark RA Dierckx R Prieto-Merino D Cleland JG ²⁸⁹	2015	25	Telemonitoramento (mHealth)	Insuficiência cardíaca	Sim	Sim	NA
23	Paré G Jaana M Sicotte C ²⁹⁰	2007	16	Telemonitoramento (mHealth)	Hipertensão e doenças cardíacas	NA	Sim	Sim
24	Shah A Clarke M Sharma U ²⁹¹	2011	13	Telemonitoramento (mHealth)	Insuficiência cardíaca congestiva	NA	Não	Não
25	Rawstorn JC, Gant N, Direito A, Beckmann C, Maddison R ¹⁵¹	2016	11	Teleconsultoria	Reabilitação cardíaca	Sim	NA	NA
26	Neubeck L Redfern J Fernandez R Briffa T Bauman A ²⁹²	2009	11	Telemonitoramento (mHealth)	Doença coronariana	Sim	NA	NA
#ID	Diagnóstico antecipado	Maior adesão à terapia	Não se mostrou conclusivo			Redução de custos	Método de análise econômica mais frequente entre os artigos	
15	NA	NA	NA			NA	NA	
16	NA	NA	NA			Sim	Custo-efetividade	
17	NA	NA	NA			NA	NA	
18	Sim	NA	NA			NA	NA	
19	Sim	NA	NA			NA	NA	
20	NA	NA	NA			NA	NA	
21	Sim	Sim	NA			NA	Custo-efetividade	
22	Sim	NA	NA			Não	NA	
23	Sim	NA	NA			Não	NA	
24	NA	NA	NA			Sim	NA	
25	Sim	NA	NA			NA	NA	
26	Sim	NA	NA			Sim	NA	

Diretrizes

Continuação Tabela 5.1 – Estudos de avaliações econômicas de Telemedicina em cardiologia

#ID	Autores	Ano	Número de artigos avaliados	Categoria dos serviços de Telemedicina	Foco do serviço	Redução de mortalidade	Redução no número de internações	Redução do período de internação
27	Huang K Liu W He D Huang B Xiao D Peng Y. ³⁰¹	2015	9	Teleconsultoria	Doença coronariana	Sim	NA	NA
28	Purcell R McInnes S Halcomb EJ. ³⁰²	2014	13	Telemonitoramento (mHealth)	Insuficiência cardíaca crônica	Sim	Sim	NA
29	Chaudhry SI Phillips CO Stewart SS Riegel B Mattera JA Jerant AF Krumholz HM. ³⁰³	2007	9	Telemonitoramento (mHealth)	Insuficiência Cardíaca	NA	Sim	Sim
30	Pfaeffli Dale L, Dobson R, Whittaker R, Maddison R. ³⁰⁴	2016	7	Telemonitoramento (mHealth)	Doenças cardiovasculares	NA	NA	NA
31	Rush KL Hatt L Janke R Burton L Ferrier M Tetrault M., ²⁶²	2018	16	Teleeducação	Insuficiência cardíaca crônica	NA	Sim	Sim
32	Hameed AS, Sauermann S, Schreier G. ³⁰⁵	2014	9	Comparação entre serviços de teleconsultoria por telefone	Insuficiência Cardíaca	NA	NA	NA
33	Feltner C Jones CD Feltner C Zheng ZJ Sueta CA Coker-Schwimmer EJ Arvanitis M. ²⁵⁹	2014	47	Telemonitoramento (mHealth)	Insuficiência Cardíaca	NA	Sim	NA
34	Beatty AL, Fukuoka Y, Whooley MA. ¹⁵⁰	2013	3	Telemonitoramento (mHealth)	Reabilitação cardíaca	NA	NA	NA
35	Driscoll A, Meagher S, Kennedy R, Hay M, Banerji J, Campbell D, Cox N, Gascard D, Hare D, Page K, Nadurata V, Sanders R, Patsamanis H. ²⁵⁸	2016	29	Telemonitoramento (mHealth)	Insuficiência cardíaca	Sim	Sim	Sim
#ID	Diagnóstico antecipado	Maior adesão à terapia	Não se mostrou conclusivo			Redução de custos	Método de análise econômica mais frequente entre os artigos	
27	Sim	NA	NA			NA	NA	
28	Sim	NA	NA			Sim	NA	
29	NA	NA	NA			Sim	Custo-efetividade	
30	NA	Sim	NA			Sim	NA	
31	Sim	Sim	NA			Sim	NA	
32	Sim	Sim	NA			Não	NA	
33	NA	NA	NA			NA	NA	
34	Sim	Sim	NA			NA	NA	
35	NA	NA	NA			NA	NA	

custos mensais de £ 27 para atendimento usual, £ 179 para suporte por telefone e £ 175 para telemonitoramento em horário comercial, a estratégia com melhor relação de custo-efetividade foi o telemonitoramento, com valores menores que £ 20.000 por QALY. A estratégia de suporte por telefone foi muito desfavorável, com um ICER de £ 228.035/QALY comparada com telemonitoramento.²⁷⁴

As variáveis de avaliação de efetividade se repetem entre os estudos, merecendo destaque a redução da mortalidade e da frequência de internações. Porém, métodos acurados de coleta de custos, definição de quais variáveis de custos devem ser coletadas e a aplicação de modelos econômicos ainda carece de uma orientação padrão na literatura. Mais de 70% dos estudos não levaram em consideração pelo menos uma categoria: custo para o sistema de saúde, despesas com pacientes e familiares, ou perda de produtividade. Muitos falham por não incluir salários e benefícios, tempo de treinamento, investimentos com capital amortizado, operações de apoio de dados e acompanhamento e despesas fixas (*overhead*). Além disso, um limitador importante nessas análises econômicas tem sido a grande heterogeneidade da tecnologia (intervenção) e mesmo o grupo controle (alternativas). A velocidade de avanço nas tecnologias que suportam serviços de Telemedicina é impressionante, partindo de estruturas complexas e grandes investimentos, há menos de dez anos, para soluções efetivas de baixo custo baseadas em celulares e dispositivos móveis.^{256,263} Trata-se de serviços distintos com maior investimento inicial, mas cuja maioria dos dados aponta um retorno do investimento ao longo do tempo pelo volume de pacientes que consegue evitar o consumo do sistema de saúde tradicional.^{260,269} Isto requer que métodos de avaliação econômica acompanhem o comportamento do serviço, incluindo desfecho dos pacientes atendidos ou monitorados pelo serviço de Telemedicina ao longo do tempo. Pela diversidade de benefícios alcançados, metodologias de custos empregadas, dados dedicados que reflitam realidades locais do sistema de saúde precisam ser avaliados para entender a custo-efetividade dessas tecnologias.

5.4. Avaliações Econômicas de Telemedicina no Brasil

Gradativamente, essas novas tecnologias vêm sendo introduzidas na rotina dos hospitais, clínicas e consultórios, seja no setor privado ou no público no Brasil. A primeira dessas tecnologias a ser utilizada foi a transmissão de dados de ECG para laudos a distância. Em 1994, iniciou-se a utilização dessa tecnologia pela empresa Telecardio, transmitindo os exames via telefone, e em 1995 o Instituto do Coração (InCor) criou um serviço chamado de ECG-FAX. Posteriormente, em 2005, foi implementado no Hospital das Clínicas da UFMG o sistema de telecardiologia, ou projeto Minas Telecardio.²⁷⁵ Em 2007, o Ministério da Saúde, com o objetivo de desenvolver ações de apoio às equipes de atenção básica por meio da educação permanente e de tecnologias virtuais, instituiu o Programa Telessaúde Brasil, mais tarde denominado Telessaúde Brasil Redes. Inicialmente, foram constituídos nove Núcleos de Telessaúde no Brasil, tendo início a oferta de teleconsultorias (consulta entre profissionais) e telediagnósticos (ECG) no setor público. Atualmente, diversas empresas oferecem serviços de laudos de monitoramento ambulatorial da pressão arterial

(MAPA), Holter e ecocardiograma a distância e análise de imagens. A IA já é atualmente utilizada em teleconsultorias e encontra-se em estágio avançado na elaboração de laudos de exames diagnósticos. Telemonitoramento de pacientes com insuficiência cardíaca também é realidade no Brasil.

A utilização rotineira dessas tecnologias no Brasil mostra indiretamente suas respectivas efetividades, e a existência perene das empresas que atuam no setor constitui uma medida indireta de custo-efetividade, muito embora sejam poucos os estudos formais sobre o assunto no Brasil.

No entanto, pelo menos duas iniciativas de aplicação de novas tecnologias em cardiologia no Brasil foram o foco desses estudos de custo-efetividade: 1) o serviço de Telemedicina e monitoramento a distância de pacientes do InCor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2) o sistema de telediagnóstico e teleconsultoria da Rede de Telessaúde de Minas Gerais (RTMG) do Hospital da Clínicas da UFMG.

Como complemento aos resultados encontrados nos serviços de telemedicina de cardiologia, uma análise de estimativa de economia gerada ao Estado do Rio Grande do Sul através do projeto TelessaúdeRS, que oferece serviço de teleconsultoria de 20 especialidades clínicas, foi conduzida e apresentada nesse capítulo como uma terceira abordagem para avaliar economicamente um serviço de Telemedicina no Brasil.

5.5. Serviço de Telemedicina e Monitoramento de Pacientes do InCor-FMUSP

Stevens et al. avaliaram o impacto das quatro principais condições cardíacas – insuficiência cardíaca, IAM, FA e hipertensão – no Brasil em 2015 sob o aspecto financeiro e desabilidade dos pacientes.²⁷⁶ Especificamente para a hipertensão, compararam os cuidados convencionais com os proporcionados pela Telemedicina e por meio de um sistema de suporte estruturado por telefone para avaliar o custo-efetividade dessas duas tecnologias em um horizonte temporal de 30 anos a partir de 2015. Um resumo dos resultados encontrados é mostrado na tabela 5.2.

Tabela 5.2 – Resultados da comparação de tratamento de pacientes com hipertensão com cuidados convencional, por meio de Telemedicina e por meio de um sistema de suporte estruturado por telefone em um horizonte temporal de 30 anos a partir de 2015

	Cuidado convencional	Telemedicina	Suporte estruturado por telefone
Custo total (R\$)	5.832	55.930	49.870
Custo incremental (R\$)		50.098	44.038
Anos de vida adicionais ¹		1,89	1,61
Custo por ano de vida adicional (R\$/ano)		26.437	27.281

¹Anos de vida adicionais significa o impacto na longevidade com qualidade de vida para o paciente.

Diretrizes

Assumindo um referencial da OMS, uma intervenção que tenha um custo por ano de vida entre um e três vezes o PIB *per capita* por QALY é considerada custo-efetiva, as duas tecnologias foram consideradas custo-efetivas pelos autores. No entanto, as autoridades sanitárias brasileiras ainda não definiram qual o valor do ICER que deve ser considerado no país. Assim, não se pode inferir com segurança se os procedimentos empregados em Telemedicina, no âmbito do SUS, seriam custo-efetivos ou não dentro dos cenários avaliados. A legislação brasileira impõe que os produtos, fármacos ou procedimentos incluídos nos protocolos do SUS devam ser avaliados quanto à segurança, eficácia, efetividade e custo-efetividade, assim, carecemos de uma referência efetiva para validar a avaliação econômica em questão.²⁷⁷

5.6. Sistema de Telediagnóstico e Teleconsultoria da Rede de Teleassistência de Minas Gerais (RTMG) do Hospital das Clínicas da UFMG

O Centro de Telessaúde (CTS HC/UFMG) coordena a RTMG, uma rede colaborativa constituída em 2005 por sete universidades públicas de Minas Gerais: UFMG, Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ), Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes) e Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM).

As atividades de teleassistência são teleconsultorias e telediagnóstico. As teleconsultorias são majoritariamente assíncronas por meio de plantões reguladores em Medicina, enfermagem, odontologia, fisioterapia, farmácia, psicologia, nutrição e fonoaudiologia. O telediagnóstico consiste em análise e laudos de eletrocardiogramas, MAPA, Holter e retinografia e teleconsultorias síncronas em cardiologia para suporte aos casos clínicos críticos. O serviço está registrado no CRM do Estado de Minas Gerais.

A RTMG iniciou suas atividades por meio do projeto de pesquisa “Minas Telecardio” em 2006, implantando um serviço de telecardiologia com laudos de ECG e teleconsultorias em 82 municípios de Minas Gerais. Ao longo do tempo, expandiu suas atividades e, atualmente, estão conectados à Rede 814 municípios com mais de 1.000 pontos de telessaúde em Minas Gerais. Dentro do projeto do Ministério da Saúde ONTD, iniciou em setembro de 2017 a oferta de serviços de telecardiologia em nível nacional, atendendo atualmente 90 municípios nos Estados do Acre, Bahia, Ceará, Mato Grosso e Roraima. Essa expansão foi em parte resultante dos estudos que demonstraram a custo-efetividade do sistema para os principais financiadores da RTMG (Ministério da Saúde e Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais).

Andrade et al.,²⁷⁸ utilizando-se dos resultados do Projeto Minas Telecardio, compararam a relação custo-benefício da realização do laudo de ECG a distância, considerando a hipótese de que há benefício econômico na realização do eletrocardiograma através da telecardiologia, em comparação com o encaminhamento do paciente para realização do exame em outras localidades de referência.²⁷⁸ O estudo foi realizado entre junho de 2006 e novembro de 2008 em 82 municípios do interior do estado de Minas Gerais. Cada município

recebeu um microcomputador com eletrocardiógrafo digital, com possibilidade de envio dos traçados e comunicação com plantão de cardiologia em hospitais universitários da RTMG. Os gastos com o projeto foram divididos em duas categorias: com implantação e com manutenção do sistema de telecardiologia. O custo de deslocamento dos pacientes foi avaliado incluindo o custo de transporte (a cargo da prefeitura) e os custos com alimentação durante o período de ausência do domicílio e o custo de oportunidade do indivíduo por perder o dia de trabalho (ambos custeados pelo paciente). Avaliou-se o custo-benefício sem inclusão (perspectiva do serviço público de saúde) e com inclusão (perspectiva da sociedade) dos custos dos pacientes. Para a situação presencial, acrescentou-se ainda o custo do ECG e o custo da consulta, R\$ 5,15 e R\$ 10,00 respectivamente (Tabela SUS). As fontes de dados para a análise foram principalmente a Pesquisa Nacional de Amostra de Domicílios (PNAD), Sistema de Informações Ambulatorial SIA-SUS e CNES.

Considerando-se os custos de implantação e manutenção do projeto de R\$ 1.818.282,87 e o número de exames realizados no período de 30 meses (62.865 exames entre agosto de 2006 a dezembro de 2008), o custo unitário de cada laudo a distância foi de R\$ 28,92. Um resumo dos resultados é mostrado na tabela 5.3.

Uma análise de sensibilidade mostrou que os resultados são sensíveis ao custo de deslocamento do paciente, particularmente em relação ao salário do motorista e número de pacientes por veículo. Tendo em vista a pequena diferença entre as situações 1 e 2, pode-se concluir que, em algumas situações, a telecardiologia pode não ser mais econômica sob o ponto de vista do serviço público de saúde.

É importante observar que, naquele momento, a escala do sistema era relativamente baixa e, como suas atividades possuem elevado custo fixo, resultou em um alto custo do laudo a distância. À medida que o sistema foi estendido para outros municípios, o custo das atividades foi sendo sucessivamente reduzido, tornando o sistema cada vez mais custo-efetivo.

Em 2007, o Ministério da Saúde, com recursos da OPAS, contratou com o CTS HC/UFMG o projeto “Análise da Gestão Financeira de Serviços de Telessaúde Aplicados na Atenção Básica”. Nesse projeto, a análise de sustentabilidade econômica da aplicação da telessaúde na Atenção Básica foi baseada na comparação de custos entre duas situações:

- I. atendimento presencial: quando o paciente é atendido na Atenção Básica e necessita posteriormente ser encaminhado para o nível secundário;

Tabela 5.3 – Comparação de custos entre as alternativas laudo a distância e laudo presencial no Projeto Minas Telecardio²⁷⁸

Situação	Valor (R\$)	Diferença (R\$)
1. Laudo a distância	28,92	
2. Laudo presencial sem custos deslocamento do paciente	30,91	1,99
3. Laudo presencial com custos deslocamento do paciente	49,83	20,91

II. atendimento a distância: quando o médico na Atenção Básica recebe suporte a distância por meio de um serviço de telessaúde e esse suporte evita o encaminhamento do paciente.

Os resultados se referem a 20 municípios participantes do Projeto Nacional de Telessaúde com dados confiáveis, localizados nas Regiões Norte/Nordeste e Vale do Jequitinhonha em Minas Gerais, considerada uma das regiões mais pobres do Estado. Os principais resultados do projeto são mostrados na tabela 5.4.^{279,280}

Esse projeto apresentou resultados mais realistas em relação ao anterior pois coletou informações sobre o custo de encaminhamento do paciente diretamente nos municípios. No entanto, manteve a amostragem dos municípios participantes concentrada em uma mesma região do Estado, o Vale do Jequitinhonha, de baixo índice de desenvolvimento humano (IDH). Em 2009, o Projeto “Expansão Minas Telecardio” levou o serviço para regiões de IDH mais elevados, para uma amostra final de outros 66 municípios. Os resultados foram similares aqueles encontrados no projeto anterior e são mostrados na tabela 5.5.²⁸¹⁻²⁸³

Recentemente, foi feito um estudo, a ser publicado, relativo ao custo-efetividade da ONTD. A ONTD é um projeto do Ministério da Saúde para ofertar serviços de telecardiologia (laudos de ECG e teleconsultorias) para todos os Estados brasileiros para o qual o CTS HC/UFGM foi escolhido como Núcleo Especialista, ou seja, provedor do serviço. Os Núcleos Estaduais de Telessaúde recebem financiamento do Ministério da Saúde para treinar e implantar o serviço em municípios de seu Estado, previamente acordados com as Secretarias Estaduais da Saúde, que enviam suas solicitações de exame e teleconsultorias para o Núcleo Especialista em regime 24/7. As solicitações podem ser eletivas ou de urgência. O laudo é disponibilizado em uma plataforma e, quando necessário, os médicos locais podem tirar dúvidas em teleconsultorias. Um sistema de alerta informa médicos e enfermeiros quando há

situações críticas. A efetividade do sistema foi comprovada por meio de indicadores de performance (tempo para envio dos exames, tempo de espera para análise de laudos urgentes/eletivos, tempo da primeira visualização do laudo, número de exames solicitados por município etc.) e satisfação dos usuários. Os resultados comprovaram a efetividade do sistema em substituição às alternativas disponíveis anteriormente para obtenção do exame/laudo (encaminhamento do paciente, visitas periódicas do cardiologista ao município e terceirização do exame para empresas/clínicas privadas). Em relação a essas alternativas, o custo do exame pela ONTD é cerca de cinco vezes mais baixo, o que demonstra custo-efetividade.

5.7. Análise de Impacto Econômico do Serviço de Teleconsultoria do TelessaúdeRS

A análise econômica conduzida no serviço do TelessaúdeRS foi realizada para avaliar resultados financeiros do serviço gerado ao Estado. São oferecidas teleconsultorias para diversas especialidades, além da contribuição com a regulação da fila de atendimento para o estado do RS. Selecionaram-se teleconsultorias de endocrinologia, gastroenterologia, proctologia, reumatologia e urologia como amostra.

O custo por teleconsultoria (R\$ 110,29) foi avaliado considerando dados de oito meses de serviço e contemplou custos de estrutura física do serviço (aluguéis, energia, depreciação, capacidade de servidor, entre outros) e pagamento de profissionais. Foi adotado como premissa que todas as teleconsultorias e regulações que geraram como resultado o cancelamento da consulta presencial representam, para o Estado, economia de transporte do paciente para Porto Alegre (variável de acordo com o município de origem) e de

Tabela 5.4 – Comparação de custos médios (R\$/mês/município) entre o atendimento presencial e o atendimento a distância encontrados no projeto “Análise da Gestão Financeira de Serviços de Telessaúde Aplicados na Atenção Básica”^{279,280}

Item de custo (R\$/mês)	Atendimento presencial	Atendimento a distância
Encaminhamento de pacientes	2.399,58	697,78
Implementação do sistema		56,03
Depreciação de equipamentos no município		101,97
Manutenção de equipamentos no município		40,79
Custo de capital de equipamentos		51,92
Atividades de atendimento a distância*		210,80
Total	2.398,58	1.159,29

*Laudo ECG, discussão de casos e teleconsultoria.

Tabela 5.5 – Principais resultados do projeto “Estudo de Análise Econômica e de impacto da Aplicação de Serviços de Telessaúde na Atenção Básica em Municípios de Minas Gerais”²⁸²

Custo médio de cada atividade de telessaúde em 2010	R\$ 10,68
Custo fixo médio do encaminhamento/paciente	R\$ 41,77
Economia para o município por encaminhamento evitado	R\$ 71,11
Número mínimo mensal de redução de encaminhamentos por município para viabilizar o sistema	4,28
Número mínimo mensal de atividades por município para viabilizar o sistema	5,5
Número médio mensal de atividades por município em 2010	28,5
Investimento realizado pela SES/MG (2005-2009)	R\$ 11.599.638,00
Economia para o sistema de saúde (de junho/2006 a julho/2011)	R\$ 31.970.549,13
Retorno do investimento (ROI) (economia:investimento)	2,76:1
% de encaminhamentos evitados	78%
Distância mínima de encaminhamento para viabilidade do sistema (aproximada)	54 Km
Custo médio de cada atividade de telessaúde em 2010*	R\$ 10,68

*Laudo ECG, discussão de casos e teleconsultoria.

Diretrizes

pagamento da consulta presencial ao município (R\$ 100,00). A economia estimada foi calculada pela diferença entre o custo para realizar as teleconsultorias canceladas e o custo do atendimento presencial.

A análise identificou que, ao longo de 21 meses (outubro de 2016 a junho de 2018), o Estado economizou R\$ 2.287.121,78, sendo 47% pelo valor de consulta e 53% de transporte. Para as teleconsultorias, identificou-se que o serviço é atrativo até o valor de pagamento por consulta de R\$ 38,95, considerando o custo médio de transporte. Os municípios com maiores distâncias de Porto Alegre apresentam maior economia, exceto quatro municípios vizinhos a Porto Alegre que possuem um volume de teleconsultas evitadas maior do que a média dos demais.

Destaca-se que o uso desses resultados para fins de comparação com outros Estados e serviços deve considerar que o serviço do Telessaúde é composto por profissionais bolsistas e celetistas e, por isso, consegue operar com menor custo por teleconsultoria. O funcionamento de serviço similar, apenas com funcionários celetistas, representaria um aumento do custo unitário por teleconsultoria e demandaria análise econômicas adicionais.

A OMS considera custo-efetivas as intervenções cujo ICER esteja entre 1 e 3 vezes o PIB *per capita* por ano de vida salvo ajustado ao QALY.

6. Recomendações

A SBC, em virtude do crescente interesse suscitado pela utilização da Telemedicina na ampliação da atenção à saúde, em particular no cenário da cardiologia, edita essa diretriz com objetivo de esclarecer a categoria médica e a sociedade em geral sobre as bases científicas e aplicações da Telemedicina no cenário atual.

Embora seja crescente o entusiasmo com a democratização das tecnologias de informação e comunicação, é importante apontar que persistem barreiras para a implementação no país, as quais precisam ser enfrentadas. Pode-se citar como mais significativas:

- atualização da legislação e regulamentações aplicáveis pelas autoridades sanitárias e CFM;
- disponibilização de infraestrutura mínima de telecomunicação nas unidades de saúde, sobretudo nas áreas ditas remotas;
- custo da tecnologia;

- necessidade de capacitação e treinamento dos recursos humanos;
- incorporação das tecnologias no rol de políticas públicas do SUS e no Rol de Procedimentos e Eventos e Saúde da ANS.

Ao trazer à luz a discussão sobre a aplicação da Telemedicina, além da sua midiática repercussão, busca-se oferecer o suporte técnico-científico para a elaboração de políticas de saúde consentâneas com o emprego dessa tecnologia. Nesse sentido, se faz necessária a incorporação formal, após a devida avaliação da CONITEC, das diversas modalidades de possibilidades hoje disponíveis vinculadas aos respectivos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT). No mesmo sentido, observa-se no âmbito da saúde suplementar, a necessidade de inclusão, no Rol de Procedimentos e Eventos da ANS, daqueles que tenham reconhecimento científico e sejam autorizados para uso corrente no país.

Conforme discutido nessa diretriz, salvo raras exceções, não há previsão na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos, condição para inclusão no rol de coberturas da ANS, para os procedimentos de uso corrente na Telemedicina. Recorre-se a codificações genéricas, com descrições que são amplas e por natureza permitem a utilização por verossimilhança, a exemplo do código 2.01.01.20-1 (avaliação clínica e eletrônica de paciente portador de marca-passo ou sincronizador ou desfibrilador, cardíacos). No entanto, o reembolso desse serviço decorrerá da mera liberalidade da operadora de plano de saúde. Tal fato limita a aplicabilidade da Telemedicina no âmbito da saúde suplementar, com as consequências vinculadas.

Em 2015, a SBC, por intermédio da Diretriz de Telecardiologia no Cuidado de Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda e outras Doenças Cardíacas,¹³³ fez recomendações acerca do tema. Contudo, na atual versão da diretriz, mais abrangente, abordam-se novas aplicações da telecardiologia, sobretudo as já incorporadas ao sistema de saúde. Ainda versa sobre as perspectivas futuras como o emprego de telerrobótica e IA. Os autores, com foco na evidência científica atual e seu custo-efetividade, atualizaram as recomendações a fim de orientar os provedores de saúde públicos e privados no judicioso emprego das aplicações da Telemedicina no Brasil.

A tabela 6.1 sumariza as recomendações apontadas nessa diretriz.

Tabela 6.1 – Recomendações para a prática da Telemedicina no Brasil

Indicação clínica	Classe de indicação	Nível de evidência	Referências
Teleconsultoria			
A teleconsultoria auxilia os médicos generalistas de áreas remotas na avaliação clínica de pacientes com suspeita ou doença cardiovascular estabelecida, sendo custo-efetiva, na perspectiva do SUS.	Ila	B	76,99,100,101,278,279,280,281,282
A teleconsultoria auxilia os médicos que atuam no atendimento a urgências e emergências na condução de casos de doenças cardiovasculares agudas	Ila	C	133,134,137,138,139,140,141,142,143,144,145,149
A teleconsultoria auxilia na regulação do acesso à atenção especializada nos pacientes com suspeita ou doença cardiovascular estabelecida	Ila	C	101,102,103,104
Telediagnóstico			
A tele-eletrocardiografia é uma alternativa factível e efetiva de oferta do exame nos sistemas de saúde, sendo particularmente útil e custo-efetiva na atenção básica e em localidades remotas	I	B	61,105,106,107,278
O uso da Telemedicina com envio do laudo do eletrocardiograma no atendimento pré-hospitalar do paciente com suspeita de infarto agudo do miocárdio reduz desfechos cardiovasculares e mortalidade precoce e tardia	I	B	87,137,138,139,140,141,142,143,144,145,
A tele-ecocardiografia com teleconsultoria é efetiva na detecção precoce de cardiopatia congênita em recém-nascidos	Ila	B	182,183,306
A tele-ecocardiografia permite a detecção precoce de casos subclínicos de cardiopatia reumática em crianças e adolescentes	Ila	B	111,112,307
A tele-ecocardiografia na atenção primária permite a detecção precoce de casos de cardiopatia e pode auxiliar na priorização de encaminhamentos para o cuidado especializado	IIb	C	109,110,112,114
A transferência de imagens de tomografia e ressonância cardíaca por Telemedicina pode ser realizada:			
- para obtenção de segunda opinião	Ila	C	190,192
- para discussão em "Heart Teams"	Ila	C	190,192
- para suporte a distância para casos de urgência	Ila	C	190,192
- em casos de rotina esporádicos	Ila	C	190,192
- para transmissão de rotina de todos os exames de imagem cardiovascular para centros ou grupos especializados	IIb	C	190,192
Telemonitoramento			
O automonitoramento da pressão arterial com telemonitoramento auxilia no controle e aderência ao tratamento	Ila	B	75,77,78,127,128,129,130
Estratégias de telemonitoramento não invasivo com suporte telefônico estruturado são efetivas para redução de hospitalizações na insuficiência cardíaca	I	A	115,116,118,119,120,123,124,125,126,158,159,161
Estratégias de telemonitoramento não invasivo com suporte telefônico estruturado são efetivas para redução de mortalidade na insuficiência cardíaca	Ila	A	115,116,118,119,120,123,124,125,126,158,159,161
A monitoração remota para acompanhamento de pacientes com arritmias e dispositivos elétricos implantáveis, em adição às avaliações telemétricas regulares, é efetiva em reduzir visitas ambulatoriais e na detecção precoce de disfunção de dispositivos	Ila	B	157,160,162,163,164,165,166,167,168,169,170,174,175,177,178,179,180
A tele-reabilitação em pacientes elegíveis com insuficiência cardíaca, disfunção do ventrículo esquerdo ou não, com classe funcional NYHA I-III, é efetiva em melhorar aderência ao programa, aumentar a qualidade de vida e performance no teste de 6 minutos	Ila	B	148,149,150,151,152
Comunicação entre médicos e médicos, em caráter privativo, para enviar dados ou tirar dúvidas, bem como em grupos fechados de especialistas ou do corpo clínico de uma instituição ou cátedra, resguardando-se o sigilo profissional	I	C	191
Comunicação entre médicos e seus pacientes, em caráter privativo, por intermédio de plataformas de comunicação, para enviar dados ou tirar dúvidas, resguardado o sigilo profissional	Ila	C	191

Referências

1. Topol E. Deep medicine: how artificial intelligence can make healthcare human again. California: Bales & Noble; 2019.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Consenso Nacional sobre cardiopatia grave. Internet. [Acesso em 06 de junho 2019]. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/1993/61/cardiopatiaGrave.pdf>
3. Conselho Federal de Medicina. Associação Médica Brasileira. Projeto Diretrizes. Internet. [Acesso em 06 de junho 2019]. Disponível em: http://www.portalmedico.org.br/diretrizes/100_diretrizes/Texto_Introdutorio.pdf
4. Conselho Federal de Medicina. Resoluções/CFM/2002/1642. Internet. [Acesso em 06 de junho de 2019]. Disponível em: http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2002/1642_2002.htm
5. Conselho Federal de Medicina (CFM-Brasil). Resolução CFM 2.227/2018: define e disciplina a telemedicina como forma de prestação de serviços médicos mediados por tecnologia. [Acesso em 15 fevereiro 2019]. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/images/PDF/resolucao222718.pdf>
6. Organización Panamericana de la Salud. (OPS). Definición de indicadores para proyectos de telemedicina como herramienta para la reducción de las inequidades en salud: documento de análisis y resultados de una comunidad de prácticas. Washington, DC; 2016 [Acesso em 06 de junho de 2019]. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/28563>
7. Maldonado JM, Marques AB, Cruz A. Telemedicina: desafios à sua difusão no Brasil. Cad Saúde Pública. 2016;32(2):e00155615
8. Organização Mundial da saúde. (OMS). Digital Atlas Health. Internet. [Acesso em 2019 June 06] Available from: <https://digitalhealthatlas.org/en/>
9. World Health Organization. (WHO). Be Healthy, Be Mobile/OMS. Internet. [Acesso em 2019 June 06]. Available from: <https://www.who.int/ncds/prevention/be-healthy-be-mobile/en/>
10. World Health Organization. (WHO). The MAPS Toolkit mHealth Assessment and Planning for Scale. Internet. [Acesso em 2019 June 06]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/185238/9789241509510_eng.pdf?sequence=1
11. World Health Organization. (WHO) Guideline: recommendations on digital interventions for health system strengthening. Geneva; 2019. (Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO)
12. World Health Organization. eHealth [Internet]. 58th World Health Assembly; 16-25 May 2005; Geneva, Switzerland. Geneva: WHO; 2005 (Resolution WHA58.28). [Acesso em 2016 February 19]. Available from: <http://www.who.int/healthacademy/media/WHA58-28-en.pdf?ua=1>
13. Ministério da Saúde. Saúde Digital e Telessaúde [acesso em 04 set 2019]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/component/content/article/1357-telessaude/43660-saude-digital-e-telessaude>
14. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data mHealth: New horizons for health through mobile technologies: second global survey on eHealth. 1. Cellular phone - utilization. 2. Computers, Handheld - utilization. 3. Telemedicine. 4. Medical informatics. 5. Technology transfer. 6. Data collection. I. WHO Global Observatory for eHealth. ISBN 978 92 4 156425 0 (NLM classification: W 26.5) © World Health Organization 2011. Internet. [Acesso em 2019 June 06]. Available from: https://www.who.int/goe/publications/goe_mhealth_web.pdf
15. Konduto Blog. O Brasil é o país mais vulnerável para o vazamento de dados. Internet. [Acesso em 04 outubro 2018.]. Disponível em: <https://blog.konduto.com/pt/2016/01/vazamento-dados-estudo-brasil>
16. NHS Digital. Access Control Example Policy. Internet. [Acesso em 2019 Oct 04]. Available from: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/looking-after-information/data-security-and-information-governance>
17. Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA). Internet. [Acesso em 2019 Oct 04]. Available from: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/ocr/privacy/hipaa/understanding/summary/privacysummary.pdf>
18. Scarfone K, Souppaya N, Sexton M. Guide to Storage Encryption Technologies for End User Devices Recommendations of the National Institute of Standards and Technology. Internet. [Acesso em 2018 Oct 04]. Available from: https://ws680.nist.gov/publication/get_pdf.cfm?pub_id=51257
19. Chernick CM, Edington III C, Fanto MJ, Rosenthal R. Internet. Guidelines for the Selection and Use of Transport Layer Security (TLS) Implementations. Intermet. [Acesso em 2018 Oct 04]. Available from: <https://nvlpubs.nist.gov/nistpubs/Legacy/SP/nistspecialpublication800-52.pdf>
20. Frankel S, Hoffman P, Orebaugh A, Park R. Internet. Guide to SSL VPNs Recommendations of the National Institute of Standards and Technology. Internet. Accessed in 2018 Oct 04]. Available from: <https://nvlpubs.nist.gov/nistpubs/Legacy/SP/nistspecialpublication800-113.pdf>
21. HIPAA. Arquitetura para segurança e conformidade com a HIPAA na Amazon Web Service. Internet. Accessed in 2018 Nov 09]. Available from: https://d1.awsstatic.com/whitepapers/compliance/AWS_HIPAA_Compliance_Whitepaper.pdf
22. Azure Security and Compliance HIPAA/HITRUST Blueprint. Solutions for a Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) and Health Information Trust Alliance (HITRUST) compliant workloads in Azure. Internet. Accessed in 2018 Nov 04. Available from: <https://servicetrust.microsoft.com/ViewPage/HIPAABlueprint>
23. Barold SS. Willem Einthoven and the birth of clinical electrocardiography a hundred years ago. Card Electrophysiol Rev. 2003;7(1):99-104
24. Chaet D, Clearfield R, Sabin JE, Skimming K. Ethical practice in Telehealth and Telemedicine. Council on Ethical and Judicial Affairs American Medical Association. J Gen Intern Med. 2017;32(10):1136-40.
25. Combi C, Pozzani G, Pozzi G. Telemedicine for Developing Countries. A Survey and Some Design Issues. Appl Clin Inform. 2016;7(4):1025-50
26. Grigsby RK. Telemedicine. JAMA. 1995;274(6):461-2
27. Lerner EJ. Telemedicine. Slow in coming. N J Med. 1997;94(10):71-2
28. Ekeland AG, Bowes A, Flottorp S. Effectiveness of telemedicine: a systematic review of reviews. Int J Med Inform. 2010;79(11):736-71
29. Ryan TJ. Osler and his teaching: relevant today. Postgrad Med J. 2015;91(1080):540-1
30. Hill AV. The ethical dilemma of science. Nature. 1952;170(4323):388-93.
31. Perednia DA, Allen A. Telemedicine technology and clinical applications. JAMA. 1995;273(6):483-8
32. Grinberg M, Lopes AS. Paternalism, autonomy and ontology. Arq Bras Cardiol. 2013;101(4):e83-5
33. Kuehn BM. Telemedicine Helps Cardiologists Extend Their Reach. Circulation. 2016;134(16):1189-91
34. Brasil. Presidência da República. LEI Nº 12.965, DE 23 DE ABRIL DE 2014 – “Marco Civil da Internet”. Internet. Acesso em 13 abr 2019. Disponível em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2014/lei/l12965.htm.
35. Brasil. Presidência da República. LEI Nº 13.709, DE 14 DE AGOSTO DE 2018. “Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais”. Internet. Acesso em 13 abr 2019. Disponível em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2018/Lei/L13709.htm
36. Brasil. Ministério da Saúde. SUS. Sistema Único da Saúde. Internet. Acesso em 10 jun 2019. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/sistema-unico-de-saude/principios-do-sus>. Acessado em 16/06/2019
37. Conselho Federal de Medicina (CFM). Resolução CFM nº 1.643/2002. Define e disciplina a prestação de serviços através da Telemedicina.

- Internet. Acesso em 06 jun 2019. Disponível em http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2002/1643_2002.htm Lopes MA, Oliveira GM, Amaral Júnior A, Pereira ES. Window to the Future or Door to Chaos? *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(4):461-5
38. Lopes MA, Oliveira GM, Amaral Jr A, Pereira ES. Janela para o Futuro ou Porta para o Caos? *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(4):461-5
 39. Davoudi S, Stead D. Urban-rural relationships: An introduction and brief history. *Built Environment.* 2002;28(4):268-77
 40. Rogers H, Castree N, Kitchen R. A Dictionary of Human Geography. Oxford: Oxford University Press; 2013. Internet. [Accessed in 2019 Jun 06]. Available from: <https://doi.org/10.1093/acref/9780199599868.001.0001>
 41. Brezzi M, Dijkstra L, Ruiz V. OECD Extended Regional Typology: The Economic Performance of Remote Rural Regions. In: OECD Regional Development Working Papers. Internet. [Accessed in 2018 Nov 10] Available from: <https://doi.org/dx.doi.org/10.1787/5kg6z83tw7f4-en>
 42. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). Classificação e caracterização dos espaços rurais e urbanos do Brasil; uma primeira aproximação. Rio de Janeiro; 2017. (Estudos e Pesquisas – Informação Geográfica. N.11)
 43. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). Sistema de mapeamento para base territorial- SISMAI- Manual do Usuário. Rio de Janeiro; 2010
 44. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). Censo IBGE 2010. Internet. [Acesso em 06 jun 2019]. Disponível em: <ps://censo2010.ibge.gov.br>
 45. Scheffer M, Cassenote A, Guilloux AG, Miotto B, Mainardi GM, Matijasevich A, et al. Demografia Médica no Brasil 2018. Sao Paulo: FMUSP; 2018:1-286. Available from: <https://jornal.usp.br/wp-content/uploads/DemografiaMedica2018.pdf>
 46. Brasil. Ministério da Saúde. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde. Internet. [Acesso em 10 março 2019]. Disponível em: <http://cnes.datasus.gov.br/>
 47. International Telecommunication Union. (ITU). Internet. Accessed in 2019 Feb 02]. Available from: <https://www.itu.int/en/ITU-T/e-health/Pages/default.aspx>
 48. Pan American Health Organization. (PAHO). eHealth in the Region of the Americas: breaking down the barriers to implementation. Results of the World Health Organization's Third Global Survey on eHealth. Washington (DC); 2016. Habicht T, Reinap M, Kasekamp K, Sikkut R, Aaben, L, van Ginneken E. Estonia: Health System Review. *Health Syst Transit.* 2018;20(1):1-189
 49. Sanyal C, Stolee, P, Juzwishin, D, Husereau D. Economic evaluations of eHealth technologies: A systematic review. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198112
 50. National Agency for Telecommunication. (ANATEL). Internet. [Accessed in 2019 March 04]. Available from: www.anatel.gov.br
 51. TELECO Blog. Celulares por Região SMP/SMC/Estado. Internet. [Acesso em 13 Mar 2019]. Disponível em: <http://www.teleco.com.br/nceluf.asp>
 52. Topol Review: Preparing the healthcare workforce to deliver the digital future, as part of the draft health and care workforce strategy for England to 2027- facing the facts, shaping the future. Secretary of State for Health and Social Care. Internet. [Accessed in 2019 Feb 02]. Available from: <https://topol.hee.nhs.uk/wp-content/uploads/HEE-Topol-Review-2019.pdf>
 53. Park SH, Han K. Methodologic Guide for Evaluating Clinical Performance and Effect of Artificial Intelligence Technology for Medical Diagnosis and Prediction. *Radiology.* 2018;286(3):800-9
 54. Ribeiro AL, Oliveira GM. Rumo a uma Cardiologia Centrada no Paciente e Guiada por Dados. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(4):371-3
 55. Johnson KW, Soto JT, Glicksberg BS, Shameer K, Miotto R, Ali M, et al. Artificial Intelligence in Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(23):2668-79
 56. Dawes TJW, de Marvao A, Shi W, Fletcher T, Watson GM, Wharton J, et al. Machine learning of three-dimensional right ventricular motion enables outcome prediction in pulmonary hypertension: a cardiac MR imaging study. *Radiology.* 2017;283(2):381-90
 57. Oskouie SK, Prenner SB, Shah SJ, Sauer AJ. Differences in repolarization heterogeneity among heart failure with preserved ejection fraction phenotypic subgroups. *Am J Cardiol.* 2017;120(4):601-6.
 58. Weng SF, Reps J, Kai J, Garibaldi JM, Qureshi N. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? *PLoS One.* 2017;12(4):e0174944
 59. Goto S, Kimura M, Katsumata Y, Goto S, Kamatani T, Ichihara G, et al. Artificial intelligence to predict needs for urgent revascularization from 12-lead electrocardiography in emergency patients. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210103
 60. Seetharam K, Kagiya N, Sengupta PP. Application of mobile health, telemedicine and artificial intelligence to echocardiography. *Echo Res Pract.* 2019 Feb 1. pii: ERP-18-0081.R1. [Epub ahead of print]
 61. Ribeiro AH, Ribeiro MH, Paixão G, Oliveira D, Gomes P, Canazart D, et al. Automatic diagnosis of the short-duration 12-lead ECG using a deep neural network the CODE study. Internet. [Accessed in 2019 Jun 06]. Available from: <https://arxiv.org/abs/1904.01949>
 62. Triantafyllidis AK, Tsanas A. Applications of Machine Learning in Real-Life Digital Health Interventions: Review of the Literature. *J Med Internet Res.* 2019;21(4):e12286
 63. Topol EJ. The Topol Review. An independent report on behalf of the Secretary of State for Health and Social Care. Internet. [Accessed in 2019 Feb 02]. Available from: <https://topol.hee.nhs.uk/>
 64. European Commission-Futurium - Independent high-level expert group on Artificial Intelligence. Ethics guidelines for trustworthy. Internet. [Accessed in 2019 Feb 03]. Available from: <https://ec.europa.eu/digital/-single-market/in/high-level-expert-group-artificial-intelligence>
 65. Granja C, Janssen W, Johansen MA. Factors Determining the Success and Failure of eHealth Interventions: Systematic Review of the Literature. *J Med Internet Res.* 2018;20(5):e10235
 66. Bashshur RL, Shannon G, Krupinski EA, Grigsby J. Sustaining and realizing the promise of telemedicine. *Telemed J E Health.* 2013;19(5):339-45
 67. Campos FE, Haddad AE, Wen CL, Alkmim MB. Telessaúde em Apoio à Atenção Primária à Saúde no Brasil. In: Santos AF, et al (Org.). Telessaúde Um Instrumento de Suporte Assistencial e Educação Permanente. Belo Horizonte: UFMG. 2006; p.59-74
 68. Brasil. Ministério da Saúde. Internet. [Acesso em 04 abr 2019]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/sistema-unico-de-saude/principios-do-sus>.
 69. Pan American Health Organization. (PAHO). World Health Day: PAHO calls for equitable access to health care. Internet. [Accessed in 2019 Apr 09]. Available from: <https://www.paho.org/>
 70. Hjelm NM. Benefits and drawbacks of telemedicine. *J Telemed Telecare.* 2005;11(2):60-70
 71. Bashshur RL, Howell JD, Krupinski EA, Harms KM, Bashshur N, Doarn CR. The Empirical Foundations of Telemedicine Interventions in Primary Care. *Telemed J E Health.* 2016;22(5):342-75
 72. Nerlich M, Balas EA, Schall T, Stieglitz SP, Filzmaier R, Asbach P, et al. Teleconsultation practice guidelines: report from G8 Global Health Applications Subproject 4. *Telemed J E Health.* 2002;8(4):411-8
 73. Ohinmaa A, Hailey D, Roine R. Elements for assessment of telemedicine applications. *Int J Technol Assess Health Care.* 2001;17(2):190-202
 74. Alkmim MB, Figueira RM, Marcolino MS, Cardoso CS, Pena de Abreu M, Cunha LR, et al. Improving patient access to specialized health care: the Telehealth Network of Minas Gerais, Brazil. *Bull World Health Organ.* 2012;90(5):373-8

Diretrizes

75. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9736):163-72
76. Nilsson M, Rasmak U, Nordgren H, Hallberg P, Skönevik J, Westman G, et al. The physician at a distance: the use of videoconferencing in the treatment of patients with hypertension. *J Telemed Telecare*. 2009;15(8):397-403
77. Park MJ, Kim HS, Kim KS. Cellular phone and Internet-based individual intervention on blood pressure and obesity in obese patients with hypertension. *Int J Med Inform*. 2009;78(10):704-10
78. McKinstry B, Hanley J, Wild S, Pagliari C, Paterson M, Lewis S, et al. Telemonitoring based service redesign for the management of uncontrolled hypertension: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2013 May;346:f3030
79. Ralston JD, Hirsch IB, Hoath J, Mullen M, Cheadle A, Goldberg HI. Web-based collaborative care for type 2 diabetes: a pilot randomized trial. *Diabetes Care*. 2009;32(2):234-9
80. Charpentier G, Benhamou PY, Dardari D, Clergeot A, Franc S, Schaepeynck-Belcar P, et al. The Diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: a 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 Study). *Diabetes Care*. 2011;34(3):533-9
81. Marcolino MS, Maia JX, Alkmim MB, Boersma E, Ribeiro AL. Telemedicine application in the care of diabetes patients: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(11):e79246
82. Goulis DG, Giaglis GD, Boren SA, Lekka I, Bontis E, Balas EA, et al. Effectiveness of home-centered care through telemedicine applications for overweight and obese patients: a randomized controlled trial. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(11):1391-8
83. Rodríguez-Idígoras MI, Sepúlveda-Muñoz J, Sánchez-Garrido-Escudero R, Martínez-González JL, Escolar-Castelló JL, Paniagua-Gómez IM, et al. Telemedicine influence on the follow-up of type 2 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(7):431-7
84. Appel LJ, Clark JM, Yeh HC, Wang NY, Coughlin JW, Daumit G, et al. Comparative effectiveness of weight-loss interventions in clinical practice. *N Engl J Med*. 2011;365(21):1959-68
85. Muñoz J, Gómez-Doblas JJ, Santiago-Pérez MI, Lekuona-Goya I, Murga-Eizagaetxebarria N, de Teresa-Galván SS E, et al. The effect of post-discharge educational intervention on patients in achieving objectives in modifiable risk factors six months after discharge following an episode of acute coronary syndrome, (CAM-2 Project): a randomized controlled trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 Nov;8:137
86. Gusmão LL, Ribeiro AL, Souza-Silva MVR, Gomes PR, Beleigoli AM, Cardoso CS, et al. Implementation of a text message intervention to promote behavioural change and weight loss among overweight and obese Brazilian primary care patients. *J Telemed Telecare*. 2018 Jan;1357633X18782092
87. Marcolino MS, Oliveira JA, D'Agostino M, Ribeiro AL, Alkmim MBM, Novillo-Ortiz D. The Impact of mHealth Interventions: Systematic Review of Systematic Reviews. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2018;6(1):e23
88. Chow CK, Redfern J, Hillis GS, Thakkar J, Santo K, Hackett ML, et al. Effect of Lifestyle-Focused Text Messaging on Risk Factor Modification in Patients With Coronary Heart Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(12):1255-63
89. Thangada ND, Garg N, Pandey A, Kumar N. The Emerging Role of Mobile-Health Applications in the Management of Hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(9):78
90. McConnell MV, Turakhia MP, Harrington RA, King AC, Ashley EA. Mobile Health Advances in Physical Activity, Fitness, and Atrial Fibrillation: Moving Hearts. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(23):2691-701
91. Kumari P, Mathew L, Syal P. Increasing trend of wearables and multimodal interface for human activity monitoring: A review. *Biosens Bioelectron*. 2017 Apr;90:298-307
92. Riffenburb KM, Spartano NL. Physical activity and weight maintenance: the utility of wearable devices and mobile health technology in research and clinical settings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018;25(5):310-4
93. Hopkins DP, Community Preventive Services Task F. Clinical Decision Support Systems Recommended to Prevent Cardiovascular Disease. *Am J Prev Med*. 2015;49(5):796-9
94. Njie CJ, Proia KK, Thota AB, Finnie RK, Hopkins DP, Banks SM, Callahan DB, et al. Clinical Decision Support Systems and Prevention: A Community Guide Cardiovascular Disease Systematic Review. *Am J Prev Med*. 2015;49(5):784-95
95. Roumie CL, Elasy TA, Greevy R, Griffin MR, Liu X, Stone WJ, et al. Improving blood pressure control through provider education, provider alerts, and patient education: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145(3):165-75
96. Maia JX, de Sousa LA, Marcolino MS, Cardoso CS, da Silva JL, Alkmim MB, et al. The Impact of a Clinical Decision Support System in Diabetes Primary Care Patients in a Developing Country. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(4):258-63
97. Silveira DV, Marcolino MS, Machado EL, Ferreira CG, Alkmim MBM, Resende ES, et al. Development and Evaluation of a Mobile Decision Support System for Hypertension Management in the Primary Care Setting in Brazil: Mixed-Methods Field Study on Usability, Feasibility, and Utility. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7(3):e9869
98. Lobach D, Sanders GD, Bright TJ, Wong A, Dhurjati R, Bristow E, et al. Enabling health care decisionmaking through clinical decision support and knowledge management. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2012 Apr;203:1-784
99. Alkmim MB, Marcolino MS, Figueira RM, Sousa L, Nunes MS, Cardoso CS, et al. Factors associated with the use of a teleconsultation system in Brazilian primary care. *Telemed J E Health*. 2015;21(6):473-83
100. Liddy C, Moroz I, Mihan A, Nawar N, Keely E. A Systematic Review of Asynchronous, Provider-to-Provider, Electronic Consultation Services to Improve Access to Specialty Care Available Worldwide. *Telemed J E Health*. 2019;25(3):184-98
101. Olaiyiwola JN, Anderson D, Jepeal N, Aseltine R, Pickett C, Yan J, et al. Electronic Consultations to Improve the Primary Care-Specialty Care Interface for Cardiology in the Medically Underserved: A Cluster-Randomized Controlled Trial. *Ann Fam Med*. 2016;14(2):133-40
102. Caffery LJ, Farjian M, Smith AC. Telehealth interventions for reducing waiting lists and waiting times for specialist outpatient services: A scoping review. *J Telemed Telecare*. 2016;22(8):504-12
103. Maeyama MA, Calvo MC. A Integração do tele-saúde nas centrais de regulação: a teleconsultoria como mediadora entre a atenção básica e a atenção especializada. *Rev Bras Educ Med*. 2018;42(3):63-72
104. Pfeil JN. Avaliação da regulação de consultas médicas especializadas baseada em protocolo + teleconsultoria. [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2018.
105. Ribeiro AL, Alkmim MB, Cardoso CS, Carvalho GC, Caiaffa WT, Andrade MV, et al. Implementation of a telecardiology system in the state of Minas Gerais: the Minas Telecardio Project. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1):70-8
106. Sparenberg AL, Russomano T, de Azevedo DF. Transmission of digital electrocardiogram (ECG) via modem connection in southern Brazil. *Conf Proc IEEE. Eng Med Biol Soc*. 2004 Mar;5:3396-9
107. Figueira RM, Alkmim MB, Vasconcelos-Santos DV, Marcolino MS, Pelico M, Silva LB, Ribeiro ALP. Oferta Nacional de Telediagnóstico em Eletrocardiografia: relato de experiência do Núcleo de Telessaúde Minas Gerais, Hospital das Clínicas/UFMG In: Global Summit Telemedicine & Digital Health, São Paulo, 3-6 de abril de 2019 [apresentação oral].
108. Anderson KP. Artificial intelligence-augmented ECG assessment: The promise and the challenge. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(5):675-8

109. Singh S, Bansal M, Maheshwari P, Adams D, Sengupta SP, Price R, et al. American Society of Echocardiography: Remote Echocardiography with Web-Based Assessments for Referrals at a Distance (ASE-REWARD) Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(3):221-33
110. d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*. 2016;37(47):3515-22
111. Lopes EL, Beaton AZ, Nascimento BR, Tompsett A, Dos Santos JP, Perlman L, et al. Telehealth solutions to enable global collaboration in rheumatic heart disease screening. *J Telemed Telecare*. 2018;24(2):101-9
112. Nascimento BR, Sable C, Nunes MC, Diamantino AC, Oliveira KK, Oliveira CM, et al. Comparison Between Different Strategies of Rheumatic Heart Disease Echocardiographic Screening in Brazil: Data From the PROVAR (Rheumatic Valve Disease Screening Program) Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4). pii: e008039
113. Nascimento BR, Beaton AZ, Nunes MC, Diamantino AC, Carmo GA, Oliveira KK, et al. Echocardiographic prevalence of rheumatic heart disease in Brazilian schoolchildren: Data from the PROVAR study. *Int J Cardiol*. 2016 Sep;219:439-45
114. Diamantino AC, Nunes MC, Sable C, Nascimento BR, Lima EM, Martins LN, et al. Use of screening echocardiography to improve healthcare in underserved areas of Brazil: Data from the provar + Study. *Circulation*. 2018;138(1):A16989
115. Gensini GF, Alderighi C, Rasoini R, Mazzanti M, Casolo G. Value of Telemonitoring and Telemedicine in Heart Failure Management. *Card Fail Rev*. 2017;3(2):116-21
116. Bashi N, Karunanithi M, Fatehi F, Ding H, Walters D. Remote Monitoring of Patients With Heart Failure: An Overview of Systematic Reviews. *J Med Internet Res*. 2017;19(1):e18
117. Ji Eun Yun, Jeong-Eun Park, Hyun-Young Park, Hae-Young Lee, Dong-Ah Park. Comparative Effectiveness of Telemonitoring Versus Usual Care for Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Card Fail*. 2018;24(1):19-28
118. Fraiche AM, Eapen ZJ, McClellan MB. Moving Beyond the Walls of the Clinic: Opportunities and Challenges to the Future of Telehealth in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2017;5(4):297-304
119. Inglis SC, Clark RA, Dierckx R, Prieto-Merino D, Cleland JG. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD007228
120. Pekmezaris R, Torte L, Williams M, Patel V, Makaryus A, Zeltser R, et al. Home Telemonitoring In Heart Failure: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Health Affairs (Millwood)*. 2018;37(12):1983-9.
121. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas sobre insuficiência cardíaca. Internet. [Acesso em 15 maio 2019]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes/Relatorio_diretrizes_brasileiras_ICC.pdf
122. Mortazavi BJ, Downing NS, Bucholz EM, Dharmarajan K, Manhapra A, Li SX, et al. Analysis of Machine Learning Techniques for Heart Failure Readmissions. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(6):629-40
123. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113(11):1424-33
124. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Kirwan BA, et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1047-57
125. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9766):658-66
126. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet*. 2016;387(10017):453-61
127. McManus RJ, Mant J, Franssen M, Nickless A, Schwartz C, Hodgkinson J, et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomized controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10124):949-59
128. Monahan M, Jowett S, Nickless A, Franssen M, Grant S, Greenfield S, et al. Cost-Effectiveness of Telemonitoring and Self-Monitoring of Blood Pressure for Antihypertensive Titration in Primary Care (TASMINH4). *Hypertension*. 2019;73(6):1231-9
129. Margolis KL, Asche SE, Dehmer SP, Bergdall AR, Green BB, Sperl-Hillen JM, et al. Long-term Outcomes of the Effects of Home Blood Pressure Telemonitoring and Pharmacist Management on Blood Pressure Among Adults With Uncontrolled Hypertension: Follow-up of a Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2018;1(5):e181617
130. Ciemins EL, Arora A, Coombs NC, Holloway B, Mullette EJ, Garland R, et al. Improving Blood Pressure Control Using Smart Technology. *Telemed J E Health*. 2018;24(3):222-8
131. Wald DS, Bestwick JP, Raiman L, Brendell R, Wald NJ. Randomised trial of text messaging on adherence to cardiovascular preventive treatment (INTERACT trial). *PLoS One*. 2014;9(12):e114268
132. Palmer MJ, Barnard S, Perel P, Free C. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2018; 6:CD012675
133. Oliveira Junior MT, Canesin MF, Marcolino MS, Ribeiro AL, Carvalho AC, Reddy S, et al. Telemedicine guideline in Patient Care with Acute Coronary Syndrome and Other heart Diseases. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(5 Suppl 1):1-26
134. DeBusk RF, Miller NH, Raby L. Technical feasibility of an online decision support system for acute coronary syndromes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(6):694-700
135. Nelson BP, Chason K. Use of ultrasound by emergency medical services: a review. *Int J Emerg Med*. 2008;1(4):253-9
136. Wechsler LR, Demaerschalk BM, Schwamm LH, Adeoye OM, Audebert HJ, Fanale CV, et al. Telemedicine Quality and Outcomes in Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(1):e3-25
137. Nascimento BR, Brant LC, Marino BC, Passaglia LG, Ribeiro AL. Implementing myocardial infarction systems of care in low/middle-income countries. *Heart*. 2019;105(1):20-6
138. Marcolino MS, Maia LM, Oliveira JA, Melo LD, Pereira BL, Andrade-Junior DF, et al. Impact of telemedicine interventions on mortality in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2019 Jun 28. pii: heartjnl-2018-314539. [Epub ahead of print]
139. Farah S, Andréa BR, Silva RC, Monteiro A. Telecardiology on the Diagnostic Support of Chest Pain in Twenty-Two Emergency Care Units (UPA 24h) in The State of Rio de Janeiro. *Int J Cardiovasc Sci*. 2019;32(2):158-62
140. Marcolino MS, Brant LC, Araujo JG, Nascimento BR, Castro LR, Martins P, et al. Implementation of the myocardial infarction system of care in city of Belo Horizonte, Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(4):307-14
141. Solla DJ, Paiva Filho Ide M, Delisle JE, Braga AA, Moura JB, Moraes Xd Jr, et al. Integrated regional networks for ST-segment-elevation myocardial infarction care in developing countries: the experience of Salvador, Bahia, Brazil. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(1):9-17
142. Matsuda CN, Cade JR, Janella BL, Pazolini VA, Cintra GF, Bourget M, et al. Implementação da telemedicina no atendimento inicial do infarto

Diretrizes

- agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST. *J Transcat Intervent*. 2018 Aug;26:1-6
143. Marino BC, Ribeiro AL, Alkmim MB, Antunes AP, Boersma E, Marcolino MS. Coordinated regional care of myocardial infarction in a rural area in Brazil: Minas Telecardio Project 2. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016;2(3):215-24
 144. Caluza AC, Barbosa AH, Goncalves I, Oliveira CA, Matos LN, Zeefried C, et al. ST-Elevation myocardial infarction network: systematization in 205 cases reduced clinical events in the public health care system. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(5):1040-8
 145. Filgueiras Filho NM, Feitosa Filho GS, Solla DJF, Argôlo FC, Guimarães PO, Paiva Filho IM, et al. Implementation of a Regional Network for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Care and 30-Day Mortality in a Low- to Middle-Income City in Brazil: Findings From Salvador's STEMI Registry (RESISST). *J Am Heart Assoc*. 2018;7(14). pii: e008624
 146. Brasen CL, Madsen JS, Parkner T, Brandslund I. Home Management of Warfarin Treatment Through a Real-Time Supervised Telemedicine Solution: A Randomized Controlled Trial. *Telemed J E Health*. 2019;25(2):109-15
 147. Pozzi M, Mitchell J, Henaine AM, Hanna N, Safi O, Henaine R. International normalized ratio self-testing and self-management: improving patient outcomes. *Vasc Health Risk Manag*. 2016 Oct;12:387-92
 148. Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA, Ward AM, Perera R, Bankhead C, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul;7:CD003839
 149. Saia M, Mantoan D, Fonzo M, Bertonecello C, Soattin M, Sperotto M, et al. Impact of the Regional Network for AMI in the Management of STEMI on Care Processes, Outcomes and Health Inequities in the Veneto Region, Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9). pii: E1980
 150. Beatty AL, Fukuoka Y, Whooley MA. Using mobile technology for cardiac rehabilitation: a review and framework for development and evaluation. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(6):e000568
 151. Rawstorn JC, Gant N, Direito A, Beckmann C, Maddison R. Telehealth exercise-based cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2016;102(15):1183-92
 152. Frederix I, Hansen D, Coninx K, Vandervoort P, Vandijck D, Hens N, et al. Medium-Term Effectiveness of a Comprehensive Internet-Based and Patient-Specific Telerehabilitation Program With Text Messaging Support for Cardiac Patients: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2015;17(7):e185
 153. Peng X, Su Y, Hu Z, Sun X, Li X, Dolansky MA, et al. Home-based telehealth exercise training program in Chinese patients with heart failure: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(35):e12069
 154. Maddison R, Rawstorn JC, Stewart RAH, Benatar J, Whittaker R, Rolleston A, et al. Effects and costs of real-time cardiac telerehabilitation: randomised controlled non-inferiority trial. *Heart*. 2019;105(2):122-9
 155. Taylor RS, Dalal H, Jolly K, Moxham T, Zawada A. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD007130
 156. Frederix I, Hansen D, Coninx K, Vandervoort P, Vandijck D, Hens N, et al. Effect of comprehensive cardiac telerehabilitation on one-year cardiovascular rehospitalization rate, medical costs and quality of life: A cost-effectiveness analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(7):674-82
 157. Lopez-Villegas A, Catalan-Matamoros D, Martin-Saborido C, Villegas-Tripiana I, Robles-Musso E. A Systematic Review of Economic Evaluations of Pacemaker Telemonitoring Systems. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(2):125-33
 158. Bourge RC, Abraham WT, Adamson PB, Aaron MF, Aranda JM Jr, Magalski A, et al. Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure: the COMPASS HF study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(11):1073-9
 159. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9943):583-90
 160. De Simone A, Leoni L, Luzi M, Amellone C, Stabile G, La Rocca V, et al. Remote monitoring improves outcome after ICD implantation: the clinical efficacy in the management of heart failure (EFFECT) study. *Europace*. 2015;17(8):1267-75
 161. Kurek A, Tajstra M, Gadula-Gacek E, Buchta P, Skrzypek M, Pyka L, et al. Impact of remote monitoring on long-term prognosis in heart failure patients in a real-world cohort: results from all-comers COMMIT HF trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(4):425-31
 162. Klersy C, Boriani G, De Silvestri A, Mairesse GH, Braunschweig F, Scotti V, et al. Effect of telemonitoring of cardiac implantable electronic devices on health care utilization: a meta-analysis of randomized controlled trials in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(2):195-204
 163. Lazarus A. Remote, wireless, ambulatory monitoring of implantable pacemakers, cardioverter defibrillators, and cardiac resynchronization therapy systems: analysis of a worldwide database. *Pacing Clin. Electrophysiol*. 2007;30(Suppl1):S2-12
 164. Ricci RP, Morichelli L, Santini M. Remote control of implanted devices through Home Monitoring technology improves detection and clinical management of atrial fibrillation. *Europace*. 2009;11(1):54-61
 165. Ricci RP, Morichelli L, D'Onofrio A, Calo L, Vaccari D, Zanutto G, et al. Effectiveness of remote monitoring of CIEDs in detection and treatment of clinical and device-related cardiovascular events in daily practice: the Home Guide Registry. *Europace*. 2013;15(7):970-7
 166. Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, Wathen MS, Choucair WK, Lip GY, et al. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J*. 2015;36(26):1660-8
 167. Halcox JPP, Wareham K, Cardew A, Gilmore M, Barry JP, Phillips C, et al. Assessment of Remote Heart Rhythm Sampling Using the AliveCor Heart Monitor to Screen for Atrial Fibrillation: The REHEARSE-AF Study. *Circulation*. 2017;136(19):1784-94
 168. Bruining N, Caiani E, Chronaki C, Guzik P, van der Velde E. Acquisition and analysis of cardiovascular signals on smartphones: potential, pitfalls and perspectives: by the Task Force of the e-Cardiology Working Group of European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(2 Suppl):4-13
 169. Bilgi M, Gulalp B, Erol T, Gullu H, Karagun O, Altay H, et al. Interpretation of electrocardiogram images sent through the mobile phone multimedia messaging service. *Telemed J E Health*. 2012;18(2):126-31
 170. Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, Krass I, McLachlan AJ, Redfern J, et al. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. *Thromb Haemost*. 2014;111(6):1167-76
 171. Halcox JPP, Wareham K, Cardew A, Gilmore M, Barry JP, Phillips C, et al. Assessment of Remote Heart Rhythm Sampling Using the AliveCor Heart Monitor to Screen for Atrial Fibrillation: The REHEARSE-AF Study. *Circulation*. 2017;136(19):1784-1794
 172. Zungsontiporn N, Link MS. Newer technologies for detection of atrial fibrillation. *BMJ*. 2018 Oct;363:k3946
 173. Stanford Medicine. Apple Heart Study. [acesso em 04 set 2019]. Disponível em: <https://med.stanford.edu/appleheartstudy.html>
 174. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, Freedman RA, Gettes LS, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(3):e6-75

175. De Asmundis C, Ricciardi D, Namdar M, Chierchia GB, Sarkozy A, Brugada P. Role of homemonitoring in children with implantable cardioverter defibrillators for Brugada syndrome. *Europace*. 2013;15(Suppl 1):i17-25
176. Varma N, Michalski J, Epstein AE, Schweikert R. Automatic remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillator lead and generator performance: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(5):428-36
177. Sacher F, Probst V, Bessouet M, Wright M, Maluski A, Abbey S, et al. Remote implantable cardioverter defibrillator monitoring in a Brugada syndrome population. *Europace*. 2009;11(4):489-94
178. Slotwiner D, Varma N, Akar JC, Annas G, Beardsall M, Fogel RI, et al. HRS expert consensus statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):e69-100
179. Santini M, Ricci RP, Lunati M, Landolina M, Perego GB, Marzegalli M, et al. Remote monitoring of patients with biventricular defibrillators through the CareLink system improves clinical management of arrhythmias and heart failure episodes. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;24(1):53-61
180. Varma N, Epstein A, Irampen A, Schweikert R, Shah J, Love CJ, et al. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for ICD Follow-Up: the TRUST trial. *Circulation*. 2010;122(4):325-32
181. Varma N, Johnson MA. Prevalence of cancelled shock therapy and relationship to shock delivery in recipients of implantable cardioverter-defibrillators assessed by remote monitoring. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(Suppl 1):S42-6
182. Grant B, Morgan GJ, McCrossan BA, Crealey GE, Sands AJ, Craig B, et al. Remote diagnosis of congenital heart disease: the impact of telemedicine. *Arch Dis Child*. 2010;95(4):276-80
183. Webb CL, Waugh CL, Grigsby J, Busenbark D, Berdusis K, Sahn DJ, et al. American Society of Echocardiography Telemedicine Collaborators' Group. Impact of telemedicine on hospital transport, length of stay, and medical outcomes in infants with suspected heart disease: a multicenter study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(9):1090-8
184. Graham RN, Perriss RW and Scarsbrook AF. DICOM demystified: a review of digital file formats and their use in radiological practice. *Clin Radiol*. 2005;60(11):1133-40
185. Pianykh O. Digital imaging and communications in medicine (DICOM): a practical introduction and survival guide. 1st ed: Springer; 2008
186. Soares AH. Telerradiologia – Resolução Conselho Federal de Medicina, nº 2.107/2014. 2014
187. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, McEvoy JW, Blankstein R, Budoff MJ, et al. Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2016;133(9):849-58
188. McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, Blaha MJ, Post WS, Kronmal RA, et al. 10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors: Derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) With Validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study). *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(15):1643-53.
189. Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, Cury R, Earls JP, Mancini GJ, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2014;8(5):342-58
190. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 May;15:35
191. Cavalcanti EFS. Uso do WhatsApp em ambiente hospitalar - Parecer Conselho Federal de Medicina, nº14/2017. Internet. [Acesso em 04 abr 2018]. Disponível em: <https://sbpt.org.br/wp-content/uploads/2017/CFM-whatsapp.pdf>
192. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, Oliveira AC, et al. II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6 Suppl 3):1-86
193. Alexander AD. "Impacts of Telemation on Modern Society" in *On Theory and Practice of Robots and Manipulators*, Springer Berlin Heidelberg, 1972, p.121-36
194. Rininsland H. ARTEMIS. A telemanipulator for cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16(Suppl 2):S106-11
195. Canale LS, Colafranceschi AS. Is robotic mitral valve surgery more expensive than its conventional counterpart? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;20(6):844-7
196. Sepehrpour AH, Garas G, Athanasios T, Casula R. Robotics in cardiac surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 2018;100(Suppl 7):22-33
197. Lee JD, Srivastava M, Bonatti J. History and current status of robotic totally endoscopic coronary artery bypass. *Circ J*. 2012;76(9):2058-65
198. Poston RS, Tran R, Collins M, Reynolds M, Connerney I, Reicher B, et al. Comparison of economic and patient outcomes with minimally invasive vs. traditional off-pump CABG techniques. *Ann Surg*. 2008;248(4):638-46
199. Bonatti J, Schachner T, Bonaros N, Oehlinger A, Ruetzler E, Friedrich G, et al. How to improve performance of robotic totally endoscopic coronary artery bypass grafting. *Am J Surg*. 2008;195(5):711-6
200. Desai HP, Tran R, Steinwagner T, Poston RS. Challenges of telerobotics in coronary bypass surgery. *Expert Rev Med Devices*. 2010;7(2):165-8
201. Reicher B, Poston RS, Mehra MR, et al. Simultaneous 'hybrid' percutaneous coronary intervention and minimally invasive surgical bypass grafting: feasibility, safety, and clinical outcomes. *Am Heart J*. 2008;155(4):661-7
202. Saceanu SM, Angelescu C, Valeriu S, Patrascu A. Telesurgery and Robotic Surgery: Ethical and Legal Aspect. *J Community Med Health Educ*. 2015;5(3):355
203. Ghezzi TL, Campos Corleta OC. 30 Years of Robotic Surgery. *World J Surg*. 2016;40(10):2550-7
204. Silva V, McGregor T, Rayman R, Luke PP. Telementoring and Telesurgery: Future or Fiction? *Robot Surgery*. Seung Hyuk Baik: IntechOpen. 2010.p.272. [Available from: <https://www.intechopen.com/books/robot-surgery/telementoring-and-telesurgery-future-or-fiction->]
205. Nifong LW, Chu VF, Bailey BM, Maziarz DM, Sorrell VL, Holbert D, et al. Robotic mitral valve repair: experience with the da Vinci system. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(2):438-42
206. Nifong LW, Chitwood WR, Pappas PS, Smith CR, Argenziano M, Starnes VA, et al. Robotic mitral valve surgery: a United States multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(6):1395-404
207. Deeba S, Aggarwal R, Sains P, Martin S, Athanasios T, Casula R, et al. Cardiac robotics: a review and St Mary's experience. *Int J Med Robot*. 2006;2(1):16-20
208. Cavallaro P, Rhee AJ, Chiang Y, Itagaki S, Seigerman M, Chikwe J. In-hospital mortality and morbidity after robotic coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(1):27-31
209. Wright JD. Robotic-assisted surgery: Robotics in cardiac surgery balancing evidence and implementation. *JAMA*. 2017;318(16):1545-7
210. Sedrakyan A, Marinac-Dabic D, Holmes DR. The international registry infrastructure for cardiovascular device evaluation and surveillance. *JAMA*. 2013;310(3):257-9
211. Afshar AE and Parikh PB. Prevention of Contrast and Radiation Injury During Coronary Angiography and Percutaneous Coronary Intervention. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(4):32

Diretrizes

212. Plourde G, Pancholy SB, Nolan J, Jolly S, Rao SV, Amhed I, et al. Radiation exposure in relation to the arterial access site used for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(10009):2192-203
213. Smilowitz NR, Balter S, Weisz G. Occupational hazards of interventional cardiology. *Cardiovasc Revasc Med*. 2013;14(4):223-8
214. Bezerra HG, Mehanna E, G WV, A Costa M, Weisz G. Longitudinal Geographic Miss (LGM) in Robotic Assisted Versus Manual Percutaneous Coronary Interventions. *J Interv Cardiol*. 2015;28(5):449-55
215. Lo N, Gutierrez JA, Swaminathan RV. Robotic-Assisted Percutaneous Coronary Intervention. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(2):14
216. Mangels DR, Giri J, Hirshfeld J, Wilensky RL. Robotic-assisted percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90(6):948-55
217. Smitson CC, Ang L, Pourdjabbar A, Reeves R, Patel M, Mahmud E. Safety and Feasibility of a Novel, Second-Generation Robotic-Assisted System for Percutaneous Coronary Intervention: First-in-Human Report. *J Invasive Cardiol*. 2018;30(4):152-6
218. Swaminathan RV, Rao SV. Robotic-assisted transradial diagnostic coronary angiography. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92(1):54-7
219. Maor E, Eleid MF, Gulati R, Lerman A, Sandhu GS. Current and Future Use of Robotic Devices to Perform Percutaneous Coronary Interventions: A Review. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7). pii: e006239
220. Mahmud E, Naghi J, Ang L, Harrison J, Behnamfar O, Pourdjabbar A, et al. Demonstration of the Safety and Feasibility of Robotically Assisted Percutaneous Coronary Intervention in Complex Coronary Lesions: Results of the CORA-PCI Study (Complex Robotically Assisted Percutaneous Coronary Intervention). *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(13):1320-7
221. Mahmud E, Schmid F, Kalmar P, Deutschmann H, Hafner F, Rief P, et al. Feasibility and Safety of Robotic Peripheral Vascular Interventions: Results of the RAPID Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(19):2058-64
222. Smilowitz NR, Moses JW, Sosa FA, Lerman B, Qureshi Y, Dalton KE, et al. Robotic-Enhanced PCI Compared to the Traditional Manual Approach. *J Invasive Cardiol*. 2014;26(7):318-21
223. Weisz G, Smilowitz NR, Metzger DC, Caputo R, Delgado J, Marshall JJ, et al. The association between experience and proficiency with robotic-enhanced coronary intervention-insights from the PRECISE multi-center study. *Acute Card Care*. 2014;16(2):37-40
224. Weisz G, Metzger DC, Caputo RP, Delgado JA, Marshall JJ, Vetrovec GW, et al. Safety and feasibility of robotic percutaneous coronary intervention: PRECISE (Percutaneous Robotically-Enhanced Coronary Intervention) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(15):1596-600
225. Madder RD, VanOosterhout S, Mulder A, Elmore M, Campbell J, Borgman A, et al. Impact of robotics and a suspended lead suit on physician radiation exposure during percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med*. 2017;18(3):190-6
226. Healthcare Information and Management Systems Society Announces the Alliance for Nursing Informatics Selection of 2016-2017 Emerging Leaders: Nurses and Mentors Linked Through Informatics Professional Development Program. *Comput Inform Nurs*. 2016;34(5):196
227. Advisory Board. A milestone: Kaiser now interacts more with patients virtually than in-person. *Daily Briefing*, October 13, 2016. Internet. [Accessed in 2019 May 10]. Available from: <https://www.advisory.com/daily-briefing/2016/10/13/kaiser-telehealth>
228. Conselho Federal de Medicina. (CFM). Código de Ética Médica, Resolução CFM Nº 2217, de 27 de setembro de 2018, modificado pelas resoluções n.2.222/2018 e 2.226/2019. [Internet]. [Acesso em 06 junho 2019]. Disponível em: portal.cfm.org.br
229. H.R.2 - 114th Congress (2015-2016). Public Law N.114-10-(04/16/2015) an Act. MedicareAccessand CHIP Reauthorization Act of 2015. Internet. [Accessed in 2018 May 12]. Available from: <https://www.congress.gov/114/plaws/publ10/PLAW-114publ10.pdf>
230. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. SUS. Relatório de Gestão. Internet. [Acesso em 05 fev 2018]. Disponível em: <https://www.relat-rio-de-Gest-oda-SAS-2015-Final.pdf>
231. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de avaliação, implantação e monitoramento de programas e serviços em telemedicina e telessaúde. 2018. Internet. [Acesso em 25 maio 2018]. Disponível em: http://rebrats.saude.gov.br/images/MenuPrincipal/Guia_Avaliacao_telessaude_telemedicina.pdf
232. Figueira RM, Cunha LR, Neves DS, Alkmim MBM. From a Research Project to a Regular Telehealth Service: redefining objectives and strategies. *Med-e-Tel 2013 The International Educational and Networking Forum for e-Health, Telemedicine and Health ICT, 2013 Luxembourg – Global Telemedicine and e-Health Updates: Knowledge Resources*. 2013; 6: 264-7
233. Maldonado JM, Marques AB, Cruz A. Telemedicina: desafios à sua difusão no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2016;32(Suppl 2):e00155615
234. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 26, de 02 de agosto de 2017. Torna pública a decisão de incorporar a tecnologia de monitoramento remoto para avaliação de pacientes portadores de dispositivos cardíacos eletrônicos Implantáveis (DCEL) no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Brasília; 2019. Internet. [Acesso em 16 junho 2019]. Disponível em: [www.downloads/portarias_SCTIE_26-27-29-30_consulta_publica_33-34-35-36%20\(2\).pdf](http://www.downloads/portarias_SCTIE_26-27-29-30_consulta_publica_33-34-35-36%20(2).pdf)
235. Dinesen B, Nonnecke B, Lindeman D, Toft E, Kidholm K, Jethwani K, et al. Personalized Telehealth in the future: A Global Research Agenda. *J Med Internet Res*. 2016;18(3):e53
236. Brasil. Constituição 1988. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília: Gráfica do Senado; 1988
237. Dallari SG, Nunes Jr VS. Direito sanitário. São Paulo: Verbatim; 2010. p 68.
238. Resende NF. A amplitude da expressão saúde no marco normativo brasileiro. In: Biancheriene AC, Santos JS (orgs). *Direito à vida e à saúde: impactos orçamentários e judicial*. São Paulo. Atlas; 2010
239. Porter ME. What is value in healthcare? *N Engl J Med*. 2010;363(26):2477-81
240. Schwamm LH. Telehealth: seven strategies to successfully implement disruptive technology and transform health care. *Health Aff (Millwood)*. 2014;33(2):200-6
241. Institute of Medicine. Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. Washington (DC): National Academies Press; 2001
242. Pan E, Cusack C, Hook J, Vincent A, Kaelber DC, Bates DW, et al. The value of provider-to-provider telehealth. *Telemed J E Health*. 2008;14(5):446-53
243. Kang HC, Mahoney DF, Hoenig H, Hirth VA, Bonato P, Hajjar L, et al. In situ monitoring of health in older adults: technologies and issues. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(8):1579-86
244. Barnett TE, Chumbler NR, Vogel WB, Beyth RJ, Qin H, Kobb R. The effectiveness of a care coordination home telehealth program for veterans with diabetes mellitus: a 2-year follow-up. *Am J Manag Care*. 2006;12(8):467-74
245. Jia H, Chuang HC, Wu SS, Wang X, Chumbler NR. Long-term effect of home telehealth services on preventable hospitalization use. *J Rehabil Res Dev*. 2009;46(5):557-66
246. Chan WV, Pearson TA, Bennett GC, Cushman WC, Gaziano TA, Gorman PN, et al. ACC/AHA Special Report: Clinical Implementation Strategies: A Summary of Systematic Reviews by the NHLBI Implementation Science Work Group: A Report of the American College of Cardiology Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(9):e122-37
247. Cloutier A, Finley J. Telepediatric cardiology practice in Canada. *Telemed J E Health*. 2004;10(1):33-7
248. Dowie R, Mistry H, Young TA, Weatherburn GC, Gardiner HM, Rigby M, et al. Telemedicine in pediatric and perinatal cardiology: economic

- evaluation of a service in English hospitals. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007;23(1):116-25
249. Uscher-Pines L, Mulcahy A, Cowling D, Hunter G, Burns R, Mehrotra A. Access and quality of care in direct-to-consumer telemedicine. *Telemed J E Health*. 2016;22(4):282-7
 250. UnitedHealthcare. UnitedHealthcare covers virtual care physician visits, expanding consumers' access to affordable health care options. Internet. [Accessed in 2016 July 16]. Available from: <http://www.uhc.com/newsroom/2015-news-releasearchive/Unitedhealthcare-covers-virtual-care-physician-visits> Muhlestein JB, Le V, Albert D, Moreno FL, Anderson JL, Yanowitz F, et al. Smartphone ECG for evaluation of STEMI: results of the ST LEUIS pilot study. *J Electrocardiol*. 2015;48(2):249-59
 251. Muhlestein JB, Le V, Albert D, Moreno FL, Anderson JL, Yanowitz F, et al. Smartphone ECG for evaluation of STEMI: results of the ST LEUIS pilot study. *J Electrocardiol*. 2015;48(2):249-59
 252. Rogove HJ, McArthur D, Demaerschalk BM, Vespa PM. Barriers to telemedicine: survey of current users in acute care units. *Telemed J E Health*. 2012;18(1):48-53
 253. Dávalos ME, French MT, Burdick AE, Simmons SC. Economic evaluation of telemedicine: review of the literature and research guidelines for benefit-cost analysis. *Telemed J E Health*. 2009;15(10):933-48
 254. Kassavou A, Sutton S. Automated telecommunication interventions to promote adherence to cardio-metabolic medications: meta-analysis of effectiveness and meta-regression of behaviour change techniques. *Health Psychol Rev*. 2018;12(1):25-42
 255. Field MJ. Telecommunications in medicine-Evaluation. Committee on Evaluating Clinical Applications of Telemedicine. United States; Division of Health Care Services/Institute of Medicine; 1996
 256. Tuckson RV, Edmunds M, Hodgkins ML. Telehealth. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1585-92
 257. Flodgren G, Rachas A, Farmer AJ, Inzitari M, Shepperd S. Interactive telemedicine: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD002098
 258. Driscoll A, Meagher S, Kennedy R, Hay M, Banerji J, Campbell D, et al. What is the impact of systems of care for heart failure on patients diagnosed with heart failure: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):195
 259. Feltner C, Jones CD, Cené CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, et al. Transitional Care Interventions to Prevent Readmissions for Persons with Heart Failure. *Ann Intern Med*. 2014;160(11):774-84
 260. Grustam AS, Severens JL, van Nijmegen J, Koymans R, Vrijhoef HJ. Cost-effectiveness of telehealth interventions for chronic heart failure patients: a literature review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014;30(1):59-68
 261. Gensini GF, Alderighi C, Rasoini R, Mazzanti M, Casolo G. Value of Telemonitoring and Telemedicine in Heart Failure Management. *Card Fail Rev*. 2017;3(2):116-21
 262. Rush KL, Hatt L, Janke R, Burton L, Ferrier M, Tetrault M. The efficacy of telehealth delivered educational approaches for patients with chronic diseases: A systematic review. *Patient Educ Couns*. 2018;101(8):1310-21
 263. Hamilton SJ, Mills B, Birch EM, Thompson SC. Smartphones in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):25
 264. Lin MH, Yuan WL, Huang TC, Zhang HF, Mai JT, Wang JF. Clinical effectiveness of telemedicine for chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Med*. 2017;65(5):899-911
 265. Le Goff-Pronost M, Sicotte C. The added value of thorough economic evaluation of telemedicine networks. *Eur J Health Econ*. 2010;11(1):45-55
 266. Iribarren SJ, Cato K, Falzon L, Stone PW. What is the economic evidence for mHealth? A systematic review of economic evaluations of mHealth solutions. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170581
 267. Mistry H. Systematic review of studies of the cost-effectiveness of telemedicine and telecare: changes in the economic evidence over twenty years. *J Telemed Telecare*. 2012;18(1):1-6
 268. Rojas SV, Gagnon MP. A systematic review of the key indicators for assessing tele homecare cost-effectiveness. *Telemed J E Health*. 2008;14(9):896-904
 269. Seto E. Cost Comparison Between Telemonitoring and Usual Care of Heart Failure: A Systematic Review. *Telemed J E Health*. 2008;14(7):679-86
 270. Louis AA, Turner T, Gretton M, Baksh A, Cleland JG. A systematic review of telemonitoring for the management of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2003;5(5):583-90
 271. Cajita MI, Gleason KT, Han HR. A Systematic Review of mHealth-Based Heart Failure Interventions. *J Cardiovasc Nurs*. 2016;31(3):E10-22
 272. Eurlings CG, Boyne JJ, de Boer RA, Brunner-La Rocca HP. Telemedicine in heart failure-more than nice to have? *Neth Heart J*. 2019;27(1):5-15
 273. Comín-Colet J, Enjuanes C, Verdú-Rotellar JM, Linas A, Ruiz-Rodríguez P, González-Robledo G, et al. Impact on clinical events and healthcare costs of adding telemedicine to multidisciplinary disease management programmes for heart failure: Results of a randomized controlled trial. *J Telemed Telecare*. 2016;22(5):282-95
 274. Pandor A, Thokala P, Gomersall T, Baalbaki H, Stevens JW, Wang J, et al. Home telemonitoring or structured telephone support programmes after recent discharge in patients with heart failure: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013;17(32):256p
 275. Ribeiro ALP, Alkmin MB, Marcolino MS, Figueira RM, Reis ZS, Oliveira JAQ, et al. A systematic review on cost and benefits of the implementation of eHealth strategies. Relatório encaminhado à OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde. 2016. 168p. Internet. [Acesso em 06 junho 2019]. Disponível em: eHealth_OPAS_0109...168pDOCX
 276. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(1):29-36
 277. Pinto M, Marisa Santos M, Anete Trajman A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil? *J Bras Econ Saúde* 2016;8(1): 58-60, Ministério da Saúde. Departamento de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
 278. Andrade MV, Maia AC, Cardoso CS, Alkmin MB, Ribeiro AL. Cost-benefit of the telecardiology service in the state of Minas Gerais: Minas Telecardio Project. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(4):307-16
 279. Figueira RM, Alkmin MBM, Ribeiro ALP, Abreu MP, Campos FE. Implementation and maintenance costs for a telehealth system in Brazil. In: *Med-e-Tel 2008 The International Educational and Networking Forum for eHealth, Telemedicine and Health ICT*, 2008, Luxemburgo. Global Telemedicine and eHealth Updates: Knowledge Resources. Luxemburgo Luxexpo. 2008;1:354-8
 280. Figueira RM, Alkmin EM, Alkmin MBM, Abreu MP, Ribeiro ALP, Campos FE. Cost Structure in a telecardiology service in Brazil. In: *Med-e-Tel 2009 The International Educational and Networking Forum for eHealth, Telemedicine and Health ICT*, 2009, Luxemburgo. MedeTel 2009 Global Telemedicine and eHealth Updates: Knowledge Resources. Luxemburgo: Luxexpo. 2009;2:84-88
 281. Alkmin MB, Leles FAG, Abreu MP, Alfenas V, Figueira RM, Ribeiro ALP. Developing a low cost and high effectiveness telehealth implementation methodology in Minas Gerais, Brazil. In: *MedeTel2010, 2010, Luxemburgo*. Global Telemedicine and eHealth Updates. Luxemburgo. 2010;3:46-50
 282. Figueira RM, Alkmin MBM. Análise econômica e de impacto da aplicação de serviços de tele saúde na atenção básica em municípios de Minas Gerais - Relatório Final, Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais; 2011. Internet. [Acesso em 06 junho 2019]. Disponível em: os://telesaude.hc.ufmg.br

Diretrizes

283. Alkmin MBM, Cardoso CS, Caiaffa WT, Resente ES, Ribeiro ALP, et al. Incorporación de la telesalud en el sistema público de salud de Minas Gerais, Brasil. Documento de proyecto. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL). Santiago do Chile, 2012. Internet. [Acesso em 06 de junho de 2019]. Disponível em: [os://telesaudefc.ufmg.br](https://telesaudefc.ufmg.br)
284. López-Villegas A, Catalán-Matamoros D, Martín-Saborido C, Villegas-Tripiana I, Robles-Musso E. A Systematic Review of Economic Evaluations of Pacemaker Telemonitoring Systems. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(2):125-33
285. Kotb A, Cameron C, Hsieh S, Wells G. Comparative Effectiveness of Different Forms of Telemedicine for Individuals with Heart Failure (HF): A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118681
286. Yun JE, Park JE, Park HY, Lee HY, Park DA. Comparative Effectiveness of Telemonitoring Versus Usual Care for Heart Failure: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail*. 2018;24(1):19-28
287. Lee M, Wang M, Liu J, Holbrook A. Do telehealth interventions improve oral anticoagulation management? A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;45(3):325-36
288. Klersy C, De Silvestri A, Gabutti G, Raisaro A, Curti M, Regoli F, et al. Economic impact of remote patient monitoring: an integrated economic model derived from a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(4):450-9
289. Conway A, Inglis SC, Clark RA. Effective Technologies for Noninvasive Remote Monitoring in Heart Failure. *Telemed J E Health*. 2014;20(6):531-8
290. Duan Y, Xie Z, Dong F, Wu Z, Lin Z, Sun N, et al. Effectiveness of home blood pressure telemonitoring: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. *J Hum Hypertens*. 2017;31(7):427-37
291. Kitsiou S, Paré G, Jaana M. Effects of Home Telemonitoring Interventions on Patients With Chronic Heart Failure: An Overview of Systematic Reviews. *J Med Internet Res*. 2015;17(3):e63
292. Polisen J, Tran K, Cimon K, Hutton B, McGill S, Palmer K, et al. Home telemonitoring for congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Telemed Telecare*. 2010;16(2):68-76
293. Inglis SC, Conway A, Cleland JG, Clark RA. Is age a factor in the success or failure of remote monitoring in heart failure? Telemonitoring and structured telephone support in elderly heart failure patients. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2015;14(3):248-55
294. Liu S, Feng W, Chhatbar PY, Liu Y, Ji X, Ovbiagele B. Mobile health as a viable strategy to enhance stroke risk factor control: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2017 Jul;378:140-5
295. Knox L, Rahman RJ, Beedie C. Quality of life in patients receiving telemedicine enhanced chronic heart failure disease management: A meta-analysis. *J Telemed Telecare*. 2017;23(7):639-49
296. Pandor A, Gomersall T, Stevens JW, Wang J, Al-Mohammad A, Bakhal A, et al. Remote monitoring after recent hospital discharge in patients with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Heart*. 2013;99(23):1717-26
297. Inglis SC, Clark RA, Dierckx R, Prieto-Merino D, Cleland JG. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct;(10):CD007228
298. Paré G, Jaana M, Sicotte C. Systematic Review of Home Telemonitoring for Chronic Diseases: The Evidence Base. *J Am Med Inform Assoc*. 2007;14(3):269-77
299. Clarke M, Shah A, Sharma U. Systematic review of studies on telemonitoring of patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *J Telemed Telecare*. 2011;17(1):7-14
300. Neubeck L, Redfern J, Fernandez R, Briffa T, Bauman A, Freedman SB. Telehealth interventions for the secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(3):281-9
301. Huang K, Liu W, He D, Huang B, Xiao D, Peng Y, et al. Telehealth interventions versus center-based cardiac rehabilitation of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(8):959-71
302. Purcell R, McInnes S, Halcomb EJ. Telemonitoring can assist in managing cardiovascular disease in primary care: a systematic review of systematic reviews. *BMC Fam Pract*. 2014 Mar;15:43
303. Chaudhry SI, Phillips CO, Stewart SS, Riegel B, Mattera JA, Jerant AF, et al. Telemonitoring for Patients with Chronic Heart Failure: A Systematic Review. *J Card Fail*. 2007;13(1):56-62
304. Pfaeffli Dale L, Dobson R, Whittaker R, Maddison R. The effectiveness of mobile-health behavior change interventions for cardiovascular disease self-management: A systematic review. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(8):801-17
305. Hameed AS, Sauermann S, Schreier G. The impact of adherence on costs and effectiveness of telemedical patient management in heart failure: A systematic review. *Appl Clin Inform*. 2014;5(3):612-20
306. Satou GM, Rheuban K, Alverson D, Lewin M, Mahnke C, Marcini J, et al. Telemedicine in Pediatric Cardiology: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(11):e648-78
307. Ploutz M, Lu JC, Scheel J, Webb C, Ensing GJ, Aliku T, et al. Handheld echocardiographic screening for rheumatic heart disease by non-experts. *Heart*. 2016;102(1):35-9



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License

Calendário

XI Congresso Amazonense de Cardiologia

14 e 15 de novembro de 2019

Manus Plaza - Centro de Convenções

Vol. 113, Nº 6, Dezembro 2019

Ecocardiografia Adultos

Correlação entre Risco de Apneia Obstrutiva do Sono e Parâmetros do Ecocardiograma

Adson Renato Leite, Diana Maria Martinez Ceron, Maria Luiza Garcia Rosa, Erica de Abreu Macedo, Antonio José Lagoeiro Jorge, Wolney de Andrade Martins, Delvo Vasques Netto, Cárita Cunha dos Santos

Isquemia/Infarto do Miocárdio

Utilidade do Nível de NT-Pro-BNP no Plasma à Internação em Predizer a Formação de Aneurisma do Ventrículo Esquerdo após Infarto Agudo do Miocárdio com Elevação do Segmento ST

Savas Celebi, Ozlem Ozcan Celebi, Serkan Cetin, Hande Ozcan Cetin, Mujgan Tek, Serkan Gokaslan, Basri Amasyali, Berkten Berkalp, Erdem Diker, Sinan Aydogdu

Cardiologia Pediátrica

Dilatação das Artérias Coronárias em Crianças com Doença Exantemática Febril sem Critérios para a Doença de Kawasaki

Jesus Reyna, Luz Marina Reyes, Lorenzo Reyes, Freya Helena Campos, Patricia Meza, Alfredo Lagunas, Carla Contreras, Ana Elena Limón

Cardiopatias e Gravidez

Gravidez em Portadoras de Cardiopatias Congênitas Complexas: Um Constante Desafio

Walkiria Samuel Avila, Veronica Martins Ribeiro, Eduardo Giusti Rossi, Maria Angelica Binotto, Maria Rita Bortolotto, Carolina Testa, Rossana Francisco, Ludhmilla Abraão Hajjar, Nana Miura