SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA
SBC 1943

ABC Cardiol

Journal of Brazilian Society of Cardiology

Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 111, Nº 2, Agosto 2018

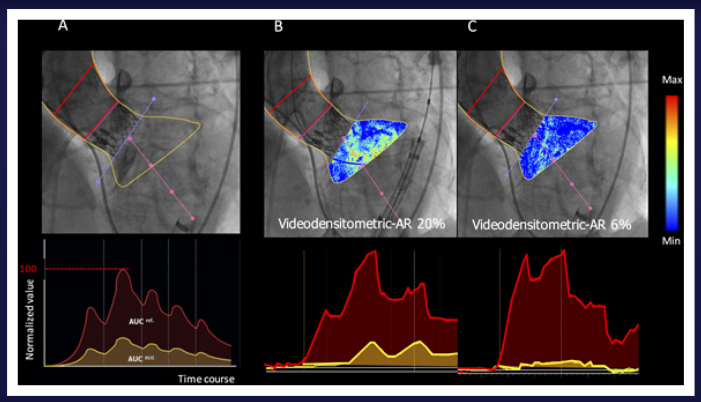


Figura 2 – *Avaliação videodensitométrica da regurgitação aórtica. A) Delineamento da raiz aórtica (região de referência: área vermelha na aortografia) e do terço sub-aórtico do ventrículo esquerdo (ROI, região de interesse: região em amarelo na aortografia) exibido pelo analisador. Curvas tempo-densidade são fornecidas para ambas as regiões: ROI (em amarelo) e região de referência (em vermelho) e a área sob a curva (AUC) é automaticamente computada pelo programa de integrais tempo-densidade. A avaliação da regurgitação aórtica por videodensitrometria corresponde à AUC relativa, a qual é automaticamente calculada como a razão entre a AUC relativa na ROI (amarela) e aquela na área de referência (vermelha). Teoricamente, o valor da VD-RA varia de 0 a 1. B) Exemplo da medida de VD-RA antes da PDB. C) Exemplo de medida de VD-RA após a PDB. Reproduzido de Tateishi et al. EuroIntervention 2016.[14] Pág. 196*

Editorial
Microcirculação e Doença Cardiovascular

Artigo Original
AVC Isquêmico Agudo Criptogênico: Avaliação do Desempenho de um Novo Sistema de Monitorização Contínua e Prolongada, via Telefonia Celular, na Detecção de Fibrilação Atrial

Minieditorial
Fibrilação Atrial e Eventos Tromboembólicos Criptogêncios

Artigo Original
Atividade Inflamatória Persistente em Células Circulantes e Tecido Arterial de Pacientes com Stent Convencional Prévio

Minieditorial
Atividade Inflamatória Persistente em Células Circulantes e Tecido Arterial de Pacientes com Stent Convencional Prévio

Artigo Original
Impacto Prognóstico das Alterações do Metabolismo do Ferro em doentes com Síndrome Coronária Aguda

Artigo Original
Satisfação de Médicos dos Serviços de Urgência com o Cuidado às Doenças Cardiovasculares na Região Ampliada Norte de Minas Gerais

Artigo Original
Pioglitazona Induz Apoptose e Inibe Hipertrofia de Cardiomiócitos pela Via de Sinalização do VEGFR-2

Minieditorial
VEGFR-2: Uma das Vias de Sinalização da Pioglitazona no Coração

Artigo Original
Exercício Físico e Regulação de Cálcio Intracelular em Cardiomiócitos de Ratos Hipertensos

Minieditorial
Hipertensão e Exercício: A Busca por Mecanismos

Artigo Original
Disautonomia Simpática na Insuficiência Cardíaca pela ^{123}I-MIBG: Comparação entre Pacientes Chagásicos, não-Chagásicos e Transplantados Cardíacos

Minieditorial
Atividade Simpática Cardíaca e Teoria Neuro-Humoral na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida: Já Aprendemos o Suficiente?

Artigo Original
Papel da Avaliação Aortográfica Quantitativa da Regurgitação Aórtica por Videodensitometria na Orientação do Implante da Valva Aórtica Transcateter

Minieditorial
Novo Método Melhora a Avaliação do Grau de Regurgitação Aórtica durante TAVI por Aortografia

Artigo de Revisão
Terapia Antiplaquetária em Pacientes com Câncer de Mama em Uso de Terapia Hormonal: Mitos, Evidências e Potencialidades – Revisão Sistemática

Ponto de Vista
Mudança do Desfecho Primário na Reta Final do Estudo ISCHEMIA: o Elefante na Sala

Correlação Anatomoclínica
Caso 4 - Mulher de 59 Anos com Dupla Lesão Mitral de Grau Acentuado com Dispneia Intensa, Choque e Condensação Pulmonar

Relato de Caso
Fechamento Percutâneo de CIV Traumática com ASD Occluder

Imagem
Massa Inesperada no Átrio Esquerdo

Carta ao Editor
A Necessidade da Análise de Hormônios Sexuais além do Acompanhamento a Longo Prazo da Suplementação de Fitosteróis

Diretriz
3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco

Posicionamento
1º Posicionamento Brasileiro sobre o Impacto dos Distúrbios de Sono nas Doenças Cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Cardiologia

SBC2018
Brasília

73° CONGRESSO BRASILEIRO DE CARDIOLOGIA

CENTRO INTERNACIONAL DE CONVENÇÕES DO BRASIL - CICB

AGENDE ESTA DATA **14 A 16 SET 2018**

ATUALIZAÇÕES E INOVAÇÕES
VOLTADAS PARA A PRÁTICA CLÍNICA

O MELHOR DE 2018 EM UM ÚNICO CONGRESSO

CARDIO2018.COM.BR

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA
SBC
1943

QUANDO O CONHECIMENTO É ATUALIZADO, SUA CARREIRA TAMBÉM SE RENOVA.

ASSOCIADOS SBC POSSUEM **10% DE DESCONTO***

O PROCARDIOL é o **Programa de Atualização em Cardiologia desenvolvido pelo Secad em parceria com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)** e profissionais consagrados.

Novos conteúdos são lançados a cada 3 meses e, ao final de um ano, o inscrito pode receber um certificado de 120 horas que vale até 10 pontos na Comissão Nacional de Acreditação (CNA).

ESTUDE ONDE, COMO E QUANDO QUISER

CONTEÚDOS CHANCELADOS E DESENVOLVIDOS POR GRANDES NOMES DA ÁREA

GARANTIA DE UM PROCESSO DE APRENDIZAGEM LEVE E PRAZEROSO

Chancelado pela SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA SBC 1943

*Condições válidas somente para associados adimplentes

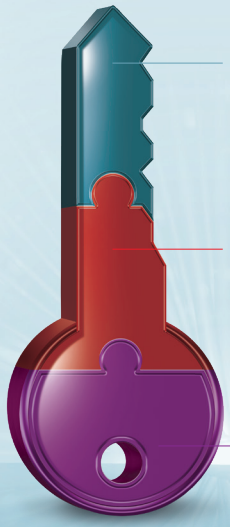
Secad

(51) 3025.2550 | **www.secad.com.br** | info@secad.com.br

FAMÍLIA
NESINA® TAKEDA

Completa no cuidado do DM2[4*]

*Considerando que o portfólio Takeda Diabetes oferece 3 medicamentos para o tratamento do DM2: Nesina, Nesina Met e Nesina Pio, que atendem ao tratamento com monoterapia, terapia dupla ou tripla de acordo com as diretrizes de tratamento do DM2 AACE/ACE.



Nesina®
alogliptina

APRESENTAÇÕES:
12,5 mg; 25 mg[1]
POSOLOGIA:
1 comprimido 1x/dia[1]

Nesina Met*
alogliptina+cloridrato de metformina

APRESENTAÇÕES:
12,5 mg + 850 mg; 12,5 mg + 1.000 mg[2]
POSOLOGIA:
1 comprimido 2x/dia[2]

Nesina Pio*
alogliptina+pioglitazona
LANÇAMENTO

APRESENTAÇÕES:
25 mg + 15 mg; 25 mg + 30 mg[3]
POSOLOGIA:
1 comprimido 1x/dia[3]

Referências bibliográficas: 1. Nesina® [Bula]. São Paulo: Takeda Pharma Ltda. **2.** Nesina Met®[Bula]. São Paulo: Takeda Pharma Ltda. **3.** Nesina Pio®[Bula]. São Paulo: Takeda Pharma Ltda. **4.** Garber AJ, et al. consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 executive summary. Endocrine Practice,2017. 23(2):207-238.

NESINA® PIO® - Alogliptina + cloridrato de pioglitazona. Indicações: para pacientes com 18 anos ou mais com diabetes mellitus tipo 2 como adjuvante à dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes inadequadamente controlados com pioglitazona isoladamente, e para os quais a metformina é inapropriada devido a contraindicações ou intolerância; e em combinação com metformina (terapia de combinação tripla). **Contraindicações:** hipersensibilidade a alogliptina ou pioglitazona ou a qualquer um de seus excipientes; em pacientes com insuficiência cardíaca Classes I a IV de (NYHA). **Advertências e Precauções:** não deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética. Existem relatos pós-comercialização de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, Nesina Pio deve ser descontinuado. Cautela ao associar Nesina Pio com agentes que sabidamente causam hipoglicemia como insulina e sulfonilureias. Dose menor de insulina ou sulfonilureia pode ser necessária. Pode ocorrer retenção de fluidos e Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC). Pacientes com ICC devem ser monitorados e o tratamento com Nesina Pio deve ser interrompido no caso de piora dos sintomas; estudos observacionais de longa duração não encontram aumentos significativos do risco de câncer de bexiga em pacientes diabéticos utilizando pioglitazona. No entanto, dados de estudo de curta duração sugerem a possibilidade de um pequeno aumento no risco de câncer de bexiga. Nesina Pio não deve ser iniciada em pacientes com câncer de bexiga; o tratamento com Nesina Pio deve ser iniciado com cautela em pacientes com aumento dos níveis das enzimas hepáticas ou evidência de doença hepática; foi observado aumento de peso relacionado à dose de pioglitazona isoladamente ou em combinação com outros antidiabéticos orais; pioglitazona pode causar reduções nos níveis de hemoglobina e hematócrito. Pacientes com síndrome do ovário policístico podem retomar a ovulação após o tratamento com pioglitazona. As pacientes devem, portanto, estar conscientes do risco de gravidez; Nesina Pio é categorizado como risco C e não deve ser usado durante a gravidez. Nesina Pio não deve ser administrado em mulheres em fase de amamentação. **Interações medicamentosas:** Um inibidor de CYP2C8 (como genfibrozila) pode elevar a ASC de pioglitazona e um indutor de CYP2C8 (como rifampicina) pode reduzir a ASC de pioglitazona. A pioglitazona não afeta a farmacocinética ou farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumona ou metformina, e em coadministração com sulfonilureias não parece afetar a farmacocinética da sulfonilureia. Hipoglicemia pode ocorrer quando pioglitazona é administrada com sulfonilureia ou insulina. **Reações adversas**: edema, aumento de peso corporal, redução dos níveis de hemoglobina e hematócrito, aumento da creatina quinase (creatinafosfoquinase), insuficiência cardíaca, disfunção hepatocelular, edema macular, fraturas ósseas em mulheres, infecção do trato respiratório superior, sinusite, insônia, distúrbios visuais, câncer de bexiga, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. **Posologia e modo de usar:** Um comprimido (25mg + 15mg ou 25mg + 30mg) uma vez ao dia. Pode ser administrado com ou sem alimentos. Em pacientes com insuficiência renal moderada e grave ajuste de dose é necessário por causa da alogliptina. Este medicamento não deve ser partido ou mastigado. MS – 1.0639.0274. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** NP_1115_0716_VPS.

Contraindicação: insuficiência cardíaca Classes I a IV de (NYHA). **Interação medicamentosa:** Hipoglicemia pode ocorrer quando administrado com sulfonilureia ou insulina.

NESINA® - alogliptina. Indicações: adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em vários cenários clínicos. **Contraindicações:** indivíduos que apresentem histórico de hipersensibilidade à alogliptina ou aos demais componentes da fórmula. **Advertências e Precauções:** NESINA® não deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética. Existem relatos pós-comercialização de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, NESINA deve ser descontinuado. Cautela ao associar NESINA® com agentes que sabidamente causam hipoglicemia como insulina e sulfonilureias. Dose menor de insulina ou sulfonilureia pode ser necessária. Categoria "B" de risco para a gravidez. NESINA® não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Interações medicamentosas:** Não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal. **Reações Adversas:** Monoterapia com alogliptina nos ensaios clínicos pivotais combinados e controlados de fase 3 - Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10): infeções no trato respiratório, nasofaringite, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. Pós-comercialização – Frequência desconhecida: hipersensibilidade, pancreatite aguda, disfunção hepática (incluindo insuficiência), doenças esfoliativas de pele, incluindo Síndrome de Stevens- Angioedema, urticária. **Posologia e modo de usar:** 25 mg uma vez ao dia. NESINA® pode ser administrado com ou sem alimentos. Em pacientes com insuficiência renal moderada e grave ajuste de dose é necessário. MS – 1.0639.0266. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO.** NS_0414_0115_VPS

Contraindicação: NESINA não deve ser usado por indivíduos que apresentem histórico de alergia (hipersensibilidade) à NESINA ou aos demais componentes da fórmula. **Interações medicamentosa:** Não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal.

NESINA® MET®- Alogliptina + cloridrato de metformina. Indicações: adjuvante à dieta e à prática de exercício, para melhorar o controle glicêmico em pacientes adultos, a partir dos 18 anos, com *diabetes mellitus* tipo 2: que não conseguem o controle adequado com a dose máxima tolerada de metformina isolada; em combinação com a pioglitazona, em pacientes que não conseguem o controle adequado com a dose máxima tolerada de metformina e pioglitazona; em combinação com a insulina, quando a insulina numa dose estável e a metformina isolada não assegurarem o controle glicêmico. **Contraindicações:** hipersensibilidade à alogliptina, ou outro inibidor de DPP4, à metformina ou aos demais componentes da fórmula; cetoacidose diabética, pré-coma diabético; comprometimento renal moderado e grave e doença renal em fase terminal (depuração da creatinina <60 ml/min); doenças agudas ou crônicas com potencial para alterar a função renal ou causar hipóxia tecidual; comprometimento hepático; intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo; **Advertências e Precauções:** não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Caso suspeite de acidose metabólica, a administração de NESINA® MET® deve ser suspensa e o paciente deve ser imediatamente hospitalizado. NESINA® MET® não é recomendada em pacientes com comprometimento renal moderado e grave e doença renal em fase terminal (depuração da creatinina <60 ml/min). Alogliptina não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático grave (> 9 na escala de Child--Pugh), portanto, a sua utilização não é recomendada nestes pacientes. Como NESINA® MET® contém metformina, o tratamento deve ser suspenso 48 horas antes de uma cirurgia eletiva com anestesia geral, raquianestesia ou epidural ou realização de exames contrastados. Devido ao risco acrescido de hipoglicemia em associação com a pioglitazona ou insulina, pode ser considerada uma dose mais baixa de pioglitazona ou insulina quando em associação com NESINA® MET®. Se houver suspeita de pancreatite, deve-se interromper o tratamento. NESINA® MET® é Categoria "B" de risco para a gravidez e, portanto, não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Recomenda-se cautela ao se administrar NESINA® MET® a lactantes. **Interações medicamentosas:** Não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal para alogliptina. A acidose láctica pode ocorrer quando administrado metformina com agentes de contraste iodado ou álcool. A metformina pode diminuir as concentrações de vitamina B12. **Reações Adversas:** Monoterapia com alogliptina nos ensaios clínicos pivotais combinados e controlados de fase 3 - Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10): infeções no trato respiratório, nasofaringite, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. Sintomas gastrointestinais ocorrem mais frequentemente durante o início do tratamento e se resolvem espontaneamente na maioria dos casos. Foram relatados casos isolados de hepatite ou anormalidade dos testes de função hepática que se resolvem com a descontinuação da metformina. **Posologia e modo de usar:** duas vezes ao dia com uma refeição. A dose pode ser ajustada com base na eficácia e tolerabilidade, sem exceder a dose máxima diária recomendada de 25 mg de alogliptina e 2000 mg de cloridrato de metformina. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. MS – 1.0639.0272. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO.** NM_0614_1115_VPS

Contraindicação: Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na composição. **Interações medicamentosas:** pode ocorrer perda do controle glicêmico quando administrado com diuréticos, corticosteróides ou simpaticomiméticos.

Maio/2018
BR/ALO/1804/0017

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com/br

Takeda Pharma Ltda. Rua do Estilo Barroco, 721- 04709-011 - São Paulo - SP
Mais informações poderão ser obtidas diretamente com nosso Departamento de Assuntos científicos através do e-mail: documentacao.cientifica@takeda.com ou por meio de nossos representantes.

Takeda

ABC Cardiol
Journal of Brazilian Society of Cardiology
REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Sumário - *Contents*

Editorial

Microcirculação e Doença Cardiovascular

Microcirculation and Cardiovascular Diseases

Eduardo Tibiriçá, Andrea De Lorenzo, Gláucia Maria Moraes de Oliveira

.....página 120

Artigo Original - *Original Article*

AVC Isquêmico Agudo Criptogênico: Avaliação do Desempenho de um Novo Sistema de Monitorização Contínua e Prolongada, via Telefonia Celular, na Detecção de Fibrilação Atrial

Cryptogenic Acute Ischemic Stroke: Assessment of the Performance of a New Continuous Long-Term Monitoring System in the Detection of Atrial Fibrillation

Rogerio Ferreira Sampaio, Isabel Cristina Gomes, Eduardo Back Sternick

.....página 122

Minieditorial - *Short Editorial*

Fibrilação Atrial e Eventos Tromboembólicos Criptogêncios

Atrial Fibrillation and Cryptogenic Thromboembolic Events

Benhur Davi Henz e Luiz Roberto Leite

.....página 132

Artigo Original - *Original Article*

Atividade Inflamatória Persistente em Células Circulantes e Tecido Arterial de Pacientes com Stent Convencional Prévio

Persistent Inflammatory Activity in Blood Cells and Artery Tissue from Patients with Previous Bare Metal Stent

Pedro Silvio Farsky, Mario H. Hirata, Renato Tambellini Arnoni, Antonio Flavio Sanches Almeida, Mario Issa, Paula Helena Ortiz Lima, Maria de Lourdes Higuchi, Hui T Lin-Wang

.....página 134

Minieditorial - *Short Editorial*

Atividade Inflamatória Persistente em Células Circulantes e Tecido Arterial de Pacientes com Stent Convencional Prévio

Persistent Inflammatory Activity in Blood Cells and Artery Tissue from Patients with Previous Bare Metal Stent

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

.....página 142

Artigo Original - *Original Article*

Impacto Prognóstico das Alterações do Metabolismo do Ferro em doentes com Síndrome Coronária Aguda

Prognostic Impact of Iron Metabolism Changes in Patients with Acute Coronary Syndrome

Tatiana Duarte, Sara Gonçalves, Catarina Sá, Rita Rodrigues, Rita Marinheiro, Marta Fonseca, Filipe Seixo, Rui Caria

.....página 144

Artigo Original - *Original Article*

Satisfação de Médicos dos Serviços de Urgência com o Cuidado às Doenças Cardiovasculares na Região Ampliada Norte de Minas Gerais

Satisfaction of Emergency Physicians with the Care Provided to Patients with Cardiovascular Diseases in the Northern Region of Minas Gerais

Milena Soriano Marcolino, João Antonio de Queiroz Oliveira, Grace Kelly Matos e Silva, Thatiane Dantas Dias, Barbara Campos Abreu Marino, André Pires Antunes, Antonio Luiz Ribeiro, Clareci Silva Cardoso

.....página 151

Minieditorial - *Short Editorial*

Estamos Cuidando Bem dos Nossos Pacientes e dos Nossos Médicos?

Are We Taking Good Care of Our Patients and Physicians?

Gilson Soares Feitosa

.....página 160

Artigo Original - *Original Article*

Pioglitazona Induz Apoptose e Inibe Hipertrofia de Cardiomiócitos pela Via de Sinalização do VEGFR-2

Pioglitazone Induces Cardiomyocyte Apoptosis and Inhibits Cardiomyocyte Hypertrophy Via VEGFR-2 Signaling Pathway

Wenliang Zhong, Wen Jin, Shanghua Xu, Yanqing Wu, Shunxiang Luo, Minlie Liang, Lianglong Chen

.....página 162

Minieditorial - *Short Editorial*

VEGFR-2: Uma das Vias de Sinalização da Pioglitazona no Coração

VEGFR-2: One of Pioglitazone's Signaling Pathways in the Heart

Marcos Ferreira Minicucci e Leonardo Antonio Mamede Zornoff

.....página 170

Artigo Original - *Original Article*

Exercício Físico e Regulação de Cálcio Intracelular em Cardiomiócitos de Ratos Hipertensos

Physical Exercise and Regulation of Intracellular Calcium in Cardiomyocytes of Hypertensive Rats

Joel Alves Rodrigues, Thales Nicolau Prímola-Gomes, Leôncio Lopes Soares, Tiago Ferreira Leal, Clara Nóbrega, Danillo Laviola Pedrosa, Leonardo Mateus Teixeira Rezende, Edilamar Menezes de Oliveira, Antonio Jose Natali

.....página 172

Minieditorial - *Short Editorial*

Hipertensão e Exercício: A Busca por Mecanismos

Hypertension and Exercise: A Search for Mechanisms

Bertha F. Polegato e Sergio A. R. de Paiva

.....página 180

Artigo Original - *Original Article*

Disautonomia Simpática na Insuficiência Cardíaca pela ^{123}I-MIBG: Comparação entre Pacientes Chagásicos, não-Chagásicos e Transplantados Cardíacos

Sympathetic Dysautonomia in Heart Failure by ^{123}I-MIBG: comparison between Chagasic, non-Chagasic and heart transplant patients

Viviane Santuari Parisotto Marino, Sandra Monetti Dumont, Luciene das Graças Mota, Daniela de Souza Braga, Stephanie Saliba de Freitas, Maria da Consolação Vieira Moreira

.....página 182

Minieditorial - *Short Editorial*

Atividade Simpática Cardíaca e Teoria Neuro-Humoral na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida: Já Aprendemos o Suficiente?

Cardiac Sympathetic Activity and the Neuro-Humoral Theory on Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Have We Learned Enough?

Thiago Quinaglia A. C. Silva e Otávio R. Coelho-Filho

.....página 191

Artigo Original - *Original Article*

Papel da Avaliação Aortográfica Quantitativa da Regurgitação Aórtica por Videodensitometria na Orientação do Implante da Valva Aórtica Transcateter

The Role of Quantitative Aortographic Assessment of Aortic Regurgitation by Videodensitometry in the Guidance of Transcatheter Aortic Valve Implantation

Yosuke Miyazaki, Rodrigo Modolo, Mohammad Abdelghani, Hiroki Tateishi, Rafael Cavalcante, Carlos Collet, Taku Asano, Yuki Katagiri, Erhan Tenekecioglu, Rogério Sarmento-Leite, José A. Mangione, Alexandre Abizaid, Osama I.I. Soliman, Yoshinobu Onuma, Patrick W. Serruys, Pedro A. Lemos, Fabio S. de Brito Jr.

.....página 193

Minieditorial - *Short Editorial*

Novo Método Melhora a Avaliação do Grau de Regurgitação Aórtica durante TAVI por Aortografia

New Method Improves the Assessment of Aortic Regurgitation Grade during TAVR by Aortography

Henrique B. Ribeiro

.....página 203

Artigo de Revisão - *Review Article*

Terapia Antiplaquetária em Pacientes com Câncer de Mama em Uso de Terapia Hormonal: Mitos, Evidências e Potencialidades – Revisão Sistemática

Antiplatelet Therapy in Breast Cancer Patients Using Hormonal Therapy: Myths, Evidence and Potentialities – Systematic Review

Andréa de Melo Leite, Ariane Vieira Scarlatelli Macedo, Antonio José Lagoeiro Jorge, Wolney de Andrade Martins

.....página 205

Ponto de Vista - *Viewpoint*

Mudança do Desfecho Primário na Reta Final do Estudo ISCHEMIA: o Elefante na Sala

Downstream Change of the Primary Endpoint in the ISCHEMIA Trial: the Elephant in the Room

Luis Cláudio Lemos Correia e Anis Rassi Junior

.....página 213

Correlação Anatomoclínica - *Anatomopathological Session*

Caso 4 - Mulher de 59 Anos com Dupla Lesão Mitral de Grau Acentuado com Dispneia Intensa, Choque e Condensação Pulmonar

Case 4 – A 59-Year-Old Woman with Rheumatic Mitral Valve Disease (Severe Stenosis and Regurgitation), Severe Dyspnea, Shock and Pulmonary Condensation

Desiderio Favarato e Vera Demarchi Aiello

.....página 215

Relato de Caso - *Case Report*

Fechamento Percutâneo de CIV Traumática com ASD Occluder

Transcatheter Closure of a Traumatic VSD with an ASD Occluder

Rui Alexandre Pontes dos Santos, Henrique Guedes, Leonor Marques, Carolina Lourenço, João Carlos Silva, Paula Pinto

.....página 223

Imagem - *Image*

Massa Inesperada no Átrio Esquerdo

Unexpected Mass in the Left Atrium

Tatiana Guimarães, Rui Plácido, Ana Catarina Quadros, José Marques da Costa, Fausto J. Pinto

.....página 226

Carta ao Editor - *Letter to the Editor*

A Necessidade da Análise de Hormônios Sexuais além do Acompanhamento a Longo Prazo da Suplementação de Fitosteróis

The Need for Sex Hormone Analysis in Addition to Long-Term Follow-Up of Phytosterol Supplementation

Heitor Oliveira Santos

.....página 228

Diretriz - *Guidelines*

3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco

Fernando Bacal, Fabiana G. Marcondes-Braga, Luis Eduardo Paim Rohde, José Leudo Xavier Júnior, Flávio de Souza Brito, Lídia Ana Zytynski Moura, Alexandre Siciliano Colafranceschi, Carlos Fernando Ramos Lavagnoli, Cláudio Leo Gelape, Dirceu Rodrigues Almeida, Fábio Antônio Gaiotto, Fernando Antibas Atik, Fernando Augusto M. S. Figueira, Germano Emílio Conceição Souza, Hélcio Rodrigues, Iáscara Wozniak Campos, João David de Souza Neto, João Manoel Rossi Neto, Juliano Gasparetto, Lívia Adams Goldraich, Luiz Alberto Benvenuti, Luis Fernando B. C. Seguro, Marcelo Botelho Ulhôa Júnior, Maria da Consolação V. Moreira, Mônica Samuel Ávila, Rodrigo Carneiro, Sandrigo Mangini, Sílvia Moreira Ayub Ferreira, Tânia Mara Strabelli

.....página 230

Posicionamento - *Statement*

1º Posicionamento Brasileiro sobre o Impacto dos Distúrbios de Sono nas Doenças Cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Luciano F. Drager, Geraldo Lorenzi-Filho, Fatima Dumas Cintra, Rodrigo P. Pedrosa, Lia R. A. Bittencourt, Dalva Poyares, Carolina Gonzaga Carvalho, Sonia Maria Guimarães Pereira Togeiro Moura, Rogerio Santos-Silva, Pedro F. C. de Bruin, Glaucylara R. Geovanini, Felipe N. Albuquerque, Wercules Antonio Alves de Oliveira, Gustavo A. Moreira, Linda Massako Ueno, Flávia Baggio Nerbass, Maria Urbana Pinto Brandão Rondon, Eline Rozária Ferreira Barbosa, Adriana Bertolami, Angelo Amato Vincenzo de Paola, Betânia Braga Silva Marques, Camila Futado Rizzi, Carlos Eduardo Negrão, Carlos Henrique Gomes Uchôa, Cristiane Maki-Nunes, Denis Martinez, Edmundo Arteaga Fernández, Fabrizio U. Maroja, Fernanda R. Almeida, Ivani C. Trombetta, Luciana J. Storti, Luiz Aparecido Bortolotto, Marco Túlio de Mello, Melania Aparecida Borges, Monica Levy Andersen, Natanael de Paula Portilho, Paula Macedo, Rosana Alves, Sergio Tufik, Simone C. Fagondes, Thaís Telles Risso

.....página 290

ABC Cardiol
Journal of Brazilian Society of Cardiology
REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Diretor Científico
Dalton Bertolim Précoma

Editor-Chefe
Carlos Eduardo Rochitte

Coeditor Internacional
João Lima

Editores Associados

Cardiologia Clínica
Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Cardiologia Cirúrgica
Tirone David

Cardiologia Intervencionista
Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/ Congênitas
Ieda Biscegli Jatene

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 Clinicas 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 Précoma – 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. Braile – 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 (IAMSPE), 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 Péricles 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), Florianópilis, 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 G. 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

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 Mendonca 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 – Wálmore 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 Povoa

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/GECN – Rafael Willain Lopes

DERC/GERCPM – Mauricio Milani

DCC/GECETI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECO – Roberto Kalil Filho

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatte

DEIC/GEMIC – Fabio Fernandes

DCC/GERTC – Juliano de Lara Fernandes

DEIC/GETAC – Silvia Moreira Ayub Ferreira

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 111, Nº 2, Agosto 2018

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
SBC – Tecnologia da Informação e Comunicação
Núcleo Interno de 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**

Microcirculação e Doença Cardiovascular

Microcirculation and Cardiovascular Diseases

Eduardo Tibiriçá,[1,2] Andrea De Lorenzo,[1,2] Gláucia Maria Moraes de Oliveira[1]

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro,[1] Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Mestrado profissional em Ciências Cardiovasculares do Instituto Nacional de Cardiologia,[2] Rio de Janeiro, RJ – Brasil

A microcirculação humana apresenta aspectos que a tornam única em relação à sua capacidade de ajustar a oferta de oxigênio e nutrientes às demandas metabólicas de todas as células do organismo, promovendo ajustes no tônus vascular e a liberação de diferentes substâncias vasoativas.[1] A resposta vasodilatadora dependente do endotélio de seres humanos varia de acordo com a idade, gênero, leito vascular envolvido, e presença de doença aterosclerótica. As células musculares lisas vasculares sofrem hiperpolarização e relaxamento diferenciados quando expostas ao óxido nítrico (ON), prostaciclina e fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio (FHDE), entre outros, sob influência dos fatores descritos acima.[2]

Na última década, a importância da avaliação da função microvascular tornou-se evidente na investigação da fisiopatologia das doenças cardiovasculares e na estratificação do risco cardiovascular.[3] Neste contexto, a microcirculação cutânea tem sido considerada como um leito vascular acessível e representativo na avaliação da reatividade microvascular sistêmica.[4] De fato, existem evidências demonstrando a existência de uma associação entre a reatividade microvascular cutânea e a função microcirculatória em diferentes leitos vasculares, tanto com relação aos mecanismos subjacentes quanto na intensidade da resposta vasodilatadora dependente de endotélio.[4] Portanto, a avaliação da reatividade microvascular cutânea tem sido proposta como um marcador de prognóstico em doenças crônicas, assim como da ação de medicamentos na função endotelial microvascular.[5]

A avaliação da microcirculação em humanos foi inicialmente realizada com técnicas invasivas como a angiocoronariografia; porém, com a evolução das técnicas de imagens, tornou-se possível o diagnóstico não-invasivo das anormalidades microcirculatórias nas doenças cardiovasculares. Nesse sentido, têm-se empregado desde técnicas de ultrassonografia, como o ecocardiograma de estresse, passando pela cintilografia miocárdica de perfusão (sendo, ambos, métodos que não avaliam diretamente o fluxo sanguíneo miocárdico, mas que são empregados para detectar isquemia, considerada, na ausência de doença coronariana obstrutiva epicárdica, uma evidência de doença microvascular), até técnicas mais dispendiosas como a tomografia por emissão de pósitrons (PET). O reconhecimento da importância prognóstica da disfunção microvascular coronariana impulsionou os estudos a ela relacionados, embora não seja possível, até o presente momento, a visualização direta de suas anormalidades estruturais; estas são passíveis de avaliação somente através do fluxo miocárdico ou da reserva de fluxo coronariano (RFC).[6]

A RFC, ou a relação entre o fluxo sanguíneo miocárdico em hiperemia, no pico do estresse, e o fluxo sanguíneo miocárdico em repouso,[7] avalia toda a hemodinâmica da circulação coronariana, desde as artérias epicárdicas até a microcirculação, integrando função endotelial e do músculo liso vascular.[7] Uma RFC reduzida já demonstrou ser preditora independente de mortalidade, inclusive em pacientes com coronárias epicárdicas normais.[8] A RFC pode ser avaliada por PET,[9] mas, devido à disponibilidade limitada do método, sua avaliação tornou-se possível, recentemente, através da cintilografia miocárdica (SPECT) em gama-câmaras de estado sólido, como as de telureto-cádmio-zinco (CZT), de maior sensibilidade e melhores resoluções temporal e espacial.[10]

Conforme mencionado anteriormente, a avaliação da função microcirculatória sistêmica pode ser realizada através de técnicas que medem o fluxo microvascular na pele, de maneira não invasiva. Na clínica médica, as principais metodologias utilizadas atualmente são baseadas na utilização de luz laser, incluindo as técnicas de laser Doppler e o laser *speckle* com contraste de imagens (LSCI).[11] Essas técnicas são usualmente associadas com estímulos fisiológicos ou farmacológicos que permitem a avaliação da reatividade microvascular dependente ou independente do endotélio.[12] O estímulo fisiológico costuma ser a hiperemia reativa pós-oclusiva do antebraço, induzindo uma resposta vasodilatadora dependente do endotélio. Os estímulos farmacológicos mais utilizados são a infusão cutânea, através de micro-iontoforese, de acetilcolina (vasodilatação dependente de endotélio) ou de nitroprussiato de sódio (vasodilatação independente de endotélio).[12]

Neste contexto, realizamos recentemente um estudo com a técnica de LSCI, no qual demonstramos que a resposta vasodilatadora dependente de endotélio da microcirculação cutânea está reduzida em pacientes com doença arterial coronariana de início precoce, em comparação com indivíduos saudáveis.[12] Além disso, a resposta microvascular relacionada com a dilatação do músculo liso vascular também se encontrava reduzida nesses pacientes, em paralelo a aumentos significativos da espessura médio-intimal das artérias carótidas.[12] Em outro estudo, demonstramos que a função endotelial microvascular sistêmica está comprometida de maneira semelhante em pacientes com cardiopatia isquêmica ou com a cardiopatia crônica da doença de Chagas.[13]

Palavras-chave

Microcirculação/fisiologia; Humanos; Doenças Cardiovasculares/fisiopatologia; Endotélio Vascular/fisiologia; Vasodilatação/fisiologia; Fatores de Risco; Diagnóstico por Imagem.

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira •
Universidade Federal do Rio de Janeiro – R. Prof. Rodolpho P. Rocco, 255 – Prédio do HU 8º andar – sala 6, UFRJ. CEP 21941-913, Cidade Universitária, RJ – Brasil
E-mail: glauciam@cardiol.br, glauciamoraesoliveira@gmail.com
Artigo recebido em 17/07/2018, revisado em 01/08/2018, aceito em 02/08/2018

DOI: 10.5935/abc.20180149

Recentemente, adaptamos a técnica de LSCI para a avaliação não invasiva da reatividade da microcirculação peniana.[14] Nesse estudo, demonstramos que a LSCI pode ser utilizada na avaliação dos efeitos de medicamentos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 na microcirculação peniana de pacientes com hipertensão arterial e disfunção erétil.[14]

A rarefação da microcirculação tem sido associada a doenças cardiovasculares e metabólicas, incluindo hipertensão arterial, diabetes, obesidade e síndrome metabólica.[15] Também já foi demonstrado que as alterações da função microvascular na pele estão correlacionadas ao aumento do risco da doença arterial coronariana.[16] Além disso, a rarefação da microcirculação ao nível dos leitos capilares está relacionada a lesões de órgãos-alvo, o que foi sugerido pela existência de uma associação entre doença miocárdica e redução da densidade capilar, assim como de outra associação entre hipertrofia do ventrículo esquerdo e disfunção microvascular cutânea, independentemente dos níveis de pressão arterial sistêmica.[17,18]

Em estudo recente, demonstramos que a densidade capilar cutânea, assim como o recrutamento capilar dependente de endotélio, estão reduzidos em pacientes com doença arterial coronariana de início precoce.[19]

Portanto, a detecção precoce de doença cardiovascular subclínica, através da avaliação da densidade e da reatividade microcirculatória por meio de técnicas não invasivas, poderia representar uma oportunidade de intervenção precoce e, em consequência, de prevenção de eventos cardiovasculares.[20] Ainda, a avaliação microcirculatória poderia ser útil na avaliação dos efeitos crônicos de medicamentos de ação cardiovascular, tornando-se atraente não apenas em contextos de pesquisa, mas também na prática clínica.

Desse modo, acreditamos que a avaliação da microcirculação será cada vez mais empregada na prática cardiovascular, tanto para fins de diagnóstico e de prognóstico, como para testar novas intervenções terapêuticas.

Referências

1. Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, Durand MJ, Freed JK, Ait-Aissa K, et al. The human microcirculation: regulation of flow and beyond. Circ Res. 2016; 118(1)157-72.
2. Durand MJ , Gutterman DD. Diversity in mechanisms of endothelium-dependent vasodilation in health and disease. Microcirculation. 2013; 20(3)239-47.
3. Virdis A, Savoia C, Grassi G, Lembo G, Vecchione C, Seravalle G, et al. Evaluation of microvascular structure in humans: a 'state-of-the-art' document of the Working Group on Macrovascular and Microvascular Alterations of the Italian Society of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2014; 32(11)2120-9.
4. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS , Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. J Appl Physiol (1985). 2008; 105(1)370-2.
5. Roustit M , Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. Trends Pharmacol Sci. 2013; 34(7)373-84.
6. Camici PG, d'Amati G , Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. Nat Rev Cardiol. 2015; 12(1)48-62.
7. Gould KL, Kirkeeide RL , Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. J Am Coll Cardiol. 1990; 15(2)459-74.
8. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H , Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. Circulation. 1991; 84(5)1984-92.
9. Herzog BA, Husmann L, Valenta I, Gaemperli O, Siegrist PT, Tay FM, et al. Long-term prognostic value of 13N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve. J Am Coll Cardiol. 2009; 54(2)150-6.
10. Ben-Haim S, Murthy VL, Breault C, Allie R, Sitek A, Roth N, et al. Quantification of Myocardial Perfusion Reserve Using Dynamic SPECT Imaging in Humans: A Feasibility Study. J Nucl Med. 2013; 54(6)873-9.
11. Cracowski JL , Roustit M. Current methods to assess human cutaneous blood flow: an updated focus on laser-based-techniques. Microcirculation. 2016; 23(5)337-44.
12. Souza EG, De Lorenzo A, Huguenin G, Oliveira GM , Tibirica E. Impairment of systemic microvascular endothelial and smooth muscle function in individuals with early-onset coronary artery disease: studies with laser speckle contrast imaging. Coron Artery Dis. 2014; 25(1)23-8.
13. Borges JP, Mendes F, Lopes GO, Sousa AS, Mediano MFF , Tibirica E. Is endothelial microvascular function equally impaired among patients with chronic Chagas and ischemic cardiomyopathy? Int J Cardiol. 2018; 265:35-37.
14. Verri V, Brandao AA , Tibirica E. Penile microvascular endothelial function in hypertensive patients: effects of acute type 5 phosphodiesterase inhibition. Braz J Med Biol Res. 2018; 51(3)e6601.
15. Karaca U, Schram MT, Houben AJ, Muris DM , Stehouwer CD. Microvascular dysfunction as a link between obesity, insulin resistance and hypertension. Diabetes Res Clin Pract. 2014; 103(3)382-7.
16. IJzerman RG, de Jongh RT, Beijk MA, van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA, Serne EH, et al. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin. Eur J Clin Invest. 2003; 33(7)536-42.
17. Strauer BE. Significance of coronary circulation in hypertensive heart disease for development and prevention of heart failure. Am J Cardiol. 1990; 65(14)34G-41G.
18. Strain WD, Chaturvedi N, Hughes A, Nihoyannopoulos P, Bulpitt CJ, Rajkumar C, et al. Associations between cardiac target organ damage and microvascular dysfunction: the role of blood pressure. J Hypertens. 2010; 28(5)952-8.
19. Tibirica E, Souza EG, De Lorenzo A , Oliveira GM. Reduced systemic microvascular density and reactivity in individuals with early onset coronary artery disease. Microvasc Res. 2015; 97:105-8.
20. Arcêncio L & Evora, PRB. The Lack of clinical applications would be the cause of low interest in an endothelial dysfunction classification. Arq Bras Cardiol. 2017; 108(2):97-99

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

AVC Isquêmico Agudo Criptogênico: Avaliação do Desempenho de um Novo Sistema de Monitorização Contínua e Prolongada, via Telefonia Celular, na Detecção de Fibrilação Atrial

Cryptogenic Acute Ischemic Stroke: Assessment of the Performance of a New Continuous Long-Term Monitoring System in the Detection of Atrial Fibrillation

Rogerio Ferreira Sampaio, Isabel Cristina Gomes, Eduardo Back Sternick
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG - Brasil

Resumo

Fundamentos: Monitorização prolongada permite maior detecção de fibrilação atrial (FA) em pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico criptogênico. Não há consenso sobre a duração ideal da monitorização ou o valor prognóstico da FA de curta duração.

Objetivos: Avaliar o desempenho de um novo sistema de monitorização ambulatorial (PoIP) com transmissão por telefonia celular, comparado ao Holter 24 horas, e a ocorrência de arritmias comparando pacientes com e sem AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT).

Métodos: Pacientes consecutivos com e sem AVC/AIT, sem FA, foram pareados pelo escore de propensão. Foi utilizado Holter 24 horas e o PoIP por 7 dias.

Resultados: Selecionamos 52 de 84 pacientes (26 com AVC/AIT agudo e 26 controles). O tempo de conexão foi de 156,5 ± 22,5 horas e o de gravação no servidor foi de 148,8 ± 20,8 horas, com perdas de 6,8 e 11,4%, respectivamente. Houve maior tempo de conexão nos pacientes ambulatoriais (164,3 ± 15,8 h) que nos hospitalizados (148,8 ± 25,6h) (p = 0,02) com tempo de gravação semelhante (153,7 ± 16,9 e 143 ± 23,3 h). Detectamos FA pelo Holter em 1 paciente com AVC e pela monitorização prolongada em 7 (1 controle e 6 AVC). Não houve diferença na incidência de outras arritmias entre os grupos.

Conclusões: Holter e PoIP tiveram desempenho equivalente nas primeiras 24 horas. O menor tempo de monitorização nos pacientes hospitalizados ocorreu por sinal de baixa intensidade. Perda de dados (4,5%) ocorreu por discrepância entre protocolos de transmissão (2,5G) e recepção pelas antenas (3G). A incidência de arritmias não diferiu entre os grupos AVC/AIT e controle. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):122-131)

Palavras-chave: Fibrilação Atrial; Acidente Vascular Cerebral (AVC); Eletrocardiografia Ambulatorial; Telefone Celular; Ataque Isquêmico Transitório.

Abstract

Background: *Long-term monitoring has been advocated to enhance the detection of atrial fibrillation (AF) in patients with stroke.*

Objective: *To evaluate the performance of a new ambulatory monitoring system with mobile data transmission (PoIP) compared with 24-hour Holter. We also aimed to evaluate the incidence of arrhythmias in patients with and without stroke or transient ischemic attack.*

Methods: *Consecutive patients with and without stroke or TIA, without AF, were matched by propensity score. Participants underwent 24-hour Holter and 7-day PoIP monitoring.*

Results: *We selected 52 of 84 patients (26 with stroke or TIA and 26 controls). Connection and recording times were 156.5 ± 22.5 and 148.8 ± 20.8 hours, with a signal loss of 6,8% and 11,4%, respectively. Connection time was longer in ambulatory (164.3 ± 15.8 h) than in hospitalized patients (148.8 ± 25.6 h) (p = 0.02), while recording time did not differ between them (153.7 ± 16.9 and 143.0 ± 23.3 h). AF episodes were detected in 1 patient with stroke by Holter, and in 7 individuals (1 control and 6 strokes) by PoIP. There was no difference in the incidence of arrhythmias between the groups.*

Conclusions: *Holter and PoIP performed equally well in the first 24 hours. Data transmission loss (4.5%) occurred by a mismatch between signal transmission (2.5G) and signal reception (3G) protocols in cell phone towers (3G). The incidence of arrhythmias was not different between stroke/TIA and control groups. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):122-131)*

Keywords: *Atrial Fibrillation; Stroke; Electrocardiography, Ambulatory; Cell Phone; Ischemic Attack, Transient.*

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

Correspondência: Eduardo Back Sternick •
Alameda do Morro, 85 Condominio Olympus, Torre 4, Apto 1900, Vila da Serra. CEP 34006-083, Vila da Serra, Nova Lima, MG – Brasil.
E-mail: eduardosternick@gmail.com, eduardo.sternick@cienciasmedicasmg.edu.br
Artigo recebido em 16/06/2017, revisado em 23/01/2018, aceito em 11/04/2018.

DOI: 10.5935/abc.20180112

Introdução

A Fibrilação Atrial (FA) é o fator preditivo mais importante de Acidente Vascular Cerebral isquêmico (AVC).[1] Vários estudos sugerem que curtas salvas de taquicardia atrial (TA) ou extrassístoles supraventriculares (ESSV) frequentes podem traduzir um estágio inicial de remodelamento do átrio esquerdo e seriam preditores de FA e risco aumentado de AVC.[2-4] O risco de AVC independe do modo de apresentação da FA e estudos recentes mostram que até 30% deles tem a arritmia diagnosticada antes, durante ou após o evento isquêmico inicial.[5]

O diagnóstico de FA requer sua documentação, e a detecção da FA paroxística pode representar um desafio.[6] Por convenção, o diagnóstico de FA demanda uma duração mínima de 30 segundos.[7] Existe controvérsia sobre o valor prognóstico da FA de curta duração e alguns autores sugerem que sua ocorrência pode não ser uma condição benigna.[8] A detecção de FA paroxística tem sido realizada por diferentes técnicas de monitorização, e a importância de sua detecção precoce deve-se ao fato de que o pronto início de anticoagulação diminui significantemente o risco da recorrência do AVC em até 40%.[8-10] A *American Heart Association* e a *Stroke Association* recomendam o uso de monitorização eletrocardiográfica prolongada por 30 dias para diagnóstico de FA pós-AVC criptogênico (classe IIa; nível de evidencia C). Evidências adicionais são necessárias para apoiar essa recomendação, bem como para estabelecer o papel dos episódios de curta duração.[11,12]

O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho de um novo sistema de monitorização eletrocardiográfica ambulatorial, utilizando transmissão por telefonia celular no diagnóstico de FA na fase aguda do AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT), comparado com Holter nas primeiras 24 horas, e avaliar a incidência e o tipo de arritmias supraventriculares detectadas em pacientes com e sem AVC/AIT na fase aguda.[13]

Métodos

Amostra: Foram selecionados pacientes com diagnóstico de AVC/AIT recentes (menos de 15 dias da ocorrência), com base em achados clínicos e de imagens. A classificação do AVC (em criptogênico ou não) foi realizada usando-se o sistema de classificação proposto pelo *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST).[14] Pacientes ambulatoriais sem diagnóstico de AVC/AIT, mas com fatores de risco para estes eventos (grupo controle), ambos com eletrocardiograma ECG em ritmo sinusal e sem história pregressa de FA ou *flutter* atrial (FLA).

Os critérios de exclusão foram pacientes com história clínica de FA/FLA ou ECG na internação com FA/FLA, pacientes com AVC hemorrágico, idade inferior a 18 anos, residentes em área sem cobertura de telefonia celular, pacientes com indicação de internação em centros de tratamento intensivo devido à gravidade do quadro e maior dificuldade de manuseio, pacientes com sequela de lesão neurológica prévia ou portadores de déficit cognitivo importante que prejudicasse a compreensão das instruções relativas ao uso dos aparelhos na ausência de responsáveis pelos mesmos. Os pacientes com suspeita de AVC/AIT foram atendidos em dois hospitais de médio porte, da rede pública da cidade de Curvelo, Minas Gerais, Brasil, entre agosto de 2016 e abril de 2017. Os pacientes do grupo controle foram selecionados durante atendimento ambulatorial. O seguimento e conduta terapêutica foram deixados a critério dos médicos assistentes. Todos os participantes ou seus representantes legais foram convidados a participar do estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário São José/FELUMA e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Instrumentos de medida: o diagnóstico de AVC/AIT foi confirmado por tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM), realizados por radiologistas experientes em tomógrafos *Siemens Somatom Spirit* ou *Toshiba Asteion4*, e RM *GE Optima* 360 de 1,5 teslas e classificados segundo os critérios de etiologias presumidas pelo TOAST.[14]

Dados demográficos e exames clínicos: Foram coletadas idade, sexo, cor, local de residência, anamnese, história pregressa de doenças e familiar, peso, altura, fatores de risco cardíaco tradicionais, e escores $CHADS_2$ e CHA_2DS_2-VASc e realizados exames cardiológico e neurológico.

Exames complementares: ECG de 12 derivações, ecocardiograma transtorácico, *Doppler* de artérias carótidas e vertebrais, raio-X de tórax em projeção posterior-anterior (PA) e de perfil, análise laboratoriais incluindo hemograma, ureia, creatinina, glicose, transaminases, GGT, potássio, sódio, TSH, T4 livre, colesterol total e fracionado, triglicérides, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial (TTP).

Monitorização do ritmo: Após diagnóstico clínico de AVC isquêmico criptogênico ou AIT e sua notificação, os pacientes eram monitorizados ainda na primeira semana de evolução, com o Holter por 24h usando gravadores digitais de três canais – *DMS 300-8* e *DMS 300-9* e analisados pelo *software* da *DMS CardioScan* II (*DM Software Inc. Stateline, NV, EUA)* e concomitantemente com o Policardiógrafo IP® (PoIP) (eMaster, Belo Horizonte, MG).

Monitorização com o PoIP: Os monitores do PoIP coletam e transmitem os dados, de forma autônoma e em tempo real, pela conexão *General Packet Radio Services/ Enhanced Date Rates for GSM Evolution* (GPRS/ EDGE); os dados em seguida são armazenados em nuvem. Em todos os pacientes foi usado a operadora de telefonia celular móvel Vivo, para transmissão de dados para o portal PoIP na *web*, e analisados usando o navegador *Mozilla Firefox*. O Portal de Exames é um aplicativo que permite gerenciar os aparelhos PoIP e exames realizados por meio de credenciais de acesso individualizadas (Figura 1). Foram utilizados seis eletrodos numa configuração que permitia monitorização das derivações do plano frontal além de V_1-V_2. Os pacientes e familiares foram orientados e treinados quanto ao modo de monitorização, qualidade do sinal de transmissão, carga da bateria e quanto à forma de recarregar a bateria de íon lítio (4h a cada 12h). Foram aconselhados a manter a monitorização durante os períodos em que a bateria era recarregada. A monitorização foi rigorosamente acompanhada via internet pela equipe responsável pela mesma, para determinar se o paciente estava em uso correto do aparelho, certificar a qualidade do contato com os eletrodos e se necessário informar aos mesmos, familiares ou cuidadores dos pacientes da conformidade do sistema e qualidade dos dados transmitidos.

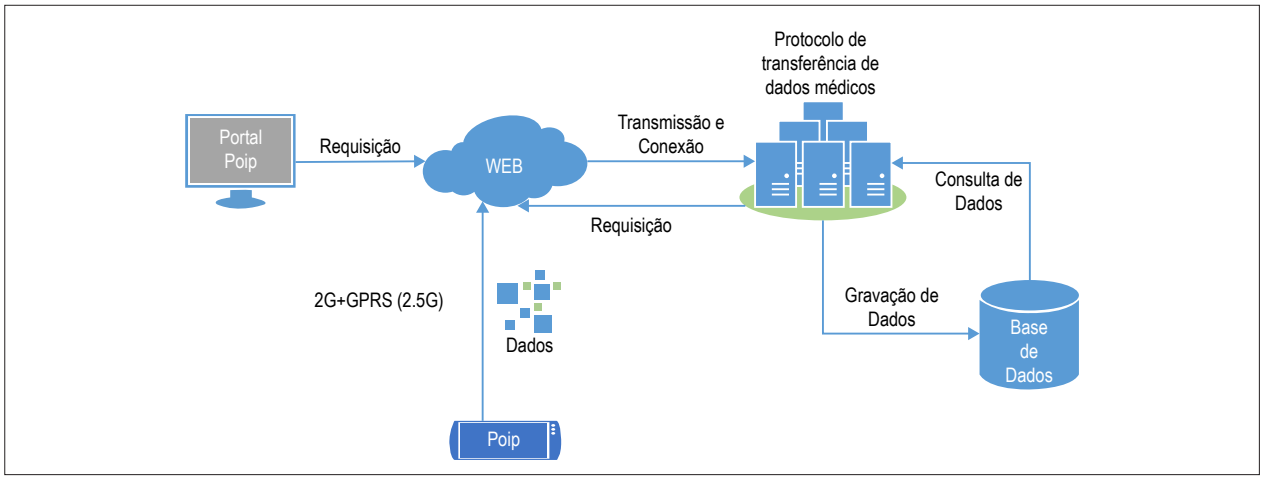


Figura 1 – *Diagrama conceitual do PoIP - Como pode ser visualizado no diagrama acima, o PoIP trabalha com o conceito de transmissão em tempo real dos dados adquiridos do dispositivo pela tecnologia EDGE. A transmissão dos dados sem fio é realizada pelo protocolo padrão para acesso à internet em dispositivos móveis, em sua versão GPRS-EDGE – Generic Packet Radio Service, comumente chamada de 2,5G.*

Procedimentos: A cada participante foi entregue um pacote de eletrodos e um folheto com desenho de um tórax, indicando as posições e cores dos eletrodos para a troca dos mesmos. Todas as análises dos registros eletrocardiográficos foram realizadas por um único pesquisador (RSF), cardiologista com experiência em eletrocardiografia ambulatorial e todos os traçados interpretados como FA ou TA foram revistos por um segundo pesquisador (EBS), eletrofisiologista cardíaco.

Para análise do PoIP, o exame do paciente monitorizado foi acessado, via internet para verificar a ocorrência de FA/FLA a cada 12 horas ou sempre que o botão de eventos do monitor fosse acionado pelo paciente ou cuidador. A cada período de 24 horas, os dados transmitidos pelo PoIP eram exportados e revisados *off-line* e a análise quantitativa das arritmias registradas. Nessa análise consideramos: número de ESSV isoladas e em pares, número de taquicardias atriais não sustentadas (TA) acima de 3 complexos atriais prematuros consecutivos e com duração menor de 30 segundos, TA sustentada maior que 30 segundos e número de episódios de FA maiores e menores que 30 segundos.

Análise estatística: As variáveis categóricas foram apresentadas como contagens e percentuais e as numéricas por média ± desvio-padrão (DP). A normalidade das variáveis foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. A associação entre variáveis categóricas foi avaliada via teste exato de Fisher ou teste qui-quadrado de independência. Para a comparação de dois grupos entre amostras independentes utilizou-se o teste de Wilcoxon Mann-Whitney ou t-Student, quando adequados. As análises foram realizadas no programa gratuito R versão 3.3.2 ao nível de 5% de confiança. A coorte inicial era composta de 58 pacientes com AVC/AIT agudo e 26 controles. Para selecionar pacientes com características semelhantes nos grupos de interesse foi utilizado o pareamento por escore de propensão (EP). Um modelo logístico foi construído para estimar a probabilidade de pertencer ao grupo AVC/AIT, considerando as variáveis preditoras: sexo, idade e $CHADS_2$ corrigida pela subtração de dois pontos nos pacientes que tiveram AVC/AIT. O EP permitiu a seleção de 26 pacientes entre os AVC/AIT pareados com os controles pelas probabilidades obtidas no modelo logístico, de modo que a coorte de análise passou a ter 52 pacientes (26 AVC/AIT e 26 controles) (Figura 2). O poder da amostra para se testar a diferença encontrada entre os tempos de gravação no primeiro dia do Holter e do PoIP (23,7 ± 1 e 20 ± 3,2 h, respectivamente) foi superior a 80%.

Resultados

A amostra do estudo foi constituída por 52 pacientes, divididos igualmente entre os grupos AVC/AIT e controles (Figura 2). Pouco mais da metade dos pacientes era do sexo masculino (51,9%), a média de idade foi 70,7 ± 10,5 anos, sendo que 73,1% dos pacientes tinham 65 anos ou mais. O valor médio do IMC foi 25,5 ± 5,6 kg/m^2, 21,2% dos pacientes eram fumantes e 19,2% etilistas. O escore $CHADS_2$ corrigido médio foi 1,8 ± 0,8, e para o CHA_2DS_2-VASc 3,3 ± 1,2.

Em relação à comorbidades, as mais frequentes foram hipertensão arterial (84,6%) e diabetes mellitus (51,9%). Em relação aos controles, os pacientes com AVC apresentaram maiores proporções de tabagistas (p = 0,03), entre os pacientes com 65 anos ou mais (p = 0,04). Não houve diferença entre os grupos em relação às demais características (Tabela 1).

Exames complementares

Ecocardiograma: a única diferença estatística observada entre os grupos foram menores valores da fração de ejeção (p = 0,04) no grupo AVC/AIT, embora dentro da faixa de normalidade. *Análises Clínicas*: houve diferença estatística entre os grupos apenas em relação aos níveis de T4 livre (p = 0,03), maiores no grupo AVC/AIT, dentro da faixa da normalidade. Não houve diferença estatística entre os grupos em relação às demais características (Tabela 1).

Análise da transmissão de dados

O tempo médio de gravação em horas foi de 23,5 ± 0,6 horas via Holter e 148,8 ± 20,8 horas via PoIP, sem diferença estatística entre os grupos de análise, apesar da maior perda

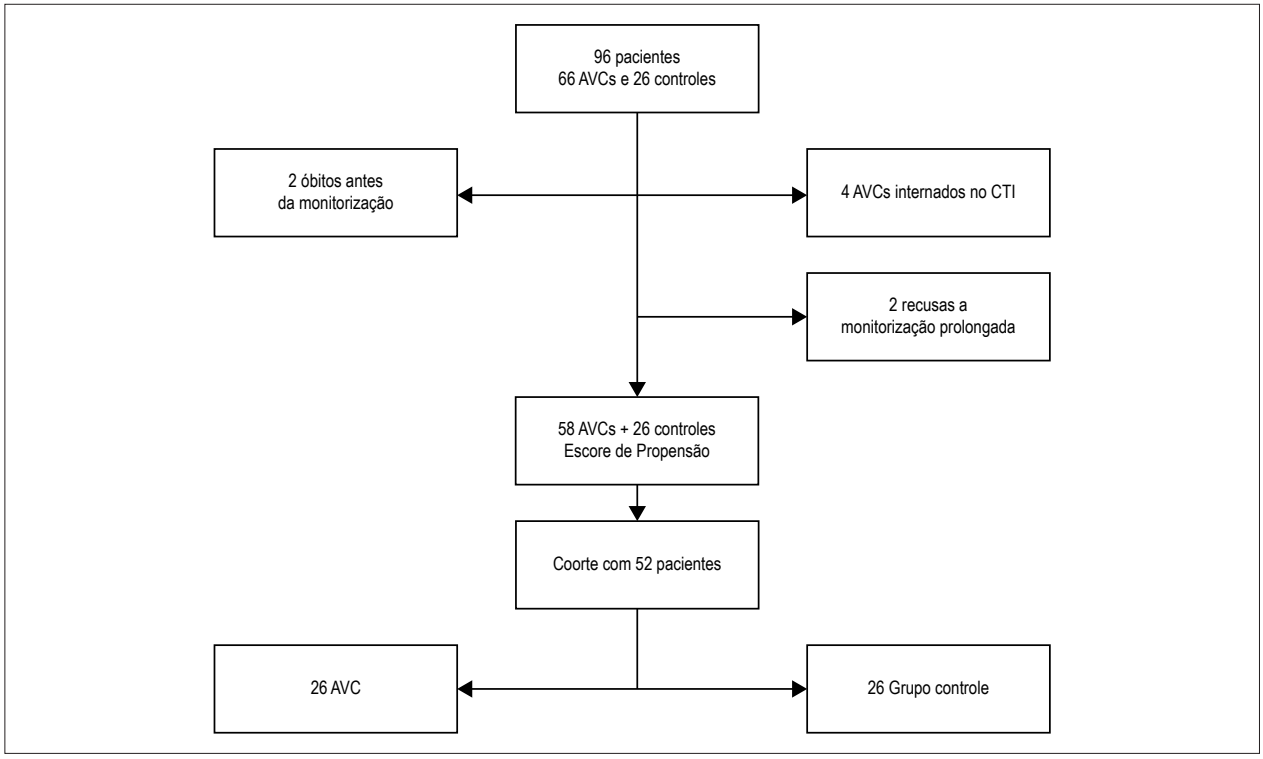


Figura 2 – *Fluxograma mostrando a composição da amostra selecionada.*

por artefatos nos controles do PoIP. As perdas de sinal com o sistema PoIP atingiram 6,8% em perdas com conexão e 11,4% em perdas na gravação do sinal no servidor (Tabela 2).

Nas primeiras 24 horas observou-se maior tempo de gravação via Holter com o tempo médio de gravação efetiva pelo PoIP de 19,2 ± 3,4 horas e do Holter 23,5 ± 0,6 horas ($p < 0,001$).

Os pacientes do grupo AVC/AIT iniciaram a monitorização por PoIP após 5,4 ± 2,7 dias do AVC/AIT em regime de internação hospitalar e apresentaram menor tempo de conexão ($p = 0,02$) e menor tempo de gravação via PoIP (Tabela 2).

Arritmias observadas

FA foi detectada em 1 paciente com o Holter e em 6 pacientes pelo PoIP no grupo AVC/AIT, e enquanto que somente um episódio de FA foi detectado no grupo controle pelo PoIP. Em relação às outras arritmias supraventriculares foram identificados via Holter mais casos de TA não sustentada e de TA ou ESSV frequentes em pacientes com 65 anos ou mais no grupo AVC/AIT (p-valores 0,04 e 0,04, respectivamente). A discriminação entre o diagnóstico de TA e FA não sustentada em 2 casos demandou revisão pelos examinadores RFS e EBS. Ressalta-se, no entanto, que esses pacientes que tiveram FA apresentaram também TA, e mesmo que tenha havido algum equívoco na interpretação de algum traçado, isso não impactaria no resultado em função da superposição dos dois diagnósticos nos mesmos pacientes.

A partir da monitorização por PoIP, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de análise em relação às taquicardias (Tabela 4), e todos os pacientes que tiveram FA apresentaram também TA.

Na comparação dos achados das monitorizações via Holter e via PoIP (Tabela 5): foram observadas proporções maiores de TA via PoIP no grupo AVC/AIT ($p = 0,004$) e controles ($p = 0,02$), e proporções maiores de TA ou ESSV frequentes no grupo AVC/AIT ($p = 0,01$) e controles ($p = 0,02$) no tempo total de monitorização, mas sem diferença entre os grupos nas primeiras 24hs.

Discussão

No presente estudo, que incluiu 52 pacientes com mais de 59 anos, foi realizada monitorização prolongada do ritmo nos 26 pacientes com eventos cerebrovasculares agudos, iniciada em apenas 5 dias (média) após o evento. Os principais achados foram alta prevalência de hipertensão arterial e diabetes mellitus, algumas dificuldades relacionadas à conexão e gravação dos sinais transmitidos pelo PoIP, e um perfil semelhante de arritmias cardíacas detectadas entre os grupos estudados.

As comorbidades mais comuns foram hipertensão arterial (84,6%) e diabetes mellitus (51,9%), com igual distribuição entre os grupos estudados. Esse era um resultado esperado, pois essas variáveis foram utilizadas no modelo do escore de propensão, e ambas comorbidades estão contempladas nos escores CHADS2 e CHA2DS2-VASc. Embora esses escores forneçam uma heurística simples para predizer o risco individual de AVC isquêmico, o risco assim calculado representa parte do risco total (concordância estatística de 0,5). Em outras palavras, nem todos pacientes com $CHADS_2$ igual a 0 ou 1 tem baixo risco e uma decisão clínica por não anticoagular um paciente, baseada apenas nesse escore, pode ser equivocada. O escore CHA_2DS_2-VASc ≥2 foi um avanço na direção de se obter maior especificidade, mas ainda subavalia risco.[15]

Tabela 1 – Características dos pacientes da amostra segundo os grupos de avaliação

Variáveis	Amostra (n = 52)	AVC/AIT (n = 26)	Controles (n = 26)	Valor de p
Dados clínicos				
Sexo Masculino	27 (51,9%)	14 (53,8%)	13 (50%)	1,000[Q]
Idade (anos)	70,7 ± 10,5	70,9 ± 11,4	70,6 ± 9,7	0,917[T]
≥ 65 anos	38 (73,1%)	20 (76,9%)	18 (69,2%)	0,755[Q]
Cor branca	40 (76,9%)	17 (65,4%)	23 (88,5%)	0,100[F]
IMC (kg/m^2)	25,5 ± 5,6	25,6 ± 4,2	25,4 ± 6,9	0,498[W]
> 30 kg/m^2	11 (21,2%)	3 (11,5%)	8 (30,8%)	0,173[F]
Tabagismo	11 (21,2%)	9 (34,6%)	2 (7,7%)	0,038[F]
< 65 anos	3 (21,4%)	2 (33,3%)	1 (12,5%)	0,539[F]
≥ 65 anos	8 (21,1%)	7 (35%)	1 (5,6%)	0,045[F]
Etilismo	10 (19,2%)	7 (26,9%)	3 (11,5%)	0,291[F]
$CHADS_2$ corrigido	1,8 ± 0,9	1,8 ± 1	1,9 ± 0,8	0,831[W]
CHA_2DS_2-VASc corrigido	3,3 ± 1,2	3,3 ± 1,3	3,3 ± 1,2	0,598[W]
Comorbidades				
Hipertensão arterial	44 (84,6%)	23 (88,5%)	21 (80,8%)	0,703[F]
Diabetes mellitus	27 (51,9%)	13 (50%)	14 (53,8%)	1,000[F]
AVC prévio[2]	6 (11,5%)	6 (23,1%)	-	
AIT prévio[2]	6 (11,5%)	6 (23,1%)	-	
Insuficiência coronária	5 (9,6%)	2 (7,7%)	3 (11,5%)	1,000[F]
ICC	5 (9,6%)	3 (11,5%)	2 (7,7%)	1,000[F]
Insuficiência renal	2 (3,8%)	2 (7,7%)	-	
Ecocardiograma				
Aorta (mm)	32,6 ± 3,9	33,6 ± 4,3	31,6 ± 3,3	0,079[T]
Átrio esquerdo (mm)	36,9 ± 4,5	36,3 ± 4	37,6 ± 4,9	0,296[T]
Fração de ejeção (%)	63,6 ± 10,3	61 ± 11,3	66 ± 8,9	0,049[W]
Septo interventricular (mm)	10,3 ± 1,4	10,7 ± 1,4	10 ± 1,3	0,086[W]
Parede posterior do VE (mm)	9,9 ± 1,3	10,1 ± 1,4	9,8 ± 1,3	0,356[W]
Dados laboratoriais				
Glicose (mg/dl)	113 ± 57,5	125,5 ± 76,6	100,5 ± 23,5	0,098[W]
Hemoglobina glicada (%)	6,1 ± 0,7	6,1 ± 0,8	6,1 ± 0,7	0,848[T]
Creatinina (mg/dl)	1,01 ± 0,38	1,06 ± 0,44	0,96 ± 0,31	0,614[W]
HDL (mg/dl)	53,1 ± 15,7	48,8 ± 11,8	57,1 ± 18,1	0,059[T]
LDL (mg/dl)	87,2 ± 30,8	91,1 ± 33,8	83,3 ± 27,7	0,376[T]
Triglicerídios (mg/dl)	142,8 ± 96,3	112,4 ± 42,9	171,9 ± 122,4	0,060[W]
TSH (nU/L)	3 ± 3,21	2,70 ± 2,39	3,22 ± 3,82	0,459[W]
T4 livre (ng/dl)	1,03 ± 0,23	1,10 ± 0,25	0,96 ± 0,20	0,038[T]

As variáveis numéricas foram apresentadas como média ± DP; ICC: Insuficiência cardíaca congestiva, AIT: Ataque isquêmico transitório; [1]$CHADS_2$ e CHA_2DS_2-VASc corrigidos representam a subtração de dois pontos nos escores originais no grupo AVC; [2]AVC e AIT prévios foram observados somente no grupo AVC (critério de exclusão para controles). [F]teste exato de Fisher, [Q]qui-quadrado de independência, e [W]teste de Wilcoxon Mann-Whitney e [T]t-Student para amostras independentes.

Tabela 2 – Tempo de monitorização (horas) segundo grupos de avaliação

Variáveis	Amostra (n = 52)	AVC/AIT (n = 26)	Controles (n = 26)	Valor de p
Holter				
Tempo de gravação	23,5 ± 0,6	23,4 ± 0,8	23,5 ± 0,4	0,948
Perda (artefatos)	0,6 ± 1,4	0,6 ± 1,7	0,6 ± 1	0,162
PoIP				
Tempo de conexão	156,5 ± 22,5	148,8 ± 25,6	164,3 ± 15,8	0,024
Tempo de gravação 1º dia	19,2 ± 3,4	19,1 ± 2,5	19,2 ± 4,2	0,514
Tempo de gravação	148,8 ± 20,8	143,9 ± 23,3	153,7 ± 16,9	0,080
Perda (artefatos)	50,9 ± 26,2	45,6 ± 26,3	56,1 ± 25,5	0,081

Teste de Wilcoxon Mann-Whitney para amostras independentes; monitorização máxima planejada via Holter era de 1 dia (24 horas), e via PoIP de 7 dias (168 horas); comparação tempos de gravação Holter e PoIP (1º dia): p < 0,001[W].

Tabela 3 – Achados de monitorização via Holter segundo os grupos de avaliação

Variáveis	AVC/AIT (n = 26)	Controles (n = 26)	Valor de p[F]
Fibrilação atrial (< 30 segundos)	**1 (3,8%)**	**-**	**-**
Taquicardia atrial	16 (61,5%)	9 (34,6%)	0,095
< 65 anos	1 (16,7%)	2 (25%)	1,000
≥ 65 anos	15 (75%)	7 (38,9%)	0,047
ESSV frequentes*			
< 65 anos	5 (19,2%)	3 (11,5%)	0,703
≥ 65 anos	5 (25%)	3 (16,7%)	0,697
Taquicardia atrial ou ESSV frequentes	**17 (65,4%)**	**10 (38,5%)**	**0,095**
< 65 anos	1 (16,7%)	2 (25%)	1,000
≥ 65 anos	16 (80%)	8 (44,4%)	0,042
Taquicardia ventricular	**6 (23,1%)**	**5 (19,2%)**	**1,000**
< 65 anos	-	1 (12,5%)	-
≥ 65 anos	6 (30%)	4 (22,2%)	0,719
ESSV frequentes	**6 (23,1%)**	**7 (26,9%)**	**1,000**
< 65 anos	-	1 (12,5%)	-
≥ 65 anos	6 (30%)	6 (33,3%)	1,000

*ESSV: extrassístoles supraventriculares; *no caso das extrassístoles, foram consideradas frequentes aquelas com mais de 30 ocorrências/hora; [F]teste exato de Fisher.*

Por esse motivo, observamos com particular interesse uma maior prevalência de tabagismo no grupo de pacientes com AVC/AIT (p = 0,038), principalmente em pacientes acima de 65 anos (p = 0,045). Metanálise recente mostrou que o tabagismo está associado a um modesto aumento do risco de FA, e a eliminação do hábito de fumar parece reduzir, mas não elimina totalmente o risco a ele associado.[16-18] Entretanto, quando se adiciona o tabagismo ao escore, não resulta melhora na predição do risco de AVC/AIT.[19]

Monitorização por telefonia celular

Embora a performance dos sistemas de monitorização por Holter e por PoIP tenha sido equivalente nas primeiras 24 horas, detectamos problemas na conexão e transmissão do sinal pelo PoIP. Observou-se perda de conexão com a operadora, que representou 6,8% do tempo, menor tempo de gravação no servidor e menor perda por artefatos (Tabela 2). A perda de conectividade foi maior nos pacientes hospitalizados (com AVC) (p = 0,024). Para entender melhor esse dado, realizamos uma aferição do sinal da operadora com o *software Network Monitor*® nas dependências da enfermaria utilizadas. Observamos grande variação da intensidade do sinal dependendo do local. Medidas na entrada, no centro e na saída da enfermaria mostraram velocidades de 1,6, 12,3 e 0,3 Mbs com intensidades do sinal em 60, 70 e 20%. Esta grande variação de intensidade do sinal e velocidade de conexão relacionada à área física do Hospital explicam maiores perdas nos pacientes ali internados, problemas menos prováveis de ocorrerem em pacientes ambulatoriais.

Tabela 4 – Achados de monitorização via POIP segundo os grupos de avaliação

Variáveis	AVC/AIT (n = 26)	Controles (n = 26)	Valor de p[F]
Fibrilação atrial (< 30seg)*	**6 (23,1%)**	**1 (3,8%)**	**0,099**
Primeiras 24h	2 (7,7%)	1 (3,8%)	1,000
Taquicardia atrial	**22 (84,6%)**	**18 (69,2%)**	**0,324**
< 65 anos	4 (66,7%)	5 (62,5%)	1,000
≥ 65 anos	18 (90%)	13 (72,2%)	0,222
Primeiras 24h	12 (46,2%)	14 (53,8%)	0,782
ESSV frequentes**	**4 (15,4%)**	**6 (23,1%)**	**0,727**
< 65 anos	-	1 (12,5%)	-
≥ 65 anos	4 (20%)	5 (27,8%)	0,709
Primeiras 24h	2 (7,7%)	6 (23,1%)	0,249
Taquicardia atrial ou ESSV frequentes	**22 (84,6%)**	**19 (73,1%)**	**0,499**
< 65 anos	4 (66,7%)	5 (62,5%)	1,000
≥ 65 anos	18 (90%)	14 (77,8%)	0,395
Primeiras 24h	12 (46,2%)	14 (53,8%)	0,782
Taquicardia ventricular	**7 (26,9%)**	**7 (26,9%)**	**1,000**
< 65 anos	-	2 (25%)	-
≥ 65 anos	7 (35%)	5 (27,8%)	0,734
Primeiras 24h	3 (11,5%)	4 (15,4%)	1,000
Extrassístoles ventriculares frequentes	**8 (30,8%)**	**7 (26,9%)**	**1,000**
< 65 anos	1 (16,7%)	1 (12,5%)	1,000
≥ 65 anos	7 (35%)	6 (33,3%)	1,000
Primeiras 24h	6 (23,1%)	6 (23,1%)	1,000

*ESSV: extrassístoles supraventriculares; * todos os casos identificados em pacientes com 65 anos ou mais; **no caso das extrassístoles, foram consideradas frequentes aquelas com mais de 30 ocorrências/hora; [F]teste exato de Fisher.*

As perdas de transmissão, mesmo com o PoIP adequadamente conectado à operadora, podem ocorrer por instabilidades da rede de telefonia móvel. Durante esse período o PoIP continua conectado à operadora e, quando a rede se estabiliza, a transmissão volta a ocorrer (Figura 3). Apesar de essas instabilidades serem em geral de curta duração, neste estudo essas perdas equivaleram a 11,4% do tempo monitorizado, aproximadamente 19 horas por paciente por semana (Tabela 2). Foi identificado que após reparos efetuados pelas operadoras em torres e antenas de transmissão danificadas, o protocolo de recepção era atualizado para 3G o que dificulta a recepção de sinal transmitido em 2,5G (GPRS, *General Packet Radio Service*). A atualização do PoIP para tecnologia 3 ou 4G deverá solucionar esse problema além de reduzir muito o gasto energético com a transmissão dos pacotes de dados, otimizando a duração da bateria recarregável, reduzindo o tempo gasto com a recarga e melhorando a performance da monitorização.

Houve maior perda de dados por artefatos na monitorização pelo PoIP no grupo controle, o que pode ser justificada pela livre movimentação dos pacientes em regime ambulatorial.

Arritmias registradas no PoIP (primeiras 24 hs) comparado ao Holter de 24 hs

Nas primeiras 24 horas, não houve diferença nas arritmias observadas (TA, ESSV, ESSV+TA). A despeito de um maior período de monitorização pelo Holter, o PoIP registrou todas as salvas de TA e os 3 episódios de fibrilação atrial (2 no grupo AVC e 1 no grupo controle).

Holter de 24 hs comparado à monitorização prolongada

Na comparação dos achados das monitorizações via Holter e via PoIP foram observadas proporções maiores de TA e de ESSV frequentes na monitorização pelo PoIP tanto no grupo AVC/AIT quanto no grupo controle, esperado pelo maior tempo de monitorização.

Arritmias registradas no grupo AVC comparado com um grupo controle

Não foi observada diferença significativa na ocorrência de TA ou fibrilação atrial não sustentada, comparando pacientes com AVC criptogênico e um grupo controle pareado por sexo,

Tabela 5 – Comparações entre os achados de monitorização via Holter e POIP

Variáveis	Holter	POIP	Valor de p[F]
Fibrilação atrial (< 30seg)	**1 (1,9%)**	**7 (13,5%)**	**0,060**
AVC/AIT	1 (3,8%)	6 (23,1%)	0,099
Controles	-	1 (3,8%)	-
Primeiras 24h	1 (1,9%)	3 (5,7%)	0,618
Taquicardia atrial (TA)	**25 (48,1%)**	**40 (76,9%)**	**0,004**
AVC/AIT	16 (61,5%)	22 (84,6%)	0,116
Controles	9 (34,6%)	18 (69,2%)	0,025
Primeiras 24h	25 (48,1%)	26 (50%)	1,000
ESSV frequentes*	**8 (15,4%)**	**10 (19,2%)**	**0,796**
AVC/AIT	5 (19,2%)	4 (15,4%)	1,000
Controles	3 (11,5%)	6 (23,1%)	0,465
Primeiras 24h	8 (15,4%)	8 (15,4%)	1,000
TA ou ESSV frequentes	**27 (51,9%)**	**41 (78,8%)**	**0,007**
AVC/AIT	17 (65,4%)	22 (84,6%)	0,199
Controles	10 (38,5%)	19 (73,1%)	0,025
Primeiras 24h	27 (51,9%)	26 (50%)	1,000
Taquicardia ventricular	**11 (21,2%)**	**14 (26,9%)**	**0,647**
AVC/AIT	6 (23,1%)	7 (26,9%)	1,000
Controles	5 (19,2%)	7 (26,9%)	0,743
Primeiras 24h	11 (21,2%)	7 (13,5%)	0,438
Extrassístoles ventriculares frequentes	**13 (25%)**	**15 (28,8%)**	**0,825**
AVC/AIT	6 (23,1%)	8 (30,8%)	0,755
Controles	7 (26,9%)	7 (26,9%)	1,000
Primeiras 24h	13 (25%)	12 (23,1%)	1,000

*ESSV: extrassístoles supraventriculares; *no caso das extrassístoles, foram consideradas frequentes aquelas com mais de 30 ocorrências/hora; [F]teste exato de Fisher.*

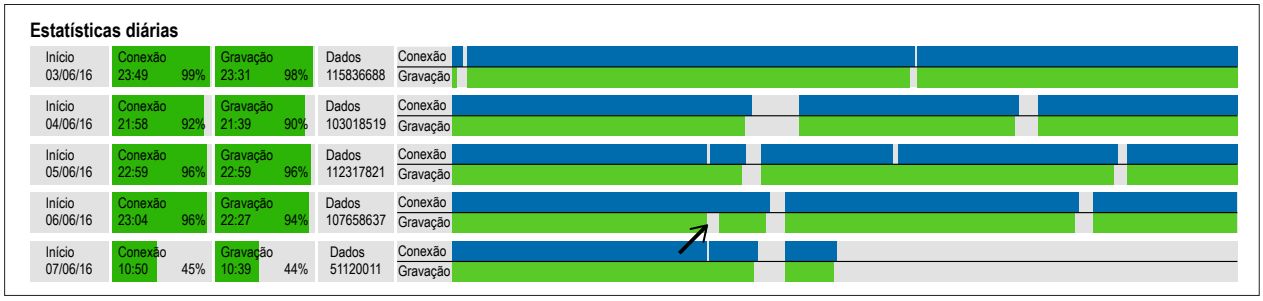


Figura 3 – *PoIP fornece estatísticas diárias de conexão (linha azul) e gravação (linha verde) do sinal transmitido no servidor. Observe que o percentual dos tempos de conexão e transmissão são bastante próximos (dia 3/6: 99% e 98%, dia 4/6: 92% e 90%, dia 5/6: ambos em 96%). Pequenas perdas ocorreram como no dia 6/6/2016 onde ocorre um curto período de transmissão sem a gravação no servidor (seta).*

idade e $CHADS_2$ corrigido. Vale enfatizar que registramos alta prevalência dessas arritmias atriais nos 52 pacientes, sendo que 40 tiveram TA e 7 FA. No grupo AVC/AIT a proporção de FA diagnosticada nos pacientes monitorizados pelo PoIP de 23,1% e pelo Holter de 3,8% está em concordância com a literatura (tabelas 3, 4 e 5).[20] Alguns trabalhos sugerem que cada período adicional de 24 horas de monitorização elevaria o percentual de novos diagnósticos de FA paroxísticas entre 2 e 4% nos pacientes com AVC.[21,22] Este achado confirma a efetividade da monitorização ECG ambulatorial prolongada em pacientes com risco de FA e pode gerar um rendimento diagnóstico clinicamente significativo.[23]

Tem sido dado destaque à associação de ESSV frequentes e TA a um maior risco de AVC.[2,3,4,24-27] Estudos com monitorização prolongada do ritmo em pacientes com histórico de AVC/AIT detectam FA paroxística em 5% a 20.[20,28,30-33]

Em nosso estudo, todos os episódios de FA tiveram duração < 30 segundos. Embora seja preconizada uma duração ≥ 30 segundos para o diagnóstico de FA,[7] alguns autores sugerem que episódios de FA de curta duração teriam impacto no risco de AVC/AIT ou de tromboembolismo sistêmico.[10,33]

Uma observação importante foi não haver diferença na prevalência das arritmias atriais entre pacientes com e sem AVC e/ou AIT, e mesmo perfil de risco para essas condições. Esse achado sugere que as arritmias atriais observadas podem ser um epifenomeno. Kottkamp e outros autores[15,34] sugeriram a presença de uma cardiomiopatia atrial fibrosante trombogênica (CMAF), com risco de eventos embólicos sem nexo causal com arritmias atriais, onde alterações contráteis seriam responsáveis por risco trombogenico aumentado durante ritmo sinusal, além de bloqueio interatrial e disfunção nodal. Até mesmo a eliminação da FA após ablação não seria capaz de interromper a evolução do processo fibrótico.[34] Fatores como diabetes, hipertensão, idade, dentre outros, estariam envolvidos no dano miocárdico atrial. Em nossa amostra, mais de 80% dos pacientes tinham hipertensão arterial e mais de 50% tinham diabetes. A detecção não invasiva de fibrose atrial está atualmente restrita a técnicas de RM ainda não disponíveis na clínica.[34] Nesse contexto, a FA seria mais uma manifestação de doença estrutural atrial, impactando mais ainda o risco de eventos embólicos.

Por definição, nenhum dos nossos pacientes com AVC/AIT apresentou FA antes ou durante o AVC. A detecção de FA pode ser conseguida numa fração desses casos, embora isso possa demorar meses, como foi demonstrado nos estudos TRENDS, ASSERT e IMPACT, que incluíram pacientes com dispositivos implantáveis com monitorização contínua.[35-37]

O paradigma utilizado pela maioria dos autores é que o registro da FA seria uma questão de tempo, mas mesmo em estudos com de observação de até um ano, menos da metade dos pacientes com AVC criptogênico tem FA detectada. Nosso estudo inova por monitorizar pacientes com mesmo perfil de risco para AVC e AIT, incluindo um grupo com AVC e outro controle sem AVC. A observação de que a incidência de arritmias atriais não diferiu entre os grupos, é consistente com a hipótese de que um fator além da presença de arritmia possa estar envolvido com o risco de AVC. Uma das possibilidades seria a miocardiopatia atrial fibrosante.

Limitações do estudo

O tamanho da amostra foi insuficiente para uma avaliação de fatores de risco individuais. A diferenciação entre TA e FA de curta duração é por vezes difícil, mesmo para um eletrofisiologista experiente. O discernimento da onda P em monitorizações ambulatoriais não é tão evidente como a que aparece no ECG convencional de 12 derivações. No entanto, as análises realizadas não diferiram, seja das arritmias isoladamente ou em conjunto, uma vez que todos os pacientes que tiveram episódios curtos de FA também apresentaram TA.

A telefonia celular atualmente existente em nosso meio ainda apresenta deficiências em cobertura, com ausência e oscilações de intensidade de sinal frequentes, além de flutuações na velocidade de transmissão o que prejudica a transmissão de dados coletados pelo PoIP. Problemas motivados por descargas elétricas nas torres de telefonia celular levam a reparos frequentes, onde por vezes a tecnologia GPRS não é mais reconhecida, impactando na efetiva recepção do sinal, o que deve ser solucionado com a adoção da tecnologia 4G.

Conclusões

Holter e PoIP obtiveram resultados semelhantes nas primeiras 24 horas. O menor tempo de monitorização nos pacientes hospitalizados ocorreu por sinal de baixa intensidade. A perda de transmissão de dados ocorreu por uma discrepância entre o protocolo de recepção das torres de telefonia (3G) e o sinal transmitido (2,5G) que pode ser mitigada com adoção da tecnologia 4G. A incidência de arritmias não diferiu entre os grupos acidente vascular cerebral e controle.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sampaio RF, Gomes IC, Sternick EB; Análise e interpretação dos dados: Gomes IC; Redação do manuscrito: Sampaio RF, Sternick EB.

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 Rogerio Ferreira Sampaio pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário São José/FELUMA sob o número de protocolo CAAE=35481114.0.0000.5134. 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. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2014;129(3):e28-292.
2. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, Yee R, Marinchak R, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MOde Selection Trial (MOST). Circulation. 2003;107(9):1614-9.
3. Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, Nielsen OW, Sajadieh A. Excessive atrial ectopy and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2015;66(3):232-41.
4. Kochhauser S, Dechering, DG, Reinke F, Ramtin S, Frommeyer G, Eckardt L. Supraventricular premature beats and short atrial runs predict atrial fibrillation in continuously monitored patients with cryptogenic stroke. Stroke. 2014;45 (3):884-6.
5. 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):2893-962.
6. Wohlfahrt J, Stahrenberg R, Weber-krüger M, Gröschel S, Wasser K, Edelmann F, et al. Clinical predictors to identify paroxysmal atrial fibrillation after ischaemic stroke. Eur J Neurol. 2014; 21(1):21-7.
7. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Eur Heart J. 2007; 28(22):2803-17.
8. Sposato LA, Cipriano LE, Riccio PM, Hachinski V, Saposnik G. Very short paroxysms account for more than half of the cases of atrial fibrillation detected after stroke and TIA: a systematic review and meta-analysis. Int J Stroke. 2015; 10(6):801-7.
9. Akrawinthawong K, Venkatesh PK, Mehdirad AA, Ferreira SW. Atrial fibrillation monitoring in cryptogenic stroke: the gaps between evidence and practice. Curr Cardiol Rep. 2015; 17(12):1-7.
10 Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol. 2014;13(4):429-38.
11. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD,et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45(7):2160-236.
12. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2014;130(23):2071-104.
13. Dussault C, Toeg H, Nathan M, Wang ZJ, Roux JF, Secemsky E. Electrocardiographic monitoring for detecting atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015; 8(2):263-9.
14. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Stroke. 1993; 24(1):35-41.
15. Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. J Am Coll Cardiol. 2015;65(20):2239-51.
16. Ritter MA, Kochhauser S, Duning T, Reinke F, Pott C, Dechering DG, et al. Occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: detection by 7-day electrocardiogram versus implantable cardiac monitors. Stroke. 2013;44(5):1449-52.
17. Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hoyt RH, et al. Detection of previously undiagnosed atrial fibrillation in patients with stroke risk factors and usefulness of continuous monitoring in primary stroke prevention. Am J Cardiol. 2012;110(9):1309-14.
18. Zhu W, Yuan P, Shen Y, Wan R, Hong k. Association of smoking with the risk of incident atrial fibrillation: A meta-analysis of prospective studies. Inter J Cardiol. 2016;218:259-66.
19. Kwon Y, Norby FL, Jensen PN, Agarwal SK, Soliman EZ, Lip GY et al. Association of Smoking, Alcohol, and Obesity with Cardiovascular Death and Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study and Cardiovascular Health Study (CHS). PLoS One. 2016;11(1)1-13.
20. Bell C, Kapral M. Use of ambulatory electrocardiography for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with stroke. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Can J Neurol Sci. 2000;27(1):25-31.
21. Lazzaro MA, Krishnan K, Prabhakaran S. Detection of atrial fibrillation with concurrent holter monitoring and continuous cardiac telemetry following ischemic stroke and transient ischemic attack. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012;21(2):89-93.
22. Shafqat S, Kelly PJ, Furie KL. Holter monitoring in the diagnosis of stroke mechanism. Intern Med J. 2004;34(6):305-9.
23. Turakhia MP, Ullal AJ, Hoang DD, Than CT, Miller JD, Friday KJ et al. Feasibility of extended ambulatory electrocardiogram monitoring to identify silent atrial fibrillation in high-risk patients: the Screening Study for Undiagnosed Atrial Fibrillation (STUDY-AF). Clin Cardiol. 2015;38(5):285-92.
24. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, Yang S, Pogue J, Brueckmann M, et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. Circulation. 2013;128(20):2192-201.
25. Camm AJ, Kirchhof P, Lip G, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010; 31(19):2369-429.
26. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. Stroke.2007;38(11):2935-40.
27. Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, Panzov V, Mamdani M, Healey M, et al. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. Stroke. 2015;46(4):936-41.
28. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. BMJ. 2007;335(7616):383-6.
29. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. Stroke. 2007;38(11):2935-40.
30. Gaillard N, Deltour S, Vilotijevic B, Hornyc A, Crozier S, Leger A, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation with transtelephonic EKG in TIA or stroke patients. Neurology. 2010;74(21):1666-70.
31. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. Stroke. 2004;35(7):1647-51.
32. Tayal AH, Tian M, Kelly KM, Jones SC, Wright DJ, Singh D, et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. Neurology. 2008;71(21):1696-701.
33. Higgins P, Dawson J, MacFarlane PW, McArthur K, Langhorne P, Lees KR. Predictive value of newly detected atrial fibrillation paroxysms in patients with acute ischemic stroke, for atrial fibrillation after 90 days. Stroke. 2014;45(7):2134-6.
34. Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. J Cardiovasc Electrophysiol. 2012;23(7):797-9.
35. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2009;2(5):474-80.
36. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. N Engl J Med. 2012;366(2):120-9
37. Ip J, Waldo AL, Lip GY, Rothwell PM, Martin DT, Bersohn MM, et al. Multicenter randomized study of anticoagulation guided by remote rhythm monitoring in patients with implantable cardioverter-defibrillator and CRT-D devices: Rationale, design, and clinical characteristics of the initially enrolled cohort The IMPACT study. Am Heart J. 2009;158(3):364-70.e1.

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

Fibrilação Atrial e Eventos Tromboembólicos Criptogêncios

Atrial Fibrillation and Cryptogenic Thromboembolic Events

Benhur Davi Henz e Luiz Roberto Leite

Instituto Brasília de Arritmias - Hospital do Coração do Brasil (Rede Dor / São Luiz), Brasília, DF - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: AVC Isquêmico Agudo Criptogênico: Avaliação do Desempenho de um Novo Sistema de Monitorização Contínua e Prolongada, via Telefonia Celular, na Detecção de Fibrilação Atrial

As taxas anuais de acidentes vasculares cerebrais (AVC) são extremamente elevadas, acometendo cerca de 15 milhões de pessoas no mundo, e gerando um grande impacto de saúde pública e econômico. Aproximadamente 25% dos AVC não têm etiologia determinada, sendo denominados Criptogênicos (AVCc).[1] Os AVCc não apresentam causa definida; sua denominação ocorre por exclusão, quando eles não são atribuíveis a cardioembolismo definido, aterosclerose de grandes artérias e nem a doenças de pequenas artérias, a despeito de extensa investigação vascular, cardíaca ou sorológica.[2]

As taxas de AVCc variam significativamente, dependendo do grau de investigação diagnóstica. Dentro da perspectiva de que a maioria dos AVCc tem origem embólica, recentemente tem sido utilizada uma nova terminologia para os AVC isquêmicos criptogênicos não lacunares: "AVC Embólico de Origem Indeterminada" (ESUS, sigla do inglês *Embolic Stroke of Undetermined Source*).[3]

Aproximadamente um terço dos pacientes com AVCc apresenta novo episódio isquêmico em 10 anos,[4] sendo que 63% são novamente classificados como criptogênicos.[5] Possíveis causas para esta recorrência, a despeito do evento primário, são Fibrilação Atrial (FA) paroxística, tromboembolismo arterial, forame oval patente, doença cardíaca estrutural ou etiologias menos comuns, como trombofilias. A detecção de FA após AVCc ou ESUS oferece a oportunidade de reduzir o risco de recorrência de AVC, pela prescrição de um anticoagulante oral.[6] Sem este diagnóstico, o tratamento para AVCC e ESUS é somente a antiagregação plaquetária.[7]

Detecção de fibrilação atrial subclínica em acidente vascular cerebral criptogênico e embólico de origem indeterminada

A utilização de monitorização prolongada melhorou dramaticamente a habilidade de detecção de períodos curtos, raros e assintomáticos de FA em pacientes com AVC. O estudo EMBRACE avaliou 572 pacientes com AVC isquêmico nos últimos 6 meses, sem diagnóstico de FA, com randomização para monitorização contínua de 30 dias (287 pacientes) vs. Holter de 24 horas (285 pacientes). As taxas de detecção de FA (> 30 segundos) foram de 16,1% no grupo com monitorização prolongada vs. 3,2% no grupo Holter.[8] Da mesma forma, quando empregados Monitores Implantáveis (MI), como no estudo CRYSTAL-AF (*Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation*), as taxas de detecção de FA utilizando MI foram superiores às de detecção padrão em um seguimento prolongado: 8,9%, 12,4% e 30% vs. 1,4%, 2,0% e 3% no período de 6, 12 e 36 meses.[9]

Nesta edição, Sampaio et al.[10] publicam avaliação de uso de dispositivo de monitorização continuada (PoIP) quando comparado a Holter 24 horas no diagnóstico de arritmias atriais em pacientes com e sem AVC, ou Ataque Isquêmico Transitório (AIT), e sem FA. Foram detectados episódios de FA no grupo de pacientes com histórico de AVC/AIT em 23,1% dos pacientes do grupo PoIP e em 3,8% dos pacientes do grupo Holter. Foram também observados menores tempos de gravação nas primeiras 24 horas no grupo PoIP vs. Holter. As taxas de taquicardia atrial foram maiores nos pacientes do grupo AVC quando comparados aos controles. Foi observada importante perda de sinal no grupo PoIP, de 11,4%, devido à instabilidade de rede e a diferentes tecnologias no envio de sinais GPRS vs. 3-4G.

Mesmo com um número restrito de pacientes, a incidência de detecção de FA foi maior no grupo de monitorização prolongada, apesar de não atingir significância estatística. Entretanto, para este tipo de monitorização, precisamos evoluir na qualidade do envio de dados, na estabilidade de redes e tecnologias empregadas para captura, e no envio de sinal, visando à menor perda e à melhor qualidade de dados recebidos.

Relação entre fibrilação atrial, acidente vascular cerebral criptogênico e embólico de origem indeterminada

Recentemente, diversos estudos avaliaram a relação de taquiarritmias atriais diagnosticadas em dispositivos implantáveis com o risco de eventos tromboembólicos. O estudo MOST[11] demonstrou que a detecção de períodos > 5 minutos de frequência cardíaca atrial > 220 bpm era relacionada a risco aumentado de FA em seis vezes e a aumento de risco de morte ou AVC nestes pacientes com FA de 2,8 vezes. O estudo TRENDS[12] mostrou que os pacientes que apresentavam episódios de FA/TA > 5,5 horas/dia tinham aumento do risco de tromboembolismo (*hazard ratio* 2,2), quando comparados àqueles com *burden* de FA/TA de zero. Da mesma forma, o estudo ASSERT demonstrou que a presença de frequência cardíaca atrial > 190 bpm por tempo > 6 minutos foi associada a aumento de 5,6 vezes no desenvolvimento de FA e 2,5 vezes em novos episódios de AVC ou tromboembolismo sistêmico.[13] Análise mais recente deste estudo demonstrou que episódios de alta frequência atrial com duração > 24 horas aumentavam o risco de AVC isquêmico e embolia sistêmica para 3,1%/ano – risco comparável ao de FA clínica.[14]

Palavras-chave

Fibrilação Atrial; Acidente Vascular Cerebral; Tromboembolia; Forame Oval Patente.

Correspondência: Benhur Davi Henz •
Condomínio Estância Jardim Botânico, conjunto I, casa 19. CEP 71680-365, Brasília, DF - Brasil
Email- benhurhenz@yahoo.com.br

DOI: 10.5935/abc.20180141

Apesar de a elevada frequência atrial com aumento de episódios embólicos estar bem documentada, a relação temporal e causal necessita maior elucidação. Subanálise do estudo TRENDS demonstrou a presença de taquiarritmias previamente ao evento embólico em apenas 50% dos pacientes; 73% deles não apresentaram taquiarritmias no período de 30 dias antecedendo o evento embólico. Ainda, o estudo ASSERT corroborou estes resultados, ao apresentar taxas de FA em 51% dos pacientes com tromboembolismo, mas somente 8% deles apresentaram FA no período de 30 dias pré-AVC.[15] A avaliação destes estudos nos sugerem que a presença de FA pode simplesmente ser um marcador de risco tromboemlólico e estar indiretamente ligado à ocorrência de tromboembolismos por mecanismo mais complexo que o anteriormente esperado.[16]

Referências

1. Ustrell X, Pelisé A. Cardiac workup of ischemic stroke. Curr Cardiol Rev. 2010;6(3):175–83.
2. Adams H, Bendixen BH, Kapelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Stroke. 1993;24(1):35–41
3. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donel MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. Lancet Neurol. 2014;13(4):429–38.
4. Li L, Yiin GS, Geraghty OS, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, et al. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: A population-based study. Lancet Neurol. 2015;14(9):903–13.
5. Ntaios G, Vemmos K, Lijo GY, Koroboki E, Manios E, Vemmou A, et al. Risk Stratification for Recurrence and Mortality in Embolic Stroke of Undetermined Source. Stroke. 2016;47(9):2278–85.
6. Sanna T, Ziegler PD, Crea F. Detection and management of atrial fibrillation after cryptogenic stroke or embolic stroke of undetermined source. Clin Cardiol. 2018;41(3):426–32.
7. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American. Stroke Association. 2014;45(7):2160-236
8. Gladstone DJ. et al. Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. N Engl J Med. 2014;370(26):2467–77.
9. Sanna T, Dienner HC, Passman RS, Di Lazaro V, Bernstein RA, Morello CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. N Engl J Med. 2014; 370(26):2478–86.
10. Sampaio RF, Gomes IC, Sternick EB. Artigo Original AVC Isquêmico agudo criptogênico: avaliação do desempenho de um novo sistema de monitorização contínua e prolongada. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):122-131.
11. Glotzer TV, Hellkamps AB, Zimmerman J, Swoeney MO, Yee R, Marinchak R, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: Report of the atrial diagnostics ancillary study of the MOde Selection Trial (MOST). Circulation. 2003;107(12):1614–19.
12. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hillker C, et al. The Relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk the trends study. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009;2(5):474–80.
13. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capurci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. N Engl J Med. 2012;366(2):120-9.
14. Tomita H, Sasaki S, Hagü J, Metoki N. Covert atrial fibrillation and atrial high-rate episodes as a potential cause of embolic strokes of undetermined source: Their detection and possible management strategy. J Cardiology. 2018;72(1):1–9.
15. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA,Capucci A, Muto C, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. Circulation. 2014;129(21):2094–99.
16. Van Gelder IC, Healy JS, Grijns HJ, Wang J, Hohnloser SH, Gold MR. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. Eur Heart J. 2017;38(17):1339–144.

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

Atividade Inflamatória Persistente em Células Circulantes e Tecido Arterial de Pacientes com Stent Convencional Prévio

Persistent Inflammatory Activity in Blood Cells and Artery Tissue from Patients with Previous Bare Metal Stent

Pedro Silvio Farsky,[1] Mario H. Hirata,[2] Renato Tambellini Arnoni,[1] Antonio Flavio Sanches Almeida,[1] Mario Issa,[1] Paula Helena Ortiz Lima,[1] Maria de Lourdes Higuchi,[3] Hui T Lin-Wang[2]

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,[1] São Paulo, SP - Brasil

Laboratório de Investigação Molecular em Cardiologia,[2] Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP – Brasil

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,[3] São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: Estudos relataram maior mortalidade após cirurgia de revascularização miocárdica (RVM) em pacientes com *stent*.

Objetivo: Avaliar marcadores inflamatórios em células do sangue periférico e em amostras de tecido de artéria coronária obtidas durante cirurgia de RVM em pacientes com *stent* e compará-los aos de controles.

Métodos: A casuística consistiu de dois grupos, um com prévia implantação de *stent* (n = 41) e um controle (n = 26). Em células do sangue periférico coletadas no pré-operatório, analisou-se a expressão dos seguintes genes: *LIGHT*, *IL-6*, *ICAM*, *VCAM*, *CD40*, *NFKB*, *TNF*, *IFNG*. A artéria coronária foi avaliada por imuno-histoquímica para: interleucina-6, ICAM, VCAM, CD40, NFKB, TNF-alfa e IFN-gama. No total, 176 amostras de tecido arterial coronariano foram assim agrupadas para análise: A1- artérias com *stent* (n = 38); A2- artérias nativas de paciente com *stent* em outra artéria (n = 68); e A3- artérias de controles sem *stent* submetidos a cirurgia de RVM de rotina (n = 70). Adotou-se o nível de significância de 0,05.

Resultados: Pacientes com *stent* apresentaram maior expressão do gene *TNF* (p = 0,03) e menor do *CD40* (p = 0,01) em células do sangue periférico do que controles sem *stent*. Nas amostras de artéria coronária, a coloração da proteína TNF-alfa foi maior no grupo A1, não apenas na camada médio-intimal (5,16 ± 5,05 vs 1,90 ± 2,27; p = 0,02), mas também no tecido adiposo (6,69 ± 3,87 vs 2,27 ± 4,00; p < 0,001). Além disso, o grupo A1 apresentou maior coloração para interleucina-6 no tecido adiposo do que o grupo A3 (p = 0,04).

Conclusão: Observou-se expressão sistêmica de *TNF* persistentemente maior em associação com produção local exacerbada de TNF-alfa e IL-6 em pacientes com *stent*. Isso pode contribuir para pior desfecho clínico. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):134-141)

Palavras-chave: Intervenção Coronária Percutânea; Células Sanguíneas; Inflamação; Stents; Reação em Cadeia de Polimerase; Imuno-Histoquímica; Fator de Necrse Tumoral Alpha; Interleucina-6.

Abstract

Background: *Studies have pointed out a higher mortality after coronary artery bypass surgery (CABG) in patients with stent.*

Objective: *To evaluate inflammatory markers in peripheral blood cells and in coronary artery tissue samples obtained during CABG in patients with stent compared to controls.*

Methods: *The case series consisted of two groups, one with previous stent implantation (n = 41) and one control (n = 26). The expression of the LIGHT, IL-6, ICAM, VCAM, CD40, NFKB, TNF, IFNG genes was analyzed in peripheral blood cells collected preoperatively. The coronary artery was evaluated for: interleukin-6, ICAM, VCAM, CD40, NFKB, TNF-alpha and IFN-gamma by immunohistochemistry. A total of 176 tissue samples were grouped for analysis in: A1- arteries with stent (n = 38); A2- native arteries from patients with stent in another artery (n = 68); and A3- arteries without stent from controls undergoing routinely CABG surgery (n = 70). A significance level of 0.05 was adopted.*

Results: *Patients with stent showed higher TNF (p = 0.03) and lower CD40 gene expression (p = 0.01) in peripheral blood cells than controls without stent. In coronary artery samples, the TNF-alpha protein staining was higher in the group A1, not only in the intima-media layer (5.16 ± 5.05 vs 1.90 ± 2.27; p = 0.02), but also in the adipose tissue (6.69 ± 3.87 vs 2.27 ± 4.00; p < 0.001). Furthermore, group A1 had a higher interleukin-6 protein staining in adipose tissue than group A3 (p = 0.04).*

Conclusion: *We observed a persistently higher systemic TNF expression associated with exacerbated TNF-alpha and interleukin-6 local production in patients with stents. This finding may contribute to a worse clinical outcome. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):134-141)*

Keywords: *Percutaneous Coronary Intervention; Blood Cells; Inflammation; Stents; Polymerase Chain Reaction; Immunohistochemistry; Tumor Necrosis Factor-alpha; Interleukin-6.*

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

Correspondência: Pedro Silvio Farsky •
Rua Alberto Faria, 248. CEP 05459-000, Alto de Pinheiros, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: pedro.farsky@gmail.com
Artigo recebido em 20/08/2017, revisado em 23/02/2018, aceito em 23/02/2018

DOI: 10.5935/abc.20180119

Introdução

Estudos retrospectivos sugeriram que a cirurgia de revascularização miocárdica (RVM) após intervenção coronariana percutânea (ICP) possa comprometer os desfechos de curto e longo prazo.[1-7] Estudos prévios demonstraram que a ICP associa-se com maior mortalidade hospitalar, a despeito do perfil de menor risco dos pacientes submetidos a ICP,[3] mas não há consenso na literatura.[8] Uma análise do estudo MASS[9] mostrou que pacientes submetidos a ICP apresentavam maior probabilidade de progressão da doença nas artérias coronárias nativas do que aqueles submetidos a cirurgia de RVM ou tratamento clínico.

Durante a ICP, ocorre reação inflamatória focal com ruptura de placa causada pela implantação de *stent*, mas há controvérsia quanto à persistência dessa reação a longo prazo. Há pouca informação quanto à presença de reação inflamatória sistêmica persistente ou mediadores tissulares na artéria coronária após implantação de *stent*, assim como quanto à comparação entre artérias coronárias com *stent*, artérias coronárias sem *stent* mas tendo o paciente *stent* em outra artéria e controles.

A cirurgia de RVM propicia a oportunidade única de coletar amostras de artérias coronárias para avaliar a reação inflamatória local muito tempo após a implantação de *stent*. Este estudo visa avaliar a expressão de genes inflamatórios nas células do sangue periférico e a localização da proteína inflamatória em tecido de artéria coronária obtido durante cirurgia de RVM em pacientes com e sem implantação prévia de *stent*. Vale mencionar que a cirurgia de RVM representa uma oportunidade única de se obter uma diminuta amostra de tecido arterial coronariano para avaliar a reação inflamatória local em seres humanos. Hoje, pacientes submetidos a implantação prévia de *stent* convencional (SC) e que precisam de cirurgia de RVM mais tarde representam um número significativo dos pacientes em hospitais cardiológicos, em especial em países em desenvolvimento. Nossos resultados podem contribuir para esclarecer a persistência de inflamação local e sistêmica na fase tardia da reestenose de *stent*.

Métodos

Casuística

Os pacientes admitidos para cirurgia eletiva de RVM com implantação prévia de *stent* foram consecutivamente incluídos neste estudo após assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética do Instituto de Cardiologia Dante Pazzanese (Protocolo 4059-2011).

Este estudo incluiu 67 pacientes submetidos a cirurgia eletiva de RVM como se segue: 41 pacientes com prévia implantação intracoronariana de SC e 26 pacientes sem implantação de *stent*. Todos os pacientes tinham angina estável e mais de 6 meses de implantação de stent, visando a excluir reestenose em andamento. Os critérios de exclusão consistiram em cirurgias de emergência, síndromes coronarianas agudas e insuficiência renal crônica em uso de diálise devido a reação inflamatória crônica.

Coletou-se amostra de sangue periférico no período pré-operatório da veia antecubital, usando tubos PAXgene (PreAnalytiX®, BD Company, RU) para a análise da expressão sistêmica do gene.

Durante a cirurgia de RVM, obteve-se, no local da arteriotomia, um diminuto fragmento das artérias coronárias que receberam a ponte, em geral 10 mm depois do sítio de implantação do *stent*, para avaliar os marcadores de inflamação locais. Todas as amostras de tecido foram imediatamente imersas em solução de formol tamponado para posterior inclusão em blocos de parafina. Alguns dos fragmentos arteriais obtidos não eram adequados para análise histológica, e, portanto, 176 amostras arteriais foram incluídas e agrupadas como se segue: A1- artérias com *stent* (n = 38); A2- artérias nativas de paciente com *stent* em outra artéria (n = 68); e A3- artérias de pacientes sem implantação prévia de *stent* (n = 70).

Isolamento de RNA, transcrição reversa e reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real

Extraiu-se o RNA total do sangue periférico coletado em tubos PAXgene (PreAnalytiX®, BD Company, RU) usando o kit PAXgene blood RNA (QIAGEN GmbH, Hilden, Alemanha), com posterior quantificação pelo fluorímetro Qubit® 2,0 (Life Technologies, Inc., Grand Island, NY). A integridade do RNA foi analisada com o sistema Tapestation® 2200 e R6K Screen Tape (Agilent Technologies, Inc. RU). O cDNA foi transcrito a partir de 200 ng do RNA total usando High Capacity RNA-to-cDNA Master Mix (Applied Biosystems, Foster City, EUA). Realizou-se qPCR em tempo real no sistema de detecção Rotor-Gene® usando-se o kit TaqMan® Fast Multiplex PCR (QIAGEN GmbH, Hilden, Alemanha) e *primers* do sistema Applied Biosystem comercialmente disponibilizado por TaqMan® qPCR (Applied Biosystems, Foster, CA, EUA).

Avaliou-se a expressão dos seguintes genes: *LIGHT* (Hs00542477_m1); *IL-6 (*Hs00985639_m1); *ICAM (*Hs00164932_m1); *VCAM (*Hs00174239_m1); *CD40 (*Hs01002913_g1); *NFKB (*Hs00231653_m1); *TNF* (Hs01113624_g1); *IFNG (*Hs00989291_m1) e *GAPDH* (Hs00266705_g1). Para todos os genes, foram construídas curvas-padrão e determinada a inclinação para calcular a eficiência da PCR. Observou-se eficiência quase igual para todos os sistemas *primer*/sonda. Todas as amostras foram testadas em duplicata usando-se *GAPDH* como gene de referência, previamente escolhido entre os seis genes mais comuns do miocárdio endógeno com o algoritmo geNorm.[10] As amostras amplificadas após 40 ciclos da PCR foram consideradas negativas e excluídas da analise estatística. A expressão do gene de referência *GAPDH* foi aplicada para normalização de dados, sendo a relativa expressão de cada mRNA calculada usando-se o método $2^{-\Delta\Delta CT}$.[11]

Reação imuno-histoquímica

Primeiramente, amostras arteriais fixadas em formol e incluídas em parafina foram cortadas com 4-μm de espessura e fixadas em lâminas silanizadas. Seguiram-se desparafinação a 70°C, em forno, por 1 hora, e imersão em três banhos de xilol por 10 minutos. As amostras foram então reidratadas em

concentrações decrescentes (100%, 90%, 75%) de álcool etílico. A recuperação do antígeno foi realizada usando-se o tampão Trilogy® (Cell Marque, California, EUA) em equipamento Decloaker a 90°C por 40 minutos (Biocare Medical, CA, EUA). Os bloqueadores específicos (Erviegas EasyPath, DuraEdge, EUA) foram aplicados para bloqueio de peroxidase endógena e proteínas. Na próxima etapa, as lâminas foram incubadas com os respectivos anticorpos primários previamente titulados e diluídos em diluente universal (Erviegas EasyPath, DuraEdge, EUA). Usaram-se os anticorpos primários para interleucina-6 (IL-6) (ab6672), ICAM (ab2213), VCAM (ab106777), TNF-alfa (ab1793), IFN-gama (ab9657), CD40 (ab58612) e NFKB (ab16502) de Abcam (Cambridge, MA, RU). A reação de imunoperoxidase foi realizada com Mach4 Kit Universal HRP Polymer + DAB (Biocare Medical, California, EUA), sendo, por fim, as lâminas coradas com hematoxilina de Harris (Erviegas EasyPath, DuraEdge, EUA) e montadas em resina sintética Erv-Mount (Erviegas EasyPath, DuraEdge, EUA). O controle positivo da reação de imuno-histoquímica foi realizado usando-se tecidos com os mesmos antígenos construtivos do antígeno de interesse. Após o processamento de imuno-histoquímica, as lâminas foram digitalizadas em unidade de Scanscope CS System (Aperio Technologies, Inc., CA, EUA), com uma objetiva 20x Olympus UPlanSApo com especificações 20x/0,75 acoplada ao *scanner*, gerando arquivos de imagem em formato svs. As imagens digitalizadas foram analisadas com o programa de visualização Aperio ImageScope (Aperio Technologies, Inc., CA, EUA), que informa a porcentagem de áreas coradas positivamente em relação à área total do tecido.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil, dependendo da suposição de normalidade. As variáveis categóricas foram expressas como frequências absoluta e relativa. Os valores entre os grupos foram comparados pelo teste *t* de Student não pareado após avaliar-se a distribuição quanto à normalidade com o teste Kolmogorov-Smirnov; de outro modo, usou-se o teste U de Mann-Whitney não paramétrico. O teste exato de Fisher ou o qui-quadrado foi usado para as variáveis categóricas com escalas nominais. Para a comparação dos marcadores do tecido arterial, usou-se o teste de Kruskal-Wallis (ou ANOVA, suposição de normalidade), deixando-se o teste de Tukey para as comparações múltiplas não paramétricas. Adotou-se um valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. Usou-se a versão 19 do SPSS.

Para detectar 3 unidades com desvio-padrão de 4, poder de teste de 80% e alfa de 5%, o tamanho da amostra foi calculado em 105 casos.

Resultados

Características clínicas dos grupos do estudo

As frequências das características clínicas (Tabela 1), como sexo, diabetes, dislipidemia, tabagismo, acidente vascular encefálico prévio e infarto do miocárdio, foram semelhantes nos dois grupos. Entretanto, o grupo de *stent* apresentou idade menor e maior prevalência de disfunção ventricular, caracterizada por fração de ejeção menor do que 50%. O grupo controle apresentou maior contagem de plaquetas (269.560 ± 74.461) do que o grupo de *stent* (237.355 ± 70.831), porém sem significância estatística ($p = 0,12$). Todos os pacientes eram tratados com estatinas e ácido acetilsalicílico.

O tempo decorrido entre a implantação de *stent* e a cirurgia de RVM foi superior a 6 meses. Nove pacientes

Tabela 1 – Dados biodemográficos dos grupos estudados: com prévia implantação de *stent* e controle

Variáveis	Grupo *Stent*	Grupo Controle	p valor
Casos	41	26	
Idade (anos)	60,2 ± 7,1	6,3 ± 8,69	0,004
Sexo feminino (%)	13 (31,3)	8 (30,8)	0,58
Contagem de plaquetas	237.355 ± 70.831	269.560 ± 74.461	0,12
Hipertensão (%)	35 (85,4)	22 (84,6)	0,60
Diabetes (%)	17 (42,5)	8 (36,4)	0,42
Tabagismo atual (%)	4 (10,5)	3 (14,3)	0,48
AVE (%)	2 (5,3)	0	0,43
Doença renal crônica (%)	2 (5,3)	0	0,43
Dislipidemia (%)	25 (62,5)	16 (64)	0,56
Infarto do miocárdio (%)	14 (35,9)	5 (22,7)	0,22
FEVE < 50% (%)	14 (41,2)	2 (9,1)	0,009
AAS (%)	41 (100)	26 (100)	1,00
Estatinas (%)	41 (100)	26 (100)	1,00

AVE: acidente vascular encefálico; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; AAS: ácido acetilsalicílico. Idade e contagem de plaquetas expressas como média ± desvio-padrão. Sexo, hipertensão, diabetes, tabagismo, AVE, doença renal crônica, dislipidemia, infarto do miocárdio, FEVE < 50%, uso de AAS e de estatina expressos em números e porcentagens dos pacientes estudados. Adotou-se o nível de significância estatística de p < 0,05.

(22%) receberam a implantação de *stent* entre 6 e 12 meses, 25 pacientes (61%) receberam apenas um *stent*, sendo que 16 pacientes (39%) receberam dois ou mais *stents*.

Expressão do gene em células do sangue periférico através de PCR em tempo real

Obteve-se o RNA total das células do sangue periférico, avaliando-se ainda a expressão dos seguintes genes: *LIGHT*, *IL-6*, *ICAM*, *VCAM*, *CD40*, *NFKB*, *TNF*, *IFNG* e *GAPDH*. Dos oito genes, a expressão de apenas dois diferiu entre os grupos de *stent* e controle: a expressão de *TNF* foi significativamente maior (p = 0,0308) no grupo de *stent* (Figura 1-f), sendo a de *CD40* maior no grupo controle (p = 0,0106) (Figura 1-a). Não se detectou diferença na expressão dos genes *IL-6*, *IFNG*, *LIGHT*, *NFKB*, *ICAM* e *VCAM* (Figura 1).

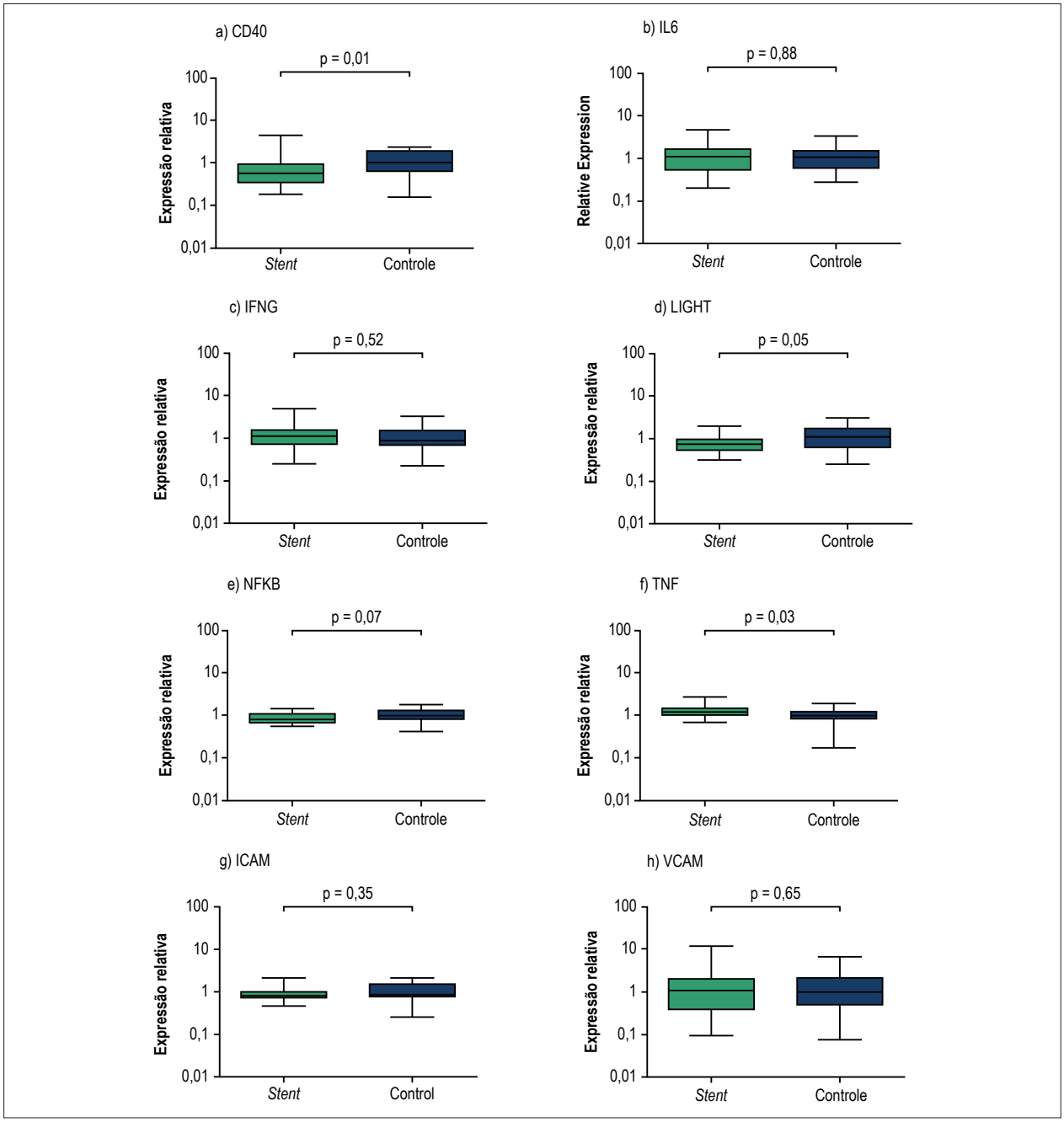


Figura 1 – Expressão de genes inflamatórios no sangue periférico. A expressão dos genes *CD40* (a), *IL-6* (b), *INFG* (c), *LIGHT* (d), *NFKB* (e), *TNF* (f), *ICAM* (g) e *VCAM* (h) foi avaliada por PCR em tempo real usando o gene *GAPDH* como controle interno para calcular a expressão relativa ($2^{-\Delta\Delta CT}$). Os pacientes com implantação coronária de *stent* (n = 35) foram comparados com os controles (n=25) usando o teste não paramétrico de Mann-Whitney. A diferença foi considerada significativa para p-valores < 0,05.

Análise quantitativa por imuno-histoquímica

A quantificação da coloração das proteínas por imuno-histoquímica é apresentada na Tabela 2 e ilustrada nas Figuras 2 e 3. Os resultados mostraram maior coloração para TNF-alfa nas artérias do tecido adiposo do grupo A1 do que do A2 (6,69 ± 3,87 vs 2,27 ± 4,00; p < 0,001) (Figura 2-a). O grupo A1 apresentou maior coloração TNF-alfa na região médio-intimal do que o A3 (5,16 ± 5,05 vs 1,90 ± 2,27; p = 0,023) (Figura 2-b). Além disso, detectou-se grande quantidade de TNF-alfa no citoplasma das células inflamatórias e em torno do núcleo lipídico (Figura 3-C e D).

Detectou-se maior quantidade de IL-6 nas artérias do tecido adiposo do grupo A1 do que naquelas do grupo A3 (2,29 ± 1,96 vs 0,28 ± 0,33; p = 0,048) (Figura 2-c), também observada ao microscópio (Figura 3-E e F). Não houve diferença entre os grupos quanto à quantificação da coloração de CD40, ICAM, VCAM, NFKB e IFN-gama.

O exame histológico evidenciou células positivas para complexo principal de histocompatibilidade classe II (MHCII) circundando o núcleo lipídico, provavelmente macrófagos (Figura 3-A e B). Essas células também coraram para TNF-alfa, sendo detectadas no tecido adiposo e na camada íntima (Figuras 3-C e 3-D). Menos células positivas para IL-6 foram observadas na mesma camada arterial (Figura 3-E e 3-F).

Discussão

Este estudo analisou a expressão de genes nas células de sangue periférico e a localização de proteína no tecido de artérias coronárias, para avaliar inflamação sistêmica e local simultânea. Observou-se expressão sistêmica persistentemente maior de *TNF-alfa* nas células do sangue periférico, além de produção local exacerbada de TNF-alfa e IL-6 nas artérias coronárias.

Nosso estudo avaliou, em pacientes estáveis, inflamação local coronária e sistêmica após a implantação de *stent* em comparação a controles. Todos os pacientes incluídos haviam sido submetidos a ICP mais de 6 meses antes e tinham indicação para cirurgia de RVM. Com relação ao tempo de implantação de *stent*, 9 dos 41 pacientes (22%) haviam sido submetidos à ICP há menos de um ano, e 32 pacientes (78%) haviam sido submetidos à ICP há mais de um ano. Um estudo anterior mostrou que a reação inflamatória inerente à ICP

Tabela 2 – Quantificação das proteínas CD40, ICAM, VCAM, MHC-II, TNF-alfa, NFKB, IL-6 e IFN-gama na camada arterial médio-intimal, adventícia e tecido adiposo por imuno-histoquímica

Proteína	camadas arteriais	Grupo A1			Grupo A2			Grupo A3			p valor (α = 0,05)			
		n	média	DP	n	média	DP	n	média	DP	3 grupos	1 *vs* 2	1 *vs* 3	2 *vs* 3
	médio-intimal	16	1,37	2,02	27	1,51	1,73	23	1,11	1,56	0,55	ns	ns	ns
CD40	adventícia	13	0,70	0,77	26	0,82	0,71	19	1,27	1,66	0,58	ns	ns	ns
	tecido adiposo	3	0,73	0,12	6	0,62	0,58	9	0,58	0,74	0,45	ns	ns	ns
	médio-intimal	18	3,27	3,00	27	3,47	3,77	20	2,81	4,23	0,16	ns	ns	ns
ICAM	adventícia	14	4,07	3,67	25	4,22	4,82	19	3,99	5,39	0,76	ns	ns	ns
	tecido adiposo	1	5,93	-	7	1,99	1,37	5	1,52	1,64	0,22	ns	ns	ns
	médio-intimal	14	11,88	16,01	24	10,33	9,64	23	7,88	6,12	0,76	ns	ns	ns
VCAM	adventícia	11	4,69	8,39	19	4,09	4,74	21	2,56	2,26	0,68	ns	ns	ns
	tecido adiposo	2	4,31	5,28	4	1,76	1,22	4	0,32	0,36	0,10	ns	ns	ns
MHC II	total area	7	0,74	0,59	8	0,47	0,12	30	0,75	0,52	0,307	ns	ns	ns
	médio-intimal	15	5,16	5,05	24	3,11	3,01	21	1,90	2,27	0,03	ns	0,023	ns
TNF-alfa	adventícia	14	4,05	2,82	21	2,28	2,24	20	3,57	5,95	0,10	ns	ns	ns
	tecido adiposo	4	6,69	3,88	4	1,27	0,84	9	2,27	4,00	0,05	0,001	ns	ns
	médio-intimal	14	1,11	1,14	24	0,93	0,88	20	0,92	1,07	0,96	ns	ns	ns
NFKB	adventícia	14	0,64	0,61	21	0,83	0,78	19	0,76	0,55	0,65	ns	ns	ns
	tecido adiposo	2	1,18	0,87	6	0,52	0,44	6	1,63	2,58	0,66	ns	ns	ns
	médio-intimal	16	1,15	1,12	23	1,27	1,61	21	0,66	0,88	0,17	ns	ns	ns
Interleucina-6	adventícia	15	1,65	2,04	20	1,65	2,02	21	0,91	0,74	0,69	ns	ns	ns
	tecido adiposo	4	1,12	1,03	3	2,29	1,96	11	0,28	0,33	0,01	ns	0,061	0,048
	médio-intimal	14	0,67	0,70	25	0,66	0,69	22	0,56	0,84	0,36	ns	ns	ns
IFN-gama	adventícia	12	0,52	0,41	20	0,59	0,54	21	0,40	0,46	0,36	ns	ns	ns
	tecido adiposo	3	0,54	0,53	4	0,14	0,10	7	0,10	0,11	0,13	ns	ns	ns

DP: desvio-padrão. Os grupos foram comparados com o teste de Kruskal-Wallis ou ANOVA: A1 (artérias sem stent); A2 (artérias nativas de pacientes com stent em outra artéria); e A3 (controle, pacientes sem implantação prévia de stent). Adotou-se o nível de significância estatística de p < 0,05.

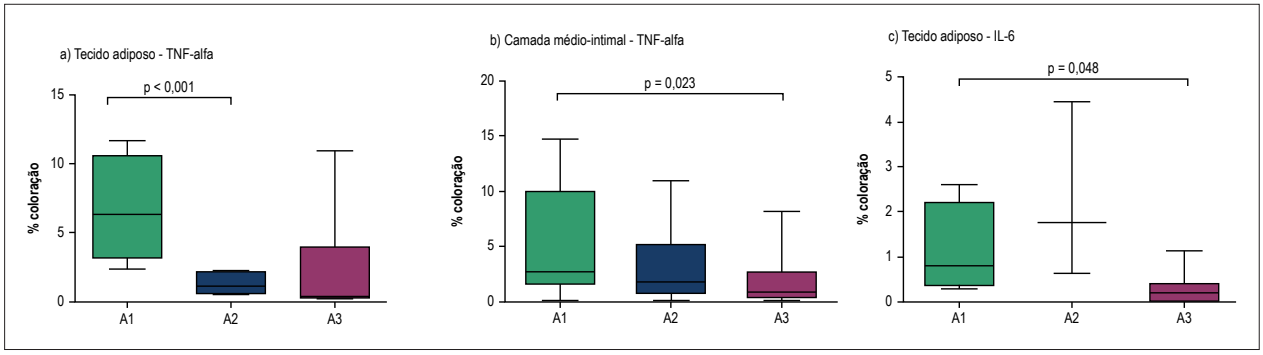


Figura 2 – *Comparação da coloração das proteínas TNF-alfa e IL-6 em diferentes camadas do tecido arterial. Três grupos foram comparados: A1 (artérias com stent), A2 (artérias nativas de pacientes com stent em outra artéria) e A3 (controle, pacientes sem implantação prévia de stent). A coloração da proteína TNF-alfa foi maior no tecido adiposo do grupo A1 (6,69 ± 3,87 vs 2,27 ± 4,00; p < 0,001) (a), assim como na camada médio-intimal (5,16 ± 5,05 vs 1,90 ± 2,27; p = 0,02) (b). A coloração da proteína IL-6 foi maior no tecido adiposo do grupo A1 do que no do grupo A3 (2,29 ± 1,96 vs 0,28 ± 0,33; p = 0,048) (c). O teste de Kruskall-Wallis e o teste de Tukey para comparações múltiplas não paramétricas foram usados para a análise estatística. A diferença foi considerada significativa para p-valores < 0,05.*

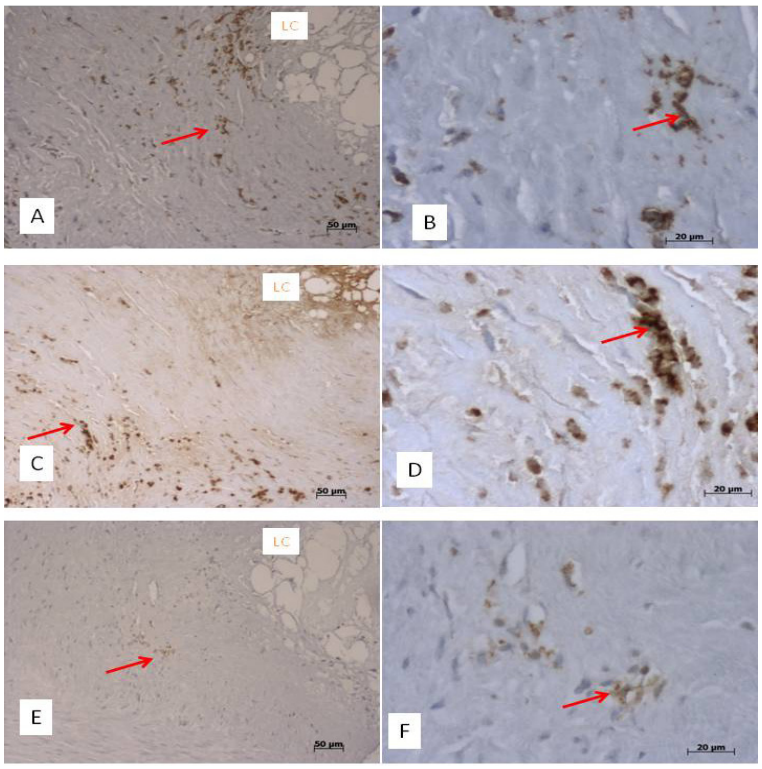


Figura 3 – *Visão panorâmica (esquerda) e de grande aumento (direita) da camada arterial médio-intimal corada por imuno-histoquímica de indivíduos com implantação prévia de stent. Painéis A e B mostram células MHCII-positivas, com morfologia de macrófagos (setas), circundando o núcleo lipídico (LC). Painéis C e D mostram grande quantidade de TNF-alfa no citoplasma de células inflamatórias (setas) e no núcleo lipídico (LC). Painéis E e F exibem menor número de células inflamatórias positivas para a proteína IL-6 em sítios semelhantes (setas).*

não mais existia nesse período.[12] Nenhum paciente com *stent* farmacológico (SF) foi arrolado no presente estudo. A literatura prévia relata um maior número de linfócitos T e macrófagos nas lesões de SF do que nas de SC, sugerindo que o mecanismo de reestenose após a implantação do SF seja diferente daquele observado após a implantação do SC.[13]

Neste estudo, a expressão de gene nas células do sangue periférico e a localização de proteína no tecido das artérias coronárias foram consideradas para avaliar inflamação sistêmica e local, respectivamente. Vale a pena mencionar que a cirurgia de RVM representa uma rara oportunidade para se obter amostras de tecido arterial coronariano para pesquisa sem prejuízo para o paciente, sendo essa a razão pela qual tão poucos estudos trabalharam com esse tipo de amostra biológica. Na maioria deles, as amostras foram obtidas de placas ateroscleróticas por endarterectomia.[14,15]

Análise do sangue

A análise da expressão do mRNA das células do sangue circulante indicou uma expressão significativamente maior do gene *TNF* no grupo com prévia implantação de *stent* do que nos controles (Figura 1-f), sugerindo maior ativação desse gene em leucócitos de pacientes submetidos à implantação de *stent*. Esse gene codifica uma citocina pleiotrópica envolvida em ampla gama de atividades biológicas, como inflamação, sobrevida celular, proliferação celular e, paradoxalmente, morte celular.[16]

Observamos ainda uma expressão significativamente maior do gene *CD40* nas células do sangue do grupo de *stent* do que nas dos controles (Figura 1-a). O CD40 é o receptor para CD40L, estando presente nas plaquetas. Gerdes et al.,[17] demonstraram em camundongos *knockout* para CD40 e ApoE que as plaquetas têm papel crucial na inflamação, estimulando a ativação de leucócitos e células endoteliais, promovendo, assim, aterosclerose.

Amostras de tecido de artéria coronária

Analisamos o tecido arterial separado em três camadas (adventícia, médio-intimal e tecido adiposo) corado com h*ematoxilina-eosina* e imuno-histoquímica. Vale ressaltar que, embora apenas poucas amostras coletadas contenham tecido adiposo, devido à dificuldade em obter todas as camadas em fragmentos tão diminutos, pudemos distinguir uma maior quantidade das proteínas TNF-alfa e IL-6 no tecido adiposo dos grupos A1 e A2 do que naquele dos controles (Figuras 2-a e 2-c). O tecido adiposo branco é considerado uma glândula endócrina, sendo sua principal característica a resistência à insulina e à leptina, assim como a produção de citocinas inflamatórias (TNF-alfa e IL-6) e proteína quimioatrativa de monócitos,[18,19] envolvidas na aterogênese.[20,21] Interessante notar que a análise histológica mostrou células imunes ativadas, com expressão de MHCII na membrana (Figura 3), circundando o núcleo lipídico. Além disso, tais células foram colocalizadas com coloração para TNF-alfa e IL-6, sugerindo uma maior resposta inflamatória no tecido adiposo em torno de artérias de indivíduos com implantação prévia de *stent*.

A proteína TNF-alfa também foi expressa em maior quantidade na camada médio-intimal do grupo A1 do que na dos grupos A2 e A3 (Figura 2-b). Provavelmente as células imunes migraram da circulação sanguínea para aquela camada, principalmente macrófagos, que são responsáveis pela produção daquela citocina. Essas são também células positivas para MHCII, primeiramente responsáveis pela apresentação dos peptídeos antigênicos para as células T do sistema imune.

A IL-6 é uma citocina multifuncional com papel central na inflamação e na injúria tecidual.[22] A IL-6 ativa o receptor de plaquetas GPIIb/IIIa e a interação leucócito-plaqueta, favorecendo, assim, a condição pró-trombótica e a aterogênese. Estudos prévios mostraram que o aumento da IL-6 circulante está associado com o risco de reestenose coronária e lesões *de novo* na artéria coronária,[23] assim como com a gravidade da estenose.[24] Observou-se aumento da expressão do mRNA e da proteína da IL-6 na parede arterial aterosclerótica humana. Nosso estudo mostrou uma quantidade significativamente maior da proteína da IL-6 no tecido coronariano de pacientes com implantação prévia de *stent* do que no de controles, sugerindo que a inflamação arterial local seja intensificada pela implantação de *stent*.

Nosso achado indicou a presença de inflamação crônica persistente sistêmica e local em indivíduos com implantação prévia de *stent,* podendo contribuir para o pior desfecho descrito em um estudo prévio de meta-análise.[7]

Sabe-se que a resposta inflamatória persistente pode resultar em várias complicações, como formação da placa aterosclerótica nas artérias. Um subestudo do estudo MASS II[9] comparou os resultados de angiografias consecutivas para a progressão da aterosclerose de artérias coronárias em pacientes submetidos a tratamento médico (TM), a cirurgia de RVM e a angioplastia. Os autores observaram maior progressão em pelo menos um vaso nativo em pacientes submetidos a angioplastia do que naqueles submetidos a cirurgia de RVM e pacientes em TM, concluindo que a angioplastia tem a pior progressão nas artérias coronárias nativas, especialmente nos territórios da descendente anterior esquerda. Além disso, nosso resultado mostrou inflamação nas artérias nativas de indivíduos com implantação prévia de *stent*.

Limitações

Este estudo limitou-se aos SC. Tivemos muito poucos SF com reestenose e indicação de cirurgia de RVM. Devido ao diminuto tamanho das amostras, obteve-se apenas um pequeno número de amostras com tecido adiposo no grupo A2. Além disso, devido ao diminuto tamanho das amostras, muitas delas mostraram-se inadequadas para análise, sendo algumas por material insuficiente. Vale mencionar que o cirurgião primeiro assegura a segurança do paciente.

A amostra arterial foi coletada no segmento menos afetado, considerando o melhor resultado cirúrgico na implantação do enxerto, distal ao *stent*, local de possível menor inflamação e menos afetado pelo *stent*.

A reestenose associa-se com reação inflamatória local e sistêmica que pode estar relacionada com lesões obstrutivas nas artérias com *stent*. Entretanto, apenas nove pacientes foram operados em menos de 365 dias, e as amostras arteriais foram obtidas a pelo menos 10 mm do local de implantação do *stent*, o que reduz sua influência nos resultados.

As estatinas, que possuem atividade anti-inflamatória, podem ter influenciado parcialmente esses resultados, o que foi minimizado pois todos os pacientes recebiam esses medicamentos, procedimento terapêutico com indicação classe I.

Conclusão

Concluindo, a expressão sistêmica de *TNF* persistentemente maior em associação com a produção local exacerbada de TNF-alfa e IL-6 nas artérias coronárias com implantação prévia de SC pode contribuir para o pior desfecho clínico após cirurgia de RVM.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Farsky PS, Hirata MH, Lima PHO, Lin-Wang HT; Obtenção de dados: Farsky PS, Arnoni RT, Almeida AFS, Issa M, Lima PHO, Higuchi ML, Lin-Wang HT; Análise e interpretação dos dados: Farsky PS, Hirata MH,

Arnoni RT, Almeida AFS, Issa M, Lima PHO, Higuchi ML, Lin-Wang HT; Análise estatística: Lin-Wang HT; Obtenção de financiamento: Farsky PS, Lima PHO; Redação do manuscrito: Farsky PS, Lin-Wang HT; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Farsky PS, Hirata MH, Arnoni RT, Almeida AFS, Issa M, Lin-Wang HT.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Pós-Doutorado de Pedro Silvio Farsky pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia / Universidade de São Paulo.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Cardiologia Dante Pazzanese sob o número de protocolo 4059-2011. 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. Gaudino M, Cellini C, Pragliola C, Trani C, Burzotta F, Schiavoni G, et al. Arterial versus venous bypass grafts in patients with in-stent restenosis. Circulation. 2005;112(9 Suppl):I265-9.
2. Gomes WJ, Buffolo E. Coronary stenting and inflammation: implications for further surgical and medical treatment. Ann Thorac Surg. 2006;81(5):1918-25.
3. Hassan A, Buth KJ, Baskett RJ, Ali IS, Maitland A, Sullivan JA, et al. The association between prior percutaneous coronary intervention and short-term outcomes after coronary artery bypass grafting. Am Heart J. 2005;150(5):1026-31.
4. Rao C, Stanbridge Rde L, Chikwe J, Pepper J, Skapinakis P, Aziz O, et al. Does previous percutaneous coronary stenting compromise the long-term efficacy of subsequent coronary artery bypass surgery? A microsimulation study. Ann Thorac Surg. 2008;85(2):501-7.
5. Thielmann M, Leyh R, Massoudy P, Neuhäuser M, Aleksic I, Kamler M, et al. Prognostic significance of multiple previous percutaneous coronary interventions in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery. Circulation. 2006;114(1 Suppl):I441-7.
6. Thielmann M, Neuhauser M, Knipp S, Kottenberg-Assenmacher E, Marr A, Pizanis N, et al. Prognostic impact of previous percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus and triple-vessel disease undergoing coronary artery bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;134(2):470-6.
7. Ueki C, Sakaguchi G, Akimoto T, Shintani T, Ohashi Y, Sato H. Influence of previous percutaneous coronary intervention on clinical outcome of coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of comparative studies. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2015;20(4):531-7.
8. Yap CH, Yan BP, Akowuah E, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, et al. Does prior percutaneous coronary intervention adversely affect early and mid-term survival after coronary artery surgery? JACC Cardiovasc Interv. 2009;2(8):758-64.
9. Borges JC, Lopes N, Soares PR, Góis AF, Stolf NA, Oliveira SA, et al. Five-year follow-up of angiographic disease progression after medicine, angioplasty, or surgery. J Cardiothorac Surg. 2010 Oct 26;5:91.
10. Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F, Poppe B, Van Roy N, De Paepe A, et al. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. Genome Biol. 2002 June 18;3(7):RESEARCH0034.
11. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. Methods. 2001;25(4):402-8.
12. Wu M, Gu X, Li X, Li Y, Zhou H, Lu G, et al. C-reactive protein and inflammatory cytokines during percutaneous coronary intervention. J Vasc Res. 2016;53(1-2):39-48.
13. Yoneda S, Abe S, Kanaya T, Oda K, Nishino S, Kageyama M, et al. Late-phase inflammatory response as a feature of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation. Coron Artery Dis. 2013;24(5):368-73.
14. Kim WJ, Kang YJ, Suk K, Park JE, Kwon BS, Lee WH. Comparative analysis of the expression patterns of various TNFSF/TNFRSF in atherosclerotic plaques. Immunol Invest. 2008;37(4):359-73.
15. Depre C, Ribichini F, Wijns W. Morphological analysis of atherosclerotic plaque retrieved by coronary atherectomy. Semin Interv Cardiol. 2000;5(4):175-84.
16. Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. Nat Rev Immunol. 2003;3(9):745-56.
17. Gerdes N, Seijkens T, Lievens D, Kuijpers MJ, Winkels H, Projahn D, et al. Platelet CD40 exacerbates atherosclerosis by transcellular activation of endothelial cells and leukocytes. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36(3):482-90.
18. Wang P, Mariman E, Renes J, Keijer J. The secretory function of adipocytes in the physiology of white adipose tissue. J Cell Physiol. 2008;216(1):3-13.
19. Kuryszko J, Slawuta P, Sapikowski G. Secretory function of adipose tissue. Pol J Vet Sci. 2016;19(2):441-6.
20. Lee WH, Kim SH, Lee Y, Lee BB, Kwon B, Song H, et al. Tumor necrosis factor receptor superfamily 14 is involved in atherogenesis by inducing proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21(12):2004-10.
21. Schuett H, Luchtefeld M, Grothusen C, Grote K, Schieffer B. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. Thromb Haemost. 2009;102(2):215-22.
22. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. Cardiol Rev. 2014;22(3):147-51.
23. Kazmierczak E, Grajek S, Kowal J, Chmara E, Grygier M, Pyda M, et al. Prognostic usefulness of IL-6 and VEGF for the occurrence of changes in coronary arteries of patients with stable angina and implanted stents. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(15):2169-75.
24. Szkodzinski J, Blazelonis A, Wilczek K, Hudzik B, Romanowski W, Gasior M, et al. The role of interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in predicting restenosis within stented infarct-related artery. Int J Immunopathol Pharmacol. 2009;22(2):493-500.

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

Atividade Inflamatória Persistente em Células Circulantes e Tecido Arterial de Pacientes com *Stent* Convencional Prévio

Persistent Inflammatory Activity in Blood Cells and Artery Tissue from Patients with Previous Bare Metal Stent

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

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

Minieditorial referente ao artigo: Atividade Inflamatória Persistente em Células Circulantes e Tecido Arterial de Pacientes com Stent Convencional Prévio

O interessante artigo publicado por Farsky et al.,[1] examinou a persistência de atividade inflamatória após implante de *stent* convencional em pacientes posteriormente submetidos à cirurgia de revascularização coronariana.

Os autores evidenciaram maior expressão sistêmica do gene que codifica o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) em células do sangue periférico e também maior expressão tecidual do TNF-alfa e da interleucina-6 (IL-6) entre os pacientes com prévio implante de *stent* convencional em comparação a indivíduos revascularizados sem prévia intervenção percutânea com *stents*.

Os autores concluíram que, mesmo vários meses ou anos após o implante do *stent*, havia marcadores de atividade inflamatória persistente, o que poderia se associar a evolução menos favorável da cirurgia de revascularização miocárdica.

A relação entre marcadores inflamatórios e reestenose coronária após inserção de *stent* já foi reconhecida há alguns anos.[2] Muito menos descrito é o relato das características inflamatórias locais por meio de marcadores teciduais em amostras obtidas por ocasião da cirurgia de revascularização miocárdica.

Aumento nos níveis circulantes de IL-6 tem sido associado com aumento de desfechos coronarianos e, de fato, estudo de randomização mendeliana envolvendo 40 estudos e 133.449 pacientes mostrou que polimorfismo envolvendo o gene que codifica o receptor da IL-6 foi relacionado a significante redução na incidência de desfechos coronarianos, sugerindo papel causal na aterosclerose.[3] Outra meta-análise de dados genéticos também confirmou papel causal na aterotrombose relacionada à IL-6.[3] Esses dois estudos sugerem que a via inflamatória intermediada pela IL-6 a partir de sua interação com o receptor está envolvida nos desfechos cardiovasculares.

O TNF-alfa, outro biomarcador de maior expressão evidenciado no estudo de Farsky et al.,[1] também parece implicado na instabilidade de placas ateroscleróticas.[4]

A despeito de substancial avanço nos procedimentos cirúrgicos, percutâneos e na terapia clínica envolvendo novos agentes antiplaquetários, anticoagulantes, hipolipemiantes, anti-hipertensivos e anti-hiperglicemiantes, o risco residual permanece elevado e novas terapias anti-inflamatórias têm sido propostas.[5]

O estudo CANTOS,[6] ensaio clínico prospectivo, randomizado, controlado por placebo, envolvendo pacientes após infarto do miocárdio que mantinham proteína C reativa de alta sensibilidade elevada, mostrou que o tratamento da inflamação com anticorpo monoclonal canaquinumabe reduziu marcadores inflamatórios e desfechos cardiovasculares no topo do tratamento clínico medicamentoso.

Esses dados em conjunto mostram que os achados de Farsky et al.[1] são relevantes e sugerem que pacientes recebendo *stents* convencionais possam necessitar de terapias anti-inflamatórias adicionais. Entretanto, novos estudos prospectivos de eficácia e segurança, além de menor custo dessas terapias, serão necessários para sua definitiva incorporação à prática clínica.[7]

Palavras-chave

Revascularização do Miocárdio; Stents; Inflamação; Reestenose Coronária; Anti-Inflamatórios/terapia.

Correspondência: Francisco Antonio Helfenstein Fonseca •
Rua Loefgren, 1350. CEP 04040-001, Vila Clementino, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: fahfonseca@terra.com.br

DOI: 10.5935/abc.20180142

Referências

1. Farsky PS, Hirata MH, Arnoni RT, Almeida AFS, Issa M, Lima PHO. Persistent Inflammatory Activity in Blood Cells and Artery Tissue from Patients with Previous Bare Metal Stent. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):134-141
2. Caixeta AM, Brito FS Jr, Costa MA, Serrano CV Jr, Petriz JL, Da Luz PL. Enhanced inflammatory response to coronary stenting marks the development of clinically relevant restenosis. Catheter Cardiovasc Interv 2007;69(4):500-7.
3. The Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis(IL6RMR) Consortium; Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, Engmann JE, Shah T, Sofat R, et al. Lancet. 2012;379(9822) 1214-24.
4. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J, Willeit P, Gorman DN, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. Lancet. 2012;379(9822):1205-13.
5. Rao VH, Rai V, Stoupa S, Subramanian S, Agrawal DK. Tumor necrosis factor-α regulates triggering receptor expressed on myeloid cells-1-dependent matrix metalloproteinases in the carotid plaques of symptomatic patients with carotid stenosis. Atherosclerosis. 2016 May;248:160-9.
6. Ridker PM, Lüscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. Eur Heart J. 2014;35(27):1782-91.
7. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med. 2017;377(12):1119-31.

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

Impacto Prognóstico das Alterações do Metabolismo do Ferro em doentes com Síndrome Coronária Aguda

Prognostic Impact of Iron Metabolism Changes in Patients with Acute Coronary Syndrome

Tatiana Duarte, Sara Gonçalves, Catarina Sá, Rita Rodrigues, Rita Marinheiro, Marta Fonseca, Filipe Seixo, Rui Caria
Centro Hospitalar de Setúbal EPE, Setúbal - Portugal

Resumo

Fundamento: Alterações do metabolismo do ferro têm sido associadas a um aumento do risco de eventos cardiovasculares. No entanto, o impacto prognóstico em doentes (dts) com síndrome coronária aguda (SCA) encontra-se ainda pouco esclarecido.

Objetivo: Determinar o valor prognóstico a curto e longo prazo dos níveis séricos do ferro e ferritina em dts com SCA.

Métodos: Foram avaliados doentes consecutivos admitidos numa Unidade Coronária com o diagnóstico de SCA no período de 2 anos. A população foi agrupada segundo os tercis de distribuição de ferro e ferritina. Os eventos adversos primários foram a ocorrência de morte intrahospitalar e a 1 ano, bem como, insuficiência cardíaca (IC) intrahospitalar e a 1 ano de follow-up.

Resultados: Estudaram-se 280 dts (73% sexo masculino; idade média de 68 ± 13 anos). O nível médio de ferro sérico e de ferritina foi 59 ± 34 mcg/dl e 205 ± 185 ng/ml, respetivamente. Os doentes incluídos no 1º tercil (≤ 40 mcg/dl) de ferro sérico apresentaram maior percentagem de eventos adversos intrahospitalares e a 1 ano. Níveis mais baixos e mais elevados de ferritina (1º e 3º tercil, respetivamente, ≤ 110; > 219 ng/ml) estiveram associados a uma maior ocorrência de IC em internamento e de morte a 1 ano. Um valor de ferritina > 316 ng/mL constituiu fator de risco independente de morte a 1 ano (OR ajustado 14 IC 95% 2,6-75,9).

Conclusão: Nesta população alterações do metabolismo do ferro estiveram associadas a uma maior ocorrência de eventos adversos e níveis elevados de ferritina constituíram preditor independente de mortalidade a longo prazo. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):144-150)

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda; Distúrbios do Metabolismo do Ferro; Prognóstico.

Abstract

Background: *Iron metabolism disorders have been associated with an increased risk of cardiovascular events. However, the prognostic impact on patients (pts) with acute coronary syndrome (ACS) has yet to be clarified.*

Objective: *To determine the prognostic value of serum iron and ferritin levels in pts with ACS in the short and long-term.*

Methods: *Consecutive pts admitted to a coronary care unit with a diagnosis of ACS, for a period of 2 years, were evaluated. The population was divided into tertiles of serum iron and ferritin distribution. The primary adverse events were the occurrence of in-hospital death or heart failure (HF) and death or HF at 1 year of follow-up.*

Results: *We studied 280 pts (73% males; mean age 68 ± 13 years). The mean levels of serum iron and ferritin were 59 ± 34 mcg/dL and 205 ± 185 ng/mL, respectively. Patients included in the 1st tertile of serum iron (≤ 40 mcg/dL) had a higher rate of adverse events, in-hospital and after 1 year. Lower and higher levels of ferritin (1st and 3rd tertiles, ≤ 110; >219 ng/ml, respectively) were associated with a higher incidence of HF during hospitalization and death at 1 year. A ferritin value >316 ng /mL was an independent risk factor for death at 1 year (adjusted OR: 14; 95%CI: 2.6 to 75.9).*

Conclusion: *In this population, iron metabolism alterations were associated with a higher rate of adverse events and higher ferritin levels constituted an independent mortality predictor in the long-term. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):144-150)*

Keywords: *Acute Coronary Syndrome; Iron Metabolism Disorders; Prognostic.*

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

Correspondência: Tatiana Duarte •
Rua José Antonio Cabrita Batista,14 1DTO 2830-204 Barreiro, Setubal - Portugal
E-mail: tatiana.isabel.duarte@gmail.com
Artigo recebido em 12/02/2017, revisado em 27/09/2017, aceito em 01/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180116

Introdução

O ferro é um micronutriente importante no metabolismo celular, necessário para homeostase corporal.[1] A deficiência de ferro atinge mais de um 1/3 da população mundial, sendo frequente como complicação de uma doença crónica (Doença inflamatória do intestino, Doença renal crónica, Doença de Parkinson, Artrite reumatoide) e apresenta um papel na ativação do sistema nervoso simpático, bem como na hipertrofia e dilatação ventricular.[1]

De acordo com o estudo EMPIRE, 1 em cada 3 portugueses tem défice de ferro.[2] O défice de ferro é um importante fator de co-morbilidade na insuficiência cardíaca (IC) crónica, bem como nos períodos de descompensação da IC, independentemente da presença de anemia.[1,3]

O estudo CONFIRM-HF demonstrou um efeito favorável na capacidade funcional e qualidade de vida de doentes com IC, bem como, na redução do número de internamentos por IC descompensada, nos doentes submetidos à terapêutica com ferro endovenoso.[1,3,4]

Por sua vez, o debate entre o papel da ferritina e do ferro no metabolismo da aterosclerose persiste, não sendo clara a função do metabolismo do ferro na doença coronária. Apesar de pequenos, existem estudos que consideram o ferro como sendo proaterogénico pelo seu papel na formação de radicais livres, com consequente *stress* oxidativo ao nível vascular.[5,6]

Estudos em animais têm confirmado que a administração crónica de ferro acelera a formação de trombos.[6] Por outro lado, níveis baixos de ferro podem estar associados a isquémia e a eventos cardiovasculares major (MACE) em doentes com Síndrome coronária aguda.[5]

Um estudo recente, Steen et al, falhou no estabelecimento de qualquer relação entre o ferro e o risco de enfarte do miocárdio, bem como, eventos isquémicos recorrentes.[7]

A ferritina é considerada por alguns estudos como citoprotectora, contudo análises multivariáveis mostram que níveis baixos de ferritina são preditores de MACE a 30 dias em doentes com SCA.[5,8]

Apesar dos vários estudos, a controvérsia do papel do ferro na SCA persiste, não se conhecendo até à data a verdadeira correlação entre o ferro e a doença aterosclerótica.

No presente estudo pretendemos determinar o valor prognóstico a curto e a longo prazo dos níveis séricos de ferro e ferritina em doentes admitidos por SCA.

Métodos

Amostra

A amostra foi avaliada retrospetivamente, sendo constituída por doentes consecutivos admitidos numa Unidade Coronária com o diagnóstico de SCA entre Junho de 2011 e Junho de 2013. Foram excluídos doentes cujo perfil de ferro não foi determinado durante o internamento.

Variáveis

A população foi caracterizada de acordo com as suas características basais (idade e sexo); clínicas (antecedentes pessoais; tipo de SCA; Classe de Killip; Fração de ejeção do VE) e laboratoriais (níveis séricos de Creatinina, BNP, Hemoglobina), sendo agrupada segundo os tercis de distribuição de ferro sérico (1º tercil ≤ 40; 2º tercil > 40 e ≤ 67; 3º tercil> 67 mcg/dl) e de ferritina (1º tercil ≤ 110; 2º tercil <110 e ≤ 219; 3º tercil> 219 ng/ml).

Os cut-offs do ferro sérico e da ferritina sérica respetivamente, 60-180 mcg/dl e 10-120 ng/ml, de acordo com o laboratório do centro hospitalar.

End-point

Os prognósticos a curto e a longo prazo foram avaliados partir de eventos adversos primários: Morte intrahospitalar e Morte a 1 ano; Insuficiência cardíaca intrahospitalar (Classe de Killip ≥ 2 e BNP ≥ 400 pg/ml) e no follow-up de 1 ano (fração de ejeção < 50% e Classe de NYHA ≥ 2). Outros end-points secundários – Reenfarte e Acidente isquémico vascular no follow-up de 1 ano.

Análise estatística

Para realizar a análise estatística utilizou-se o programa *IBM SPSS Statistics versão 20* para *Windows 8*. As variáveis contínuas foram expressas em valor médio ± desvio padrão e comparadas de acordo com os tercis de ferro e ferritina através do Teste *ANOVA*. As variáveis categóricas foram expressas em valor absoluto e/ou percentagem e comparadas com o teste qui-quadrado. As associações foram consideradas estatisticamente significativas na presença de *p-value* < 0,05. As variáveis contínuas através de curvas de ROC foram associadas aos eventos adversos primários (Morte e IC). O valor preditor dos níveis de ferro e ferritina sobre o risco de eventos adversos intra-hospitalares e a um ano foi determinado pelo Odds-ratio, com intervalo de confiança de 95%.

Resultados

As características basais, clínicas e laboratoriais da população total e de acordo com os tercis de ferro sérico e ferritina são apresentadas nas tabelas 1 e 2. Estudaram-se 280 doentes (73% do sexo masculino) com idade média 68 ± 13 anos. A distribuição dos níveis séricos do ferro e da ferritina encontra-se representada na figura 1.

O diagnóstico principal de admissão foi em 45% (n = 125) dos doentes EAM com SupraST e em 44% (n = 122) EAM sem SupraST.

Cerca de 87% dos doentes (n = 244) apresentaram-se à admissão em Classe de Killip I, sendo que apenas 2,5% (n = 7) foram admitidos em choque cardiogénico. Em 11 (5%) doentes, o ecocardiograma transtorácico evidenciou disfunção sistólica grave do ventrículo esquerdo.

Em termos de prognóstico a curto prazo: 1,1% (n = 3) dos doentes faleceu durante o internamento e 28% (n = 79) apresentou evidência de insuficiência cardíaca. Em relação ao impacto a longo prazo, sensivelmente 7% (n = 19) dos doentes faleceu no 1º ano de follow-up e 12% (n = 33) desenvolveram critérios de IC no decorrer do seguimento clínico (Tabelas 3 e 4).

A análise de regressão multivariada evidenciou que um valor de ferritina superior a 316 ng/ml é preditor de risco independente para morte a 1 ano (OR ajustado de 14 IC 95% 2,6-75,9; p = 0,0023). (Tabela 5)

Tabela 1 – Características basais e clínicas, de acordo com os tercis de ferro e ferritina

Características basais	População n = 280	1º tercil ferro (≤ 40 mcg/dL)	2º tercil ferro (> 40 ou ≤ 67 mcg/dL)	3º tercil ferro (> 67 mcg/dL)	Valor de p	1º tercil ferritina (≤ 110 ng/mL)	2º tercil ferritina (>110 ou ≤ 219 ng/mL)	3º tercil ferritina (> 219 ng/mL)	Valor de p
Idade, anos	68 ± 13	69 ± 15	69 ± 12	67 ± 13	< 0,001	73 ± 12	66 ± 14	67 ± 13	0,001
Sexo masculino	204 (73)	63 (23)	73 (26)	68 (24)	0,12	53 (19)	68 (24)	78 (28)	0,12
Antecedentes pessoais									
HAS	186 (66,4)	56 (20)	70 (25)	60 (21)	0,12	69 (25)	58 (21)	57 (20)	0,12
Diabetes melito	90 (32)	36 (13)	30 (11)	24 (9)	0,21	32 (11,4)	32 (11,4)	26 (9,3)	0,69
Dislipidemia	140 (50)	37 (13)	59 (21)	44 (16)	0,87	46 (16)	49 (18)	43 (15)	0,34
Antecedentes IAM	44 (16)	10 (3,6)	18 (6,4)	16 (6)	0,21	18 (6,4)	15 (5,3)	11 (4)	0,42
Antecedentes de IC	9 (3,2)	2 (0,7)	5 (1,8)	2 (0,7)	0,34	2 (0,7)	3 (1,1)	4 (1,4)	0,68
Insuficiência renal	21 (8)	8 (3)	7 (2,5)	6 (2)	0,8	9 (3,2)	6 (2)	6 (2)	0,6
DAP	11 (4)	3 (1)	3 (1)	5 (1,8)	0,7	8 (3)	3 (1)	0	0,7
Tipo de SCA									
Angina instável	12 (4,3)	3 (1)	2 (0,7)	7 (2,5)	0,21	7 (2,5)	3 (1)	2 (0,7)	0,85
IAMCST	125 (45)	50 (18)	43 (15,3)	32 (11)		35 (13)	41 (15)	45 (16)	
IAMSST	122 (44)	36 (13)	41 (15)	45 (16)		41 (15)	40 (14)	40 (14)	
IAM indeterminado	21 (8)	6 (2,1)	6 (2,1)	9 (3,2)		9 (3,2)	10 (4)	2 (0,7)	

Resultados expressos como n (%) ou média ± mediana. HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; DAP: doença arterial periférica; SCA: síndrome coronária aguda; IAMCST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do ST; IAMSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do ST.

Tabela 2 – Características clínicas e laboratoriais, de acordo com os tercis de ferro e ferritina

Apresentação clínica	População n = 280	1º tercil ferro (≤ 40 mcg/dL)	2º tercil ferro (> 40 ou ≤ 67 mcg/dL)	3º tercil ferro (> 67 mcg/dL)	Valor de p	1º tercil ferritina (≤ 110 ng/mL)	2º tercil ferritina (>110 ou ≤ 219 ng/mL)	3º tercil de ferritina (> 219 ng/mL)	Valor de p
Classe de Killip I	244 (87)	74 (27)	83 (30)	87 (31)	0,12	73 (26)	88 (31,4)	78 (28)	0,23
Classe de Killip II	18 (6,4)	11 (4)	4 (1,4)	3 (1)		14 (5)	2 (0,7)	2 (0,7)	
Classe de Killip III	11 (3,9)	4 (1,4)	4 (1,4)	3 (1)		3 (1)	2 (0,7)	6 (2,1)	
Classe de Killip IV	7 (2,5)	6 (2,1)	4 (1,4)	0		2 (0,7)	2 (0,7)	3 (1)	
Classificação da fração de ejeção									
FEVE > 50%	157 (69)	42 (15)	58 (21)	57 (20)	0,08	43 (15)	59 (21)	54 (19)	0,7
FEVE 41-50%	23 (10)	16 (6)	3 (1)	4 (1,4)		7 (2,5)	9 (3)	7 (2,5)	
FEVE 30-40%	38 (17)	16 (6)	14 (5)	8 (3)		16 (6)	8 (3)	11 (4)	
FEVE < 30%	11 (5)	4 (1,4)	4 (1,4)	3 (1)		6 (2,1)	2 (0,7)	3 (1)	
Avaliação laboratorial									
Creatinina, mg/dL	1,08 ± 0,9	1,2 ± 1,2	1,05 ± 0,6	0,9± 1,8	0,9	1,1 ± 0,7	1 ± 0,6	1,1 ± 1,2	0,8
BNP, pg/mL	331,6 ± 499	567 ± 712	266 ± 371	180 ± 212	< 0,001	488 ± 684	204 ± 270	346 ± 427	0,001
Hemoglobina, g/dL	13,1 ± 2	11,8 ± 2,2	13,4 ± 2	14 ± 16	< 0,001	12 ± 2,2	14 ± 1,7	14 ± 2	< 0,001

Resultados expressos como n (%) ou média ± mediana. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; BNP: peptídeo natriurético cerebral

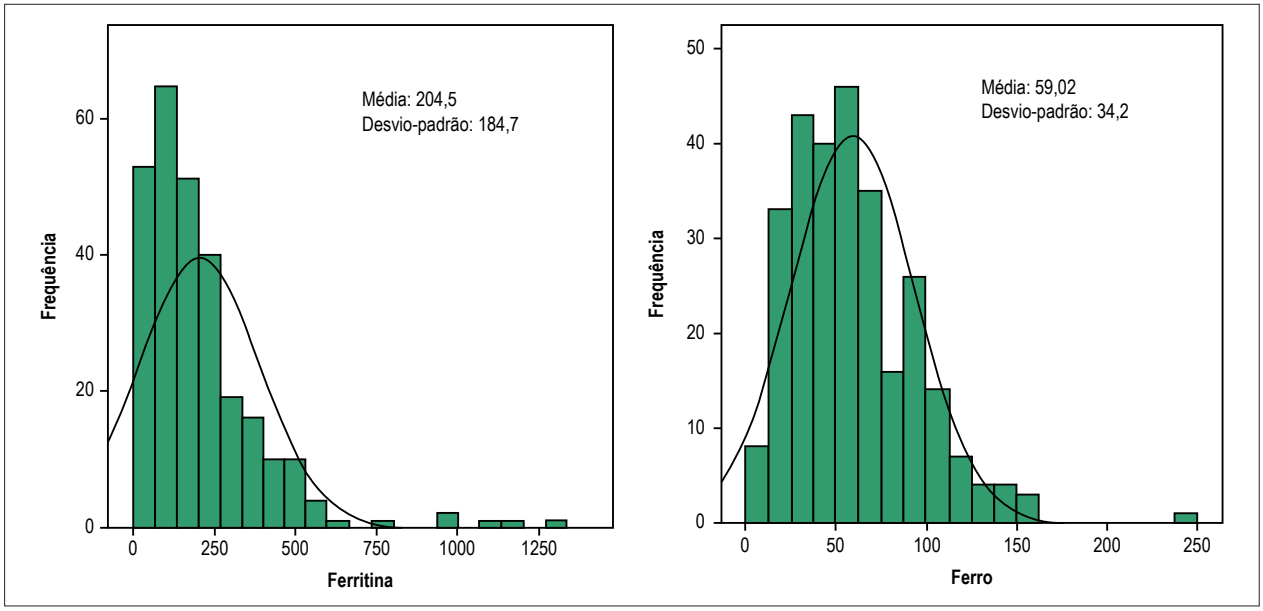


Figura 1 – *Distribuição dos níveis séricos de ferro e ferritina na população.*

Tabela 3 – Eventos a curto e longo prazo, de acordo com os níveis de ferro

Evento	1º tercil ferro (≤ 40 mcg/dL)	2º tercil ferro (> 40 ou ≤ 67 mcg/dL)	3º tercil ferro (> 67 mcg/dL)	Valor de p
Morte intra-hospitalar	3	0	0	0,04
Morte 1 ano	12	4	3	0,02
IC intra-hospitalar	46	19	14	< 0,001
IC 1 ano	17	9	7	0,08
Reinfarto 1 ano	3	3	2	0,9
AVC 1 ano	0	1	1	0,8

IC: insuficiência cardíaca; AVC: acidente vascular cerebral.

Tabela 4 – Eventos a curto e longo prazo de acordo com os níveis de ferritina

Evento	1º tercil ferritina (≤ 110 ng/mL)	2º tercil ferritina (> 110 ou ≤ 219 ng/mL)	3º tercil ferritina (> 219 ng/mL)	Valor de p
Morte intra-hospitalar	1	1	1	0,8
Morte 1 ano	9	2	8	0,04
IC intra-hospitalar	38	16	25	0,001
IC 1 ano	13	9	11	0,1
Reinfarto 1 ano	4	3	1	0,1
AVC 1 ano	1	1	0	0,5

IC: insuficiência cardíaca; AVC: acidente vascular cerebral.

As curvas de sobrevivência para Morte e IC de acordo com os tercis de ferro e ferritina não mostraram diferença estatística. (Figuras 2 e 3)

Discussão

A deficiência de ferro é uma co-morbilidade comum e clinicamente relevante da insuficiência cardíaca, estando associada a pior prognóstico. Alguns estudos (CONFIRM-HF) têm evidenciado o benefício na correção do ferro em termos de qualidade vida e tolerância ao esforço em doentes com insuficiência cardíaca com função sistólica deprimida.[1,3]

De acordo com as atuais recomendações europeias para o tratamento da Insuficiência cardíaca, o ferro endovenoso está indicado, com Classe IIa, em doentes sintomáticos com

Tabela 5 – Determinação de variáveis independentes associadas aos eventos cardiovasculares a curto e longo prazo.

Variável	Razão de chances	IC95%	Valor de p
Morte 1 ano			
Ferro ≤ 36 mcg/dL	2,6	0,7-9	0,13
Ferritina > 316 ng/mL	14	2,5-75	0.0027
Hemoglobina ≤ 11,7 g/dL	17	3-102	0,0016
Idade > 70 anos	21	2-237	0,01
Morte intra-hospitalar			
Ferro ≤ 14 mcg/dL	3,9	1-9	0,99
Ferritina > 104 ng/ml	1,17	2-70	0,99
Insuficiência cardíaca 1 ano			
Ferro ≤ 40 mcg/dL	0,9	0,2-3,9	0,9
Ferritina ≤ 157 ng/mL	0,36	0,06-2,1	0,2
Insuficiência cardíaca intra-hospitalar			
Ferro ≤ 30 mcg/dL	1,8	0,6-5,3	0,3
Ferritina ≤ 116 ng/mL	0,5	0,15-1,8	0,3

Valores determinados a partir das curvas Característica de Operação do Receptor. IC95%: intervalo de confiança de 95%.

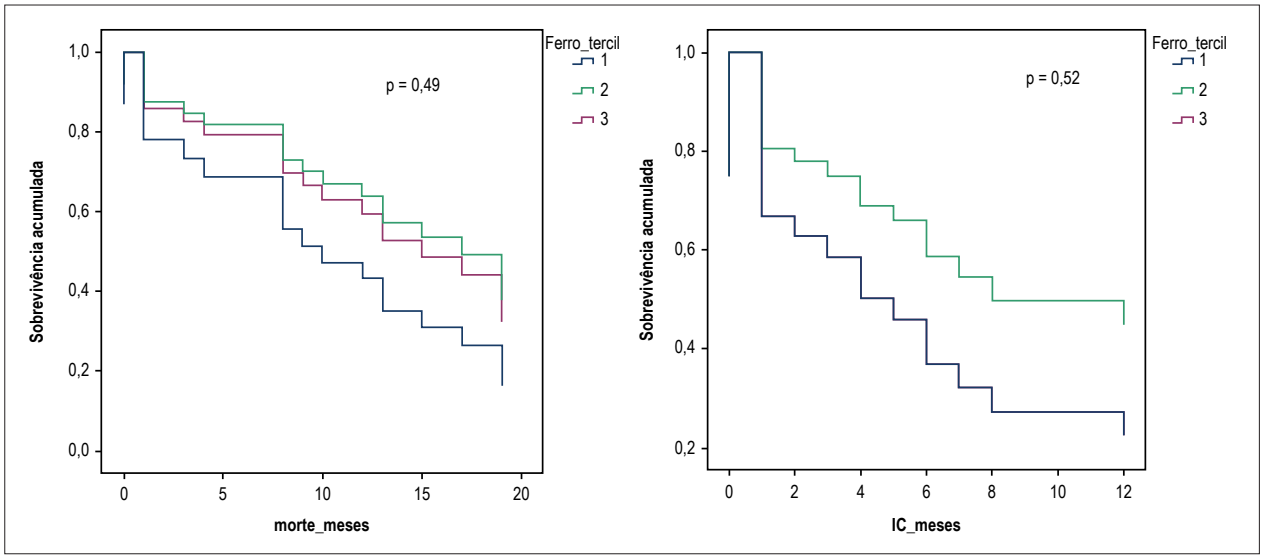


Figura 2 – *Curvas de sobrevivência de acordo com os tercis de ferro.*

função sistólica deprimida e deficiência de ferro (níveis de ferritina sérica < 100 ng/ml ou ferritina entre 100-299 ng/ml e Saturação de transferrina < 20%).[3] Por outro lado o papel do ferro e da ferritina é dúbio no âmbito da doença aterosclerótica e SCA.[5-8]

Nesta população, o tipo de SCA, bem como a apresentação clínica desta, em termos de classe de Killip e o compromisso da função sistólica do VE não foram estatisticamente influenciados pelos níveis de ferro nem de ferritina.

A idade apresentou impacto estatístico nos níveis séricos de ferro e ferritina, o que pode ser explicado pelo défice de ferro na alimentação, compromisso na absorção intestinal que aumentam com a idade e a presença de mais co-morbilidades que interferem com o metabolismo do ferro.

Níveis mais baixos de ferro e ferritina estiveram, como seria de se esperar, associados estatisticamente a níveis de Hb mais baixos, com valor médio de 12 g/dl.

Valores médios de BNP > 450 pg/ml, foram estatisticamente associados aos primeiros tercis de ferro e ferritina, o que é concordante com vários estudos no âmbito da IC, nos quais se constatou a deficiência de ferro e ferritina como co-morbilidade frequente da IC.[1,3]

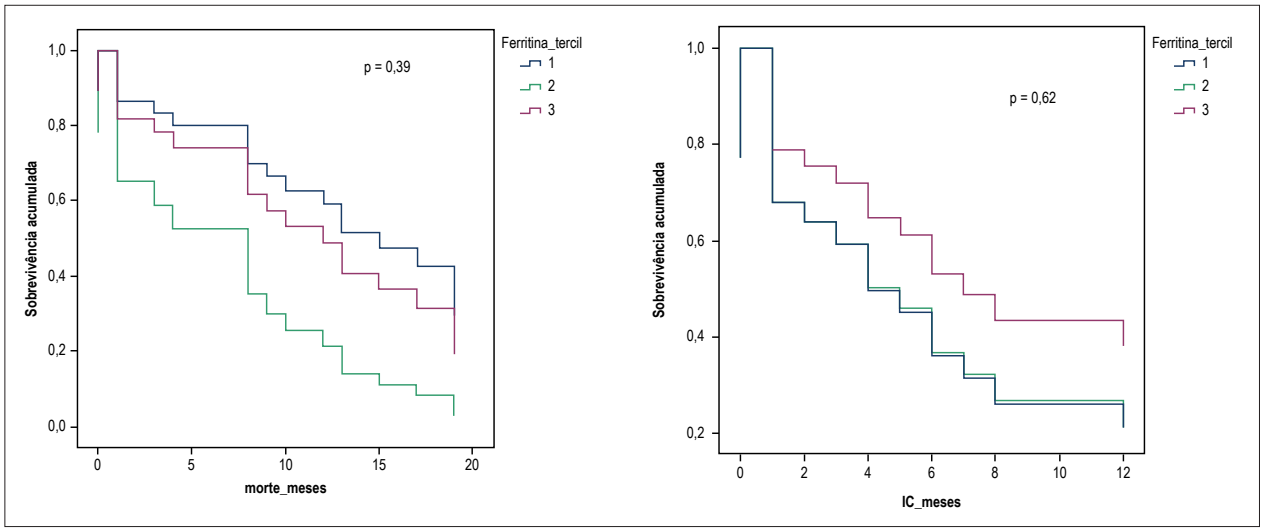


Figura 3 – *Curvas de sobrevivência de acordo com os tercis de ferritina.*

Alberto Dominguez-Rodriguez, evidenciou que níveis baixos de ferro podem estar associados a eventos cardiovasculares major (MACE) em doentes com SCA.[5] Nesta população de doentes com SCA, alterações do metabolismo do ferro estiveram associadas a uma maior ocorrência de eventos adversos.

Níveis de ferro ≤ 40 mcg/dl apresentaram um impacto negativo em termos de mortalidade e IC intra-hospitalar, com significado estatístico, contudo os níveis de ferro sérico não constituíram fator de risco independente para a ocorrência de eventos cardiovasculares.

Será a ferritina cito-protetora ou aterogénica ou, por outro lado, a sua deficiência preditora de eventos cardiovasculares major em doentes com SCA? Os resultados da literatura não são concordantes quanto ao papel da ferritina na aterosclerose.[3] Doentes com SCA e eventos cardiovasculares (MACE) apresentaram níveis baixos de ferritina versus doentes com SCA sem eventos adversos.[5]

Na nossa população, em termos dos níveis de ferritina, os 1º e 3º tercis foram associados à ocorrência de mais eventos adversos, com significado estatístico em termos de IC intra-hospitalar e morte a 1 ano. Um nível de ferritina sérico > 316 ng/ml, foi considerado preditor de risco independente para morte a 1 ano (OR ajustado de 14 IC 95% 2,6-75,9; p = 0,0023), o que contraria as conclusões de alguns estudos, como previamente mencionado. O nível sérico de ferritina não constituiu preditor de risco independente para insuficiência cardíaca.

Limitações

O presente estudo está sujeito às limitações associadas a todas análises retrospetivas, não aleatorizadas e efetuadas num único centro.

Conclusão

Nesta população de doentes com SCA, alterações do metabolismo do ferro estiveram associadas a uma maior ocorrência de eventos adversos. Níveis elevados de ferritina constituíram um preditor independente de mortalidade a longo prazo. Os níveis de ferro sérico não constituíram fator de risco independente para a ocorrência de eventos cardiovasculares.

Estudos adicionais são necessários para esclarecer se os níveis de ferro sérico ou ferritina constituem um biomarcador de lesão vascular/prognóstico em doentes com SCA e estabelecer o "verdadeiro" papel do ferro e da ferritina neste tipo de doença cardiovascular.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Duarte T, Gonçalves S; obtenção de dados: Duarte T, Sá C, Rodrigues R, Marinheiro R, Fonseca M; Análise e interpretação dos dados, análise estatística e redação do manuscrito: Duarte T; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gonçalves S, Seixo F, Caria R.

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. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives; Eur Heart J. 2013;34(11):816-29.
2. Fonseca C, Marques F, Robalo Nunes A, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: the EMPIRE study. Intern Med J. 2016;46(4):470-8.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200.
4. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al; CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J. 2015;36(11):657-68.
5. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. Quantification of serum ferritin in the acute coronary syndrome: a puzzle still to be resolved? Int J Cardiol. 2012;154(2):215.
6. Yalta K, Sivri N, Yalta T, Yetkin E. Serum ferritin: a potential determinant of myocardial ischemic burden in the setting of ischemic conditions? Int J Cardiol. 2011;153(2):225-6.
7. Basuli D, Stevens RG, Torti FM, Torti SV. Epidemiological associations between iron and cardiovascular disease and diabetes. Front Pharmacol. 2014 May 20;5:11.
8. Dominguez-Rodriguez A, Carrillo-Perez Tome M, Hernandez-Garcia C, Arroyo-Ucar E, Juarez-Prera R, Blanco-Palacios G, et al. Serum ferritin and acute coronary syndrome: a strong prognostic factor? Int J Cardiol. 2011;152(1):129-30.

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

Satisfação de Médicos dos Serviços de Urgência com o Cuidado às Doenças Cardiovasculares na Região Ampliada Norte de Minas Gerais

Satisfaction of Emergency Physicians with the Care Provided to Patients with Cardiovascular Diseases in the Northern Region of Minas Gerais

Milena Soriano Marcolino,[1,2] João Antonio de Queiroz Oliveira,[1,2] Grace Kelly Matos e Silva,[1] Thatiane Dantas Dias,[1] Barbara Campos Abreu Marino,[1] André Pires Antunes,[3] Antonio Luiz Ribeiro,[1,2] Clareci Silva Cardoso[4]

Centro de Telessaúde do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),[1] Belo Horizonte, MG - Brasil

Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais,[2] Belo Horizonte, MG - Brasil

Universidade Estadual de Montes Claros,[3] Montes Claros, MG - Brasil

Universidade Federal de São João del-Rei,[4] Divinópolis, MG - Brasil

Resumo

Fundamentos: A insatisfação dos profissionais de saúde dos serviços de urgência tem influência negativa na qualidade do cuidado ao infarto agudo do miocárdio (IAM) e na fixação desses profissionais.

Objetivo: Avaliar a satisfação de médicos com a estrutura de atendimento e diagnóstico de serviços públicos de urgência na Região Ampliada Norte de Minas Gerais, previamente à implantação da linha de cuidado ao IAM.

Métodos: Estudo transversal, que incluiu médicos das unidades de emergência do SAMU e de hospitais regionais nível II, III e IV. Foi avaliada a satisfação usando a escala CARDIOSATIS-Team. O escore mediano para cada item, a escala global e os domínios foram calculados e então comparados por grupos, utilizando o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Foi avaliada a correlação entre tempo de formação e nível de satisfação com o método de Spearman. Um valor-p < 0,05 foi considerado significativo.

Resultados: De 137 médicos incluídos, 46% trabalhavam no SAMU. A maior parte dos entrevistados demonstrou insatisfação geral com a estrutura de atendimento, cuja mediana da escala global foi 2,0 (intervalo interquartil [IQ] 2,0-4,0). A maioria dos médicos do SAMU demonstrou-se insatisfeita quanto a atendimento prestado (54%), estrutura para condução das doenças cardiovasculares (52%) e tecnologia disponível para diagnóstico (54%). Na avaliação da satisfação global, evidenciou-se que a insatisfação dos médicos do SAMU foi menor quando comparada à dos médicos de urgência hospitalar. Os médicos de hospitais nível III/IV demonstraram maior satisfação global quando comparados aos de hospitais nível II.

Conclusão: Este estudo demonstrou insatisfação geral dos médicos dos serviços de urgência na região em relação à estrutura de atendimento às emergências cardiovasculares. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):151-159)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares/epidemiologia, Infarto do Miocárdio, Síndrome Coronariana Aguda, Epidemiologia, Perfil de Saúde, Indicadores de Qualidade em Assistência à Saúde, Serviços Médicos de Emergência.

Abstract

Background: *The dissatisfaction of health professionals in emergency services has a negative influence on both the quality of care provided for acute myocardial infarction (AMI) patients and the retention of those professionals.*

Objective: *To assess physicians' satisfaction with the structure of care and diagnosis at the emergency services in the Northern Region of Minas Gerais before the implementation of the AMI system of care.*

Methods: *This cross-sectional study included physicians from the emergency units of the ambulance service (SAMU) and level II, III and IV regional hospitals. Satisfaction was assessed by using the CARDIOSATIS-Team scale. The median score for each item, the overall scale and the domains were calculated and then compared by groups using the non-parametric Mann-Whitney test. Correlation between time since graduation and satisfaction level was assessed using Spearman correlation. A p value < 0.05 was considered significant.*

Results: *Of the 137 physicians included in the study, 46% worked at SAMU. Most of the interviewees showed overall dissatisfaction with the structure of care, and the median score for the overall scale was 2.0 [interquartile range (IQR) 2.0-4.0]. Most SAMU physicians expressed their dissatisfaction with the care provided (54%), the structure for managing cardiovascular diseases (52%), and the technology available for diagnosis (54%). The evaluation of the overall satisfaction evidenced that the dissatisfaction of SAMU physicians was lower when compared to that of hospital emergency physicians. Level III/IV hospital physicians expressed greater overall satisfaction when compared to level II hospital physicians.*

Conclusion: *This study showed the overall dissatisfaction of the emergency physicians in the region assessed with the structure of care for cardiovascular emergencies. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):151-159)*

Keywords: *Cardiovascular Diseases; Myocardial Infartion; Acute Coronary Syndrome; Epidemiology; Health Profile; Quality Indicators, Health Care; Emergency Medical Services.*

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

Correspondência: Milena Soriano Marcolino •
Avenida Professor Alfredo Balena, 190, sala 246. CEP 30130-100, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: milenamarc@gmail.com, milenamarc@ig.com.br
Artigo recebido em 30/01/2018, revisado em 26/03/2018, aceito em 11/04/2018

DOI: 10.5935/abc.20180143

Introdução

Nas últimas décadas, foi observada redução importante na taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares, relacionada a avanços na prevenção primária e no tratamento da síndrome coronariana aguda.[1-4] Apesar de ser uma tendência mundial, essa redução é mais pronunciada em países desenvolvidos, onde é possível ter acesso ao tratamento adequado em tempo oportuno.[5] De acordo com os dados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, em 2015, foram registrados aproximadamente 350 mil mortes por doenças cardiovasculares, que no Brasil, permanecem como a primeira causa de mortalidade proporcional, sendo responsáveis por 27,6% dos óbitos em 2015, e a principal causa de anos de vidas perdidos por morte prematura.[6]

Entre as doenças cardiovasculares, o infarto agudo do miocárdio (IAM) é a causa mais frequente de morte (26,0%)[6] e a mortalidade em serviços públicos de saúde é mais elevada que em serviços privados.[7] Tal diferença pode ser atribuída a dificuldades no acesso do paciente com IAM ao tratamento em terapia intensiva, aos métodos de reperfusão e às medidas terapêuticas estabelecidas para o infarto.[7,8] Essas dificuldades podem ter um impacto negativo na satisfação dos profissionais de saúde ligados aos serviços de urgência, o que, por sua vez, pode ter influência negativa na fixação desses profissionais em regiões com carência de estrutura em saúde. É reconhecida hoje a crise dos serviços de urgência e emergência.[9] Portanto, a avaliação dos fatores relacionados a essa crise, inclusive a satisfação dos profissionais com a estrutura de cuidado em saúde, tem fundamental importância.

A Região Ampliada Norte de Minas Gerais abrange 89 municípios, ocupando uma área de aproximadamente 128 mil km², com cerca de 1.594.000 habitantes. Diferencia-se do restante do estado de Minas Gerais, apresentando índice de desenvolvimento humano próximo ao dos estados mais pobres do nordeste do Brasil.[10] Como no restante do país, o atendimento especializado é concentrado no maior município da região, Montes Claros, e a mortalidade por infarto era muito elevada,[11] o que motivou a implantação de um projeto para organizar a Rede de Atenção ao IAM na região.

O objetivo deste estudo é avaliar a satisfação dos profissionais médicos com a estrutura de atendimento e diagnóstico de serviços públicos de urgência na Região Ampliada Norte de Minas Gerais previamente à implantação da linha de cuidado ao IAM na região.

Métodos

Organização das Redes de Atenção às Urgências e Emergências na Região Ampliada Norte de Minas Gerais

A rede de atenção a Urgência e Emergência na Região Ampliada Norte de Minas Gerais é uma rede integrada, que conta com o serviço de atendimento móvel de urgência (SAMU) regionalizado, hospitais micro e macrorregionais. O Projeto Estadual de Redes de Atenção organizou os hospitais em níveis de resposta, de acordo com a especialização, aos dois principais problemas que impactam nos anos potenciais de vida perdidos: o trauma grave e a urgência cardiovascular e cerebrovascular.[12]

O SAMU tem abrangência macrorregional, estando presente em 86 dos 89 municípios da região, com 7 unidades de suporte avançado, com condutor-socorrista, enfermeiro e médico; e 40 unidades de suporte básico, com condutor-socorrista e dois técnicos de enfermagem; e um veículo de interceptação rápida. A central de regulação é única.

Quanto aos hospitais regionais:

- Hospitais de nível I: apresentam vários dos procedimentos chamados de "alta-complexidade", incluindo neurocirurgia, cirurgia vascular e angiografia intervencionista, sala de ressuscitação (vermelha) com radiografia móvel e ultrassonografia, tomografia computadorizada, sala cirúrgica de grande porte, heliponto com acesso exclusivo, equipe cirúrgica do trauma, unidade transfusional, além de número diferenciado e especializado de leitos de terapia intensiva e unidade coronariana.
- Hospitais de nível II: localizados em municípios com mais de 200.000 habitantes, com requisitos semelhantes aos hospitais de nível I, exceto pela ausência de angiografia, cirurgia vascular e unidade coronariana.
- Hospitais de nível III: localizados em municípios com mais de 100.000 habitantes e se prestam à estabilização dos pacientes até a transferência definitiva para o hospital de primeiro ou segundo nível. São requisitos mínimos: emergencista, cirurgia geral, radiologia, anestesiologia, centro de transfusão e terapia intensiva geral.
- Hospitais de nível IV: situados em áreas de vazios assistenciais que estejam acima de 60 minutos de uma referência hospitalar microrregional.[12,13]

A implantação da Rede de Atenção ao Infarto Agudo do Miocárdio na Região Ampliada do Norte de Minas Gerais: projeto Minas Telecardio II

O Projeto Minas Telecardio II teve como objetivo implantar e avaliar a Rede de Atenção ao IAM na região ampliada do Norte de Minas Gerais e avaliar o seu impacto na mortalidade por IAM. Trata-se de estudo quase-experimental, iniciado em 19 de junho de 2013 e finalizado em 19 de maio de 2015, realizado em três etapas: (i) estabelecimento da linha de base; (ii) implantação da linha de cuidado ao IAM com implantação do sistema de tele-eletrocardiologia móvel e do novo fluxo de atendimento, além de treinamento dos profissionais de saúde dos serviços de urgência pré-hospitalar e hospitalar da região e (iii) reavaliação dos indicadores de qualidade do cuidado após a implantação. Todas as fases já foram concluídas, descritas em detalhe em outra publicação.[14]

A satisfação da equipe de médicos com a estrutura de atendimento e cuidado às doenças cardiovasculares foi um dos componentes avaliados na linha de base do estudo e será objeto deste artigo.

Delineamento do estudo e avaliação da satisfação

Trata-se de estudo transversal. Participaram da avaliação médicos que trabalhavam nas unidades de emergência do SAMU e em hospitais regionais níveis II, III e IV, que compõem

a rede de urgência da Região Ampliada Norte de Minas Gerais. Foram adotados os seguintes critérios de elegibilidade: i) estar devidamente credenciado e regularizado no Conselho Regional de Medicina (CRM), ii) realizar atendimentos em unidade de emergência do SAMU e/ou em serviço de urgência e emergência hospitalar de municípios da Região Ampliada Norte de Minas Gerais.

A equipe técnica do projeto visitou todas as unidades avançadas do SAMU na região. Devido à grande distância entre os hospitais regionais, fato que dificultaria o estudo avaliativo da satisfação dos profissionais em todos, foi realizado um sorteio aleatório, por amostragem probabilística aleatória simples. Para isso, foi criada a lista numerada e realizado sorteio dos municípios, de modo a ter um hospital nível III ou IV por microrregião na amostra. Foram sorteados dois hospitais nível III e cinco hospitais nível IV.

Para avaliação da satisfação, foi utilizada a escala CARDIOSATIS-Equipe, desenvolvida especificamente para avaliar a satisfação dos médicos com o atendimento às emergências cardiovasculares, tendo seguido padrões internacionais para criação de instrumentos e apresentado boas características de validade e confiabilidade para o contexto brasileiro.[15-17] Trata-se de um instrumento autoaplicável com 11 itens fechados e 3 questões abertas. As questões abertas incluem informações sobre acesso e interesse em capacitação profissional. Os itens fechados incluem a satisfação global e dois domínios: i) *Satisfação com o cuidado prestado pelos profissionais* e ii) *Satisfação com a estrutura de atendimento e diagnóstico*. Cada item é avaliado por uma escala tipo *Likert* de cinco pontos, onde os valores 4 e 5 indicam uma maior satisfação, o valor 3 indica que o profissional está medianamente satisfeito e os valores 1 e 2 indicam uma insatisfação com o item avaliado.

Cada participante da pesquisa recebeu um questionário contendo a escala e o respondeu individualmente, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. A aplicação foi supervisionada por equipe previamente treinada, que se colocava à disposição para esclarecimentos, verificando o entendimento e respondendo todas as dúvidas do profissional.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o *software* IBM SPSS *Statistics for Windows*, versão 19.0 (IBM Corp, Armonk, NY). As variáveis categóricas foram descritas como frequência absoluta e relativa, e as variáveis contínuas por medidas de tendência central e dispersão [mediana e intervalo interquartil (IQ)]. Os dados não apresentaram distribuição normal, conforme avaliado pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, portanto, foram utilizados testes estatísticos não paramétricos. A análise estatística foi feita por grupos (SAMU *versus* não SAMU) e subgrupos não SAMU (hospitais de nível II *versus* hospitais de nível III/IV). Variáveis categóricas foram comparadas usando o teste do qui-quadrado. O escore mediano para cada item, escala global e domínios foram calculados e comparados utilizando o teste não paramétrico U de Mann-Whitney para avaliar a existência de diferença, sendo adotado um nível de significância de 5%. Para avaliação da correlação entre tempo de formação profissional e nível global de satisfação, utilizou-se o método de correlação de Spearman (r_s).

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, número 260/09, em consonância com a Resolução CNS nº 466/12. Todos os médicos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para a participação no estudo.

Resultados

Do total de 164 profissionais, 137 (83,5%) responderam o questionário. Entre os respondentes, 63 (46,0%) realizavam atendimento em unidades de emergência do SAMU e 74 (54,0%) trabalhavam em serviços de urgência e emergência hospitalar. Desses últimos, 28 (37,8%) atendiam em hospitais de nível II e 46 (62,2%) em hospitais de nível III ou IV.

A Tabela 1 mostra características descritivas dos grupos. A mediana de tempo de formado foi de 5,3 [intervalo interquartil (IQ) 1,8-12,7] anos, sendo que o tempo de formado de médicos que realizavam atendimento em unidades do SAMU foi semelhante ao de médicos que atendiam nos serviços de urgência e emergência hospitalar, exceto aqueles que trabalhavam em hospitais nível III e IV. A maioria dos profissionais era do sexo masculino (67,9%) e especialista (68,6%), sendo que essa proporção foi superior em hospitais de nível III e IV quando comparada à proporção de especialistas em hospitais de nível II e SAMU. As especialidades mais frequentes foram Clínica Médica (29,1%), Pediatria (9,5%), Cirurgia Geral (7,2%) e Ginecologia e Obstetrícia (7,2%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à distribuição nas diferentes especialidades (SAMU vs não SAMU, $p = 0,168$; hospitais nível II vs hospitais nível III/IV, $p = 0,214$).

A maior parte dos entrevistados demonstrou insatisfação geral com a estrutura de atendimento às emergências cardiovasculares na região, cuja mediana da escala global foi de 2,0 (IQ 2,0-4,0). Na avaliação da *"satisfação global"*, evidenciou-se que a insatisfação dos médicos do SAMU foi menor ($p = 0,01$). Além disso, os profissionais médicos de hospitais de nível III/IV demonstraram maior *"satisfação global"* quando comparados aos profissionais médicos de hospitais de nível II ($p \leq 0,05$) (Tabela 2). Não houve correlação estatisticamente significativa entre tempo de formado e *"satisfação global"*, $r_s = 0,112$, $p = 0,195$.

Na avaliação por domínios da escala, verificou-se satisfação pouco melhor com a *"estrutura do atendimento e diagnóstico"* (mediana 2,5, IQ 2,0-3,5) quando comparada à *"satisfação com o cuidado prestado"* (mediana 2,0, IQ 2,0-4,0). Com relação a esse último domínio, foi observada diferença significativa entre os grupos em relação à *ajuda técnica*, percebida como pior por médicos de hospitais. No domínio *"estrutura do atendimento e diagnóstico"*, a satisfação quanto aos itens *"condições materiais para diagnóstico das doenças cardiovasculares"*, *"agilidade no diagnóstico"*, *"adequação do serviço"* e *"resolutividade"* dos hospitais foi inferior quando comparada à satisfação de

Tabela 1 – Distribuição dos profissionais médicos quanto ao tempo de formação, sexo e especialidade

Característica	Total geral (n = 137)	Não SAMU (n = 74)			SAMU (n = 63)
		Hospitais de nível II (n = 28)	Hospitais de nível III/IV (n = 46)	Total não SAMU (n = 74)	
Tempo de formação (mediana, IQ)	5,3 (1,8-12,7)	2,3 (1,5-5,0)*	11,0 (2,4-23,2)*	5,5 (1,9-15,3)†	5,3 (1,8-10,7)†
Sexo masculino	93 (67,9)	13 (46,4)	35 (76,1)	48 (64,9)	45 (71,4)
Categoria/especialidade médica					
Generalista	43 (31,4)	12 (42,9)	8 (17,4)	20 (27,0)	23 (36,5)
Especialista	94 (68,6)	16 (57,1)	38 (82,6)	54 (73,0)	40 (63,5)
Clínica Médica	40 (29,1)	9 (32,1)	18 (39,1)‡	27 (36,4)‡	13 (20,6)
Pediatria	13 (9,4)	3 (10,7)	5 (10,8)	8 (10,8)	5 (7,9)
Cirurgia Geral	10 (7,2)	1 (3,5)	4 (8,6)‡	5 (6,7)‡	5 (7,9)
Ginecologia e Obstetrícia	10 (7,2)	1 (3,5)	6 (13)‡	7 (9,4)‡	3 (4,7)
Cardiologia	4 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (6,3)
Medicina da Família e Comunidade	4 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (6,3)
Outras§	16 (11,6)	2 (7,1)	8 (17,3)‡	10 (13,5)‡	6 (9,5)

SAMU: serviço de atendimento móvel de urgência; IQ: intervalo interquartil.
** Comparação entre tempo de formação de profissionais de hospitais de nível II e hospitais de nível III/IV: p ≤ 0,01;*
† Comparação entre tempo de formação de profissionais que atendiam no SAMU e que não atendiam no SAMU: p = 0,64;
‡ Dois profissionais médicos eram multiespecialistas: um tinha duas especialidades (Clínica Médica e Cirurgia Geral) e o outro tinha três especialidades (Anestesiologia, Ginecologia e Obstetrícia, Medicina do Trabalho). Ambos trabalhavam em hospital de nível III/IV;
§ Outros inclui: Anestesiologia (3, sendo 1 no SAMU e 2 em hospital de nível III/IV), Cirurgia Cardiovascular (2, no SAMU), Cirurgia Torácica (2, sendo 1 no SAMU e 1 em hospital de nível III/IV), Medicina Intensiva (2, sendo 1 no SAMU e 1 em hospital de nível III/IV), Neurologia (1, em hospital de nível II), Dermatologia (1, em hospital de nível II), Medicina do Tráfego (1, no SAMU), Medicina do Trabalho (2, em hospital de nível III/IV), Ortopedia e Traumatologia (1, em hospital de nível III/IV) e Psiquiatria (1, em hospital de nível III/IV).

médicos do SAMU, e a satisfação de médicos de hospitais nível II foi inferior nesses mesmos itens quando comparada à de médicos de hospitais nível III e IV. A satisfação quanto à *"tecnologia disponível para o diagnóstico"* foi percebida como menor em profissionais atuantes nos hospitais em relação aos profissionais do SAMU, porém não foi diferente entre médicos dos dois tipos de hospitais.

Ao avaliar comparativamente médicos que realizavam atendimento em unidades do SAMU com os que atendiam nos serviços de urgência e emergência hospitalar, observou-se maior proporção de satisfação pelos médicos do SAMU em ambos os domínios (Figura 1, Tabela 3). Na comparação entre médicos que realizavam atendimento em hospitais de nível II com os que atendiam em hospitais de nível III/IV, houve proporção semelhante de satisfação em relação ao cuidado prestado. Entretanto, quando avaliado o domínio "*estrutura do atendimento e diagnóstico*", os profissionais médicos de hospitais de nível III/IV demonstraram-se mais satisfeitos (Figura 2, Tabela 4).

Discussão

Esta investigação envolveu médicos que atuam no SAMU e que atuam em serviços de urgência e emergência hospitalar de diferentes níveis. Foi predominante o perfil com pouco tempo de formação profissional, sexo masculino e especialistas (68,6%). Foi evidenciada uma insatisfação global dos médicos atuantes em serviços públicos que atendem emergências cardiovasculares na Região Ampliada do Norte de Minas Gerais. Os profissionais atuantes no SAMU apresentaram maior satisfação com a estrutura de atendimento e cuidado às doenças cardiovasculares quando comparado aos profissionais atuando em hospitais regionais. O item com a maior proporção de médicos satisfeitos em ambos os grupos foi "*ajuda técnica*" para condução do caso e os itens com maior proporção de médicos insatisfeitos foi, entre médicos do SAMU, "*satisfação com o serviço prestado*" e "*tecnologia disponível para o diagnóstico*" (ambos com 54%) e, entre médicos atuantes em hospitais, "*tecnologia disponível para o diagnóstico*" (78,4%) e "*agilidade no diagnóstico*" (70,3%).

O sistema de saúde da Região Ampliada Norte de Minas Gerais é configurado como uma rede assistencial regional hierarquizada de atenção às urgências.[13] Oliveira et al.,[18] mencionam que o sistema de saúde seria mais bem pensado como um circuito com múltiplos pontos de entrada, no qual exista um lugar mais adequado para cada paciente, onde o tipo de atendimento que necessita possa ser oferecido. O médico da Central de Regulação do SAMU, ao encaminhar um paciente para um serviço de urgência, deve sempre considerar a melhor opção diante dos recursos disponíveis, localização das equipes e proximidade dos serviços de saúde.[19] No caso da Região Ampliada Norte de Minas Gerais, como o próprio SAMU é regionalizado, o número de ambulâncias de suporte avançado é restrito. Tendo em vista que o cálculo do número de ambulâncias segue apenas um critério populacional, sem levar em conta as grandes distâncias, muitas vezes o "suporte avançado" mais próximo das ambulâncias de suporte básico é um pronto atendimento de hospital regional, independente da gravidade do paciente ou mesmo da capacidade técnica do serviço.

Tabela 2 – Comparação da satisfação dos profissionais médicos para a escala CARDIOSATIS-Equipe diferenciados pelo serviço de urgência e resultado do teste de comparação entre grupos

Domínios/Itens da escala	Total geral (n = 137)	Não SAMU (n=74)				SAMU (n = 63)	Comparação entre SAMU e não SAMU (valor-p)*
		Hospitais de nível II (n = 28)	Hospitais de nível III/IV (n = 46)	Total não SAMU (n = 74)	Comparação hospitais de nível II e hospitais de nível III/IV (valor-p)*		
Domínio 1: Satisfação com o cuidado prestado (5 itens)	2,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-4,0)	0,96	2,0 (2,0-4,0)	0,05
Satisfação com o atendimento prestado	2,0 (2,0-4,0)	4,0 (4,0-4,0)	3,5 (2,0-4,0)	4,0 (2,0-4,0)	0,38	2,0 (2,0-4,0)	0,87
Estrutura do município para diagnóstico	2,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,5)	0,49	2,0 (2,0-4,0)	0,03
Estrutura para condução das doenças cardiovasculares	2,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-4,0)	0,34	2,0 (2,0-4,0)	0,59
Precisão no diagnóstico	2,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-4,0)	≤ 0,05	2,0 (2,0-4,0)	0,01
Ajuda técnica	5,0 (5,0-5,0)	5,0 (5,0-5,0)	5,0 (1,0-5,0)	5,0 (1,0-5,0)	0,50	5,0 (5,0-5,0)	≤ 0,01
Domínio 2: Estrutura de atendimento e diagnóstico (6 itens)	2,5 (2,0-3,5)	2,0 (2,0-2,0)	2,5 (2,0-3,5)	2,0 (2,0-3,0)	≤ 0,001	3,0 (2,0-4,0)	≤ 0,001
Condições materiais para diagnóstico das doenças cardiovasculares	3,0 (2,0-4,0)	1,0 (1,0-2,0)	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-3,0)	≤ 0,001	3,0 (2,0-4,0)	≤ 0,001
Qualidade de equipamentos e materiais	3,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-2,0)	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	0,12	3,0 (3,0-4,0)	≤ 0,001
Tecnologia disponível para diagnóstico	2,0 (2,0-3,5)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	0,66	2,0 (2,0-4,0)	≤ 0,001
Agilidade no diagnóstico	2,0 (2,0-3,5)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-3,0)	≤ 0,01	2,0 (2,0-4,0)	≤ 0,001
Adequação do serviço	3,0 (2,0-3,0)	2,0 (1,0-2,0)	3,0 (3,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	≤ 0,001	3,0 (3,0-4,0)	≤ 0,001
Resolutividade	2,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-4,0)	≤ 0,001	3,0 (2,0-4,0)	≤ 0,001
Escala global (11 itens)	2,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-2,0)	3,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-3,0)	≤ 0,05	2,0 (2,0-4,0)	≤ 0,001

*Valores apresentados são mediana (intervalo interquartil), exceto quando indicado; * Método de análise comparativa usando teste U de Mann-Whitney.*

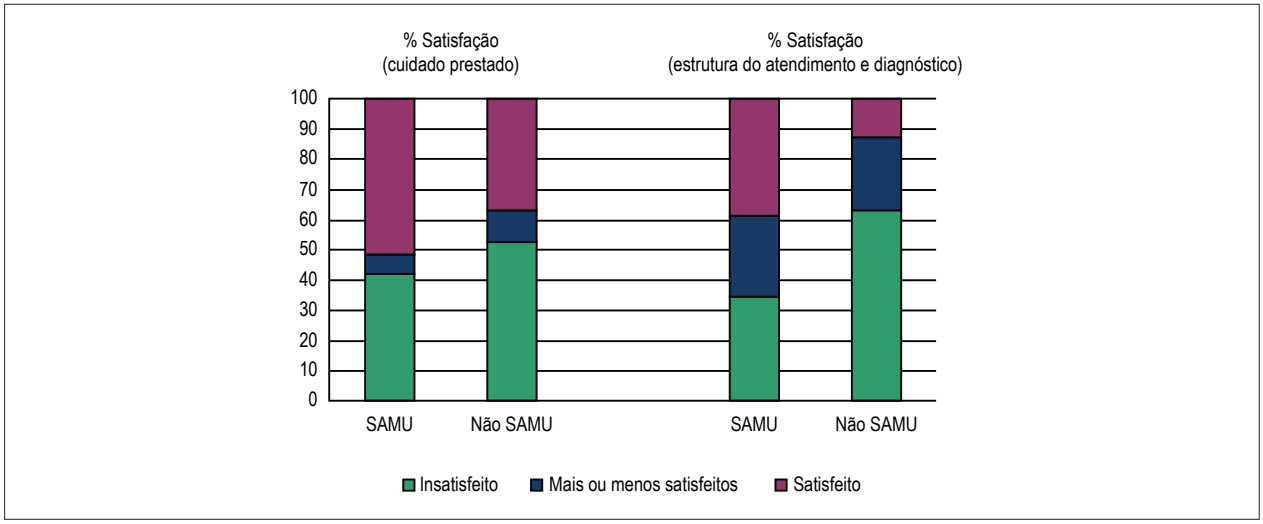


Figura 1 – *Satisfação de profissionais médicos do serviço móvel de urgência (SAMU) e do serviço hospitalar (não SAMU) por domínios para a escala CARDIOSATIS-Equipe.*

Tabela 3 – Descrição dos níveis de satisfação entre profissionais médicos do serviço móvel de urgência (SAMU) e do serviço hospitalar (não SAMU) para a escala CARDIOSATIS-Equipe

Domínios/Itens da escala	SAMU (n = 63)			Não SAMU (n = 74)		
	Insatisfeitos (1-2)	Mais ou menos satisfeitos (3)	Satisfeitos (4-5)	Insatisfeitos (1-2)	Mais ou menos satisfeitos (3)	Satisfeitos (4-5)
Domínio 1: Satisfação com o cuidado prestado (5 itens)						
Satisfação com o atendimento prestado	34 (54,0)	1 (1,6)	28 (44,4)	37 (50,0)	7 (9,5)	30 (40,5)
Estrutura do município para diagnóstico	29 (46,0)	3 (4,8)	31 (49,2)	49 (66,2)	8 (10,8)	17 (23,0)
Estrutura para condução das doenças cardiovasculares	33 (52,4)	7 (11,1)	22 (34,9)	46 (62,2)	7 (9,5)	21 (28,4)
Precisão no diagnóstico	25 (39,7)	10 (15,9)	28 (44,4)	44 (59,5)	14 (18,9)	13 (17,6)
Ajuda técnica	9 (14,3)	-	52 (82,5)	11 (14,9)	-	52 (70,3)
Domínio 2: Estrutura de atendimento e diagnóstico (6 itens)						
Condições materiais para diagnóstico das doenças cardiovasculares	20 (31,8)	14 (22,2)	29 (46,0)	42 (56,8)	18 (24,3)	13 (17,6)
Qualidade de equipamentos e materiais	11 (17,5)	31 (49,2)	21 (33,3)	34 (46,0)	34 (46,0)	5 (6,8)
Tecnologia disponível para diagnóstico	34 (54,0)	9 (14,3)	20 (31,8)	58 (78,4)	7 (9,5)	9 (12,2)
Agilidade no diagnóstico	30 (47,6)	6 (9,5)	27 (42,9)	52 (70,3)	11 (14,9)	11 (14,9)
Adequação do serviço	10 (15,9)	30 (47,6)	23 (36,5)	40 (54,1)	24 (32,4)	7 (9,5)
Resolutividade	26 (41,3)	11 (17,5)	26 (41,3)	49 (66,2)	11 (14,9)	12 (16,2)

Valores apresentados são n (%).

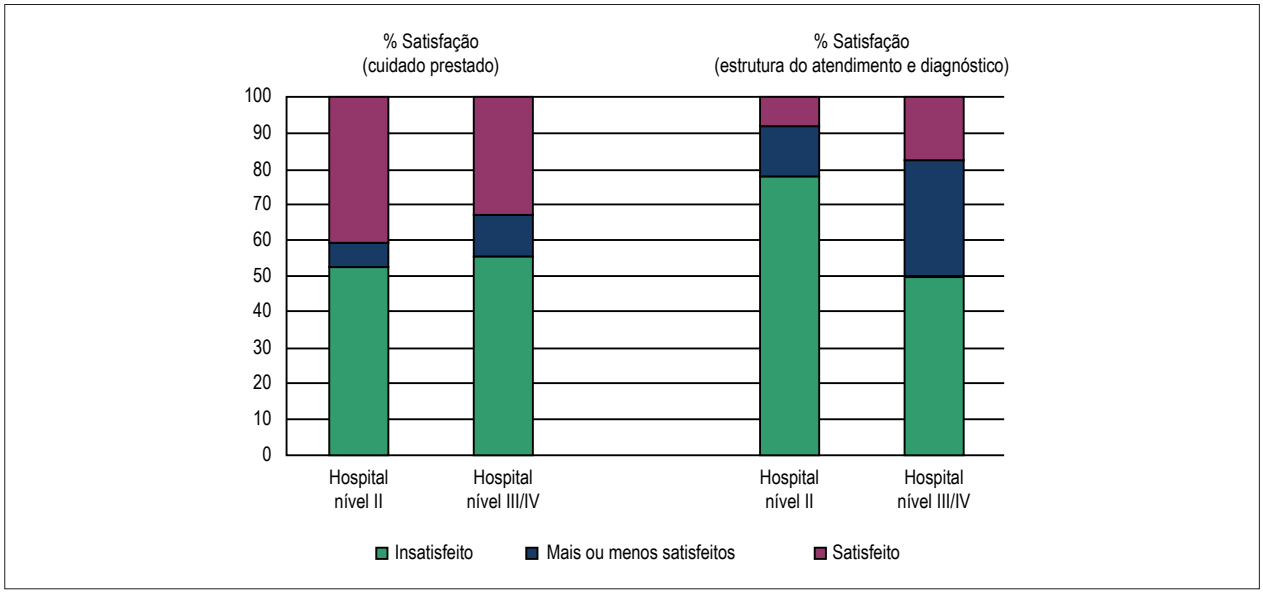


Figura 2 – *Satisfação de profissionais médicos de hospitais de nível II e de hospitais de nível III/IV por domínios para a escala CARDIOSATIS-Equipe.*

No estudo atual, mais de 50% dos médicos atuantes em hospitais referiram insatisfação em 9 dos 11 itens. Esses profissionais chamam a atenção para a inadequação das unidades de emergência, o que envolve a qualidade dos equipamentos e materiais, além da baixa capacidade diagnóstica do município, estrutura que se reflete na qualidade geral do serviço prestado às doenças cardiovasculares.

Os autores do presente estudo consideram surpreendente o fato que profissionais de hospitais de nível II apresentaram maior insatisfação que profissionais de hospitais nível III e IV com relação à estrutura de atendimento e diagnóstico, incluindo condições materiais para diagnóstico das doenças cardiovasculares, agilidade no diagnóstico, adequação do serviço e resolutividade, mesmo que por definição a estrutura do hospital nível II seja melhor que hospitais nível III ou IV. A proporção de insatisfeitos foi superior em profissionais de hospitais nível II nos itens *"condições materiais para diagnóstico das doenças cardiovasculares"*, *"agilidade no*

Tabela 4 – Descrição dos níveis de satisfação entre profissionais médicos de hospitais de nível II e de hospitais de nível III/IV para a escala CARDIOSATIS-Equipe

Domínios/Itens da escala	Hospitais de nível II (n = 28)			Hospitais de nível III e IV (n = 46)		
	Insatisfeitos (1-2)	Mais ou menos satisfeitos (3)	Satisfeitos (4-5)	Insatisfeitos (1-2)	Mais ou menos satisfeitos (3)	Satisfeitos (4-5)
Domínio 1: Satisfação com o cuidado prestado (5 itens)						
Satisfação com o atendimento prestado	13 (46,4)	1 (3,6)	14 (50,0)	24 (52,2)	6 (13,0)	16 (34,8)
Estrutura do município para diagnóstico	18 (64,3)	2 (7,1)	8 (28,6)	31 (67,4)	6 (13,0)	9 (19,6)
Estrutura para condução das doenças cardiovasculares	16 (57,1)	2 (7,1)	10 (35,7)	30 (65,2)	5 (10,9)	11 (23,9)
Precisão no diagnóstico	21 (75,0)	4 (14,3)	2 (7,1)	23 (50,0)	10 (21,7)	11 (23,9)
Ajuda técnica	9 (32,1)	-	19 (67,9)	18 (39,1)	-	27 (58,7)
Domínio 2: Estrutura de atendimento e diagnóstico (6 itens)						
Condições materiais para diagnóstico das doenças cardiovasculares	24 (85,7)	1 (3,6)	3 (10,7)	18 (39,1)	17 (37,0)	10 (21,7)
Qualidade de equipamentos e materiais	15 (53,6)	12 (42,9)	1 (3,6)	19 (41,3)	22 (47,8)	4 (8,7)
Tecnologia disponível para diagnóstico	21 (75,0)	3 (10,7)	4 (14,3)	37 (80,4)	4 (8,7)	5 (10,9)
Agilidade no diagnóstico	23 (82,1)	3 (10,7)	2 (7,1)	29 (63,0)	8 (17,4)	9 (19,6)
Adequação do serviço	23 (82,1)	3 (10,7)	1 (3,6)	17 (37,0)	21 (45,7)	6 (13,0)
Resolutividade	23 (82,1)	2 (7,1)	2 (7,1)	26 (56,5)	9 (19,6)	10 (21,7)

Valores apresentados são n (%).

diagnóstico", *"adequação do serviço"* e *"resolutividade"*, itens em que seria esperado menor insatisfação em profissionais de hospitais nível II. Talvez essa baixa satisfação com o serviço possa estar relacionada com uma mais alta expectativa desses profissionais, pois sabe-se que a satisfação se relaciona tanto à adequação dos serviços quanto às expectativas dos indivíduos no que se refere ao cuidado considerado de qualidade.[16,20]

Outro ponto que merece destaque é a alta proporção de profissionais sem residência médica (31,4%), ou seja, "generalistas", ou de áreas da medicina em que habitualmente não há capacitação específica para atuação em emergências cardiovasculares em adultos (por exemplo, pediatria e ginecologia). Os achados da presente investigação mostram a importância de promover programas de educação continuada na região, a fim de melhorar a formação dos profissionais médicos atuantes em serviços de emergência para as doenças cardiovasculares. O fato de "*ajuda técnica*" ter se destacado como um item de maior proporção de satisfeitos é positivo nesse contexto. Além disso, esses achados reafirmam a importância de maior valorização do ensino da emergência nos currículos médicos. O profissional médico, no Brasil, termina a graduação sem a experiência necessária para atuar no ambiente de urgência e emergência, fato que é reconhecido pela Associação Brasileira de Educação Médica, que relata que "a maioria dos médicos recém-formados acaba trabalhando em plantões, seja em prontos-socorros, unidades de pronto atendimento ou atendimento pré-hospitalar", mas as Diretrizes Curriculares Nacionais pouco valorizam essa área da prática médica.[21]

Realmente, as Diretrizes Nacionais Curriculares para o curso de graduação em Medicina anteriores não incluíam a medicina de urgência e emergência nas disciplinas obrigatoriamente integrantes dos internatos do curso médico.[22] As diretrizes vigentes preconizam que o mínimo de 30% da carga horária prevista para o internato médico da graduação em medicina seja desenvolvido na Atenção Básica e em Serviço de Urgência e Emergência do SUS, "respeitando-se o mínimo de dois anos desse internato".[23] Entretanto, a carga horária dedicada à formação em urgência e emergência ainda é limitada na maioria das escolas médicas do país,[24] fato esse que tende a se agravar com a ampliação do número de escolas médicas e a escassez de espaços nos cenários de prática.

Em 2015, a medicina de emergência foi reconhecida como especialidade médica pelo Conselho Federal de Medicina, Conselho Nacional de Residência Médica e pela Associação Brasileira de Educação Médica. Apesar dessa capacitação estar em estruturação para emergência, no momento de realização desse estudo, ainda não existe um programa oficial de formação do médico para o atendimento pré-hospitalar.

Os serviços de urgência enfrentam grandes desafios nos dias atuais que passam por várias esferas: escassez de mão de obra qualificada, superlotação dos serviços de urgência/emergência, baixa qualidade da assistência prestada àqueles que realmente necessitam de atendimento de urgência, alta rotatividade de profissionais e exposição dos profissionais ao risco diante do aumento da violência nos grandes centros.[19] Diversos estudos avaliaram a organização dos serviços de urgência/emergência, mas há escassez de dados quanto à análise da satisfação

desses profissionais. Estudo voltado para a avaliação da satisfação de médicos com a estrutura de cuidado às doenças cardiovasculares foi realizado na mesma região, porém com profissionais atuantes na atenção primária à saúde antes e após a implantação de um sistema de Telessaúde em cardiologia.[16]

Estudos têm investigado o *burnout* na classe médica, e a frequência de profissionais que atuam em serviços de emergência é alarmante.[25] A insatisfação com o trabalho é um dos fatores descritos como relacionados ao *burnout*. Em um estudo com 771 médicos emergencistas americanos, foi observado que aqueles que referiram estresse e *burnout* como um problema grave apresentaram menores índices de satisfação com a carreira.[26] Em outro estudo com 193 médicos emergencistas americanos membros do *American College of Emergency Physicians* observou-se que insatisfações relacionadas à autonomia clínica, aos desafios na prática da medicina de emergência e ao estresse tiveram associação significativa com altos níveis de *burnout*.[27] Nosso estudo não se propôs a investigar especificamente *burnout* naquela população, porém o alto nível de insatisfação observado aponta a necessidade de avaliações específicas.

Este estudo apresenta limitações inerentes ao seu caráter transversal, impossibilitando inferência de causalidade. Outros fatores podem ter interferido na satisfação do profissional, como por exemplo, o reconhecimento profissional, mudança salarial e melhores condições de trabalho, fatores esses não diretamente mensurados por meio desta investigação.[16]

Os resultados levantados pela presente investigação são importantes, pois possibilitam reflexões para gestores que atuam na organização dos serviços de emergência pré-hospitalar e hospitalar, com o objetivo de qualificar a assistência aos usuários. Sabe-se que o estado psíquico dos profissionais que atuam em serviço de urgência e emergência, quando alterados, tem impacto negativo no desempenho profissional.[28] A satisfação com a estrutura de atendimento e cuidado às doenças cardiovasculares por profissionais médicos atuantes no SAMU ou em hospitais, aqui apresentados, foi extremamente importante para o delineamento da linha de cuidado do IAM e sua implementação. Os fluxos foram discutidos com os gestores, o tele-eletrocardiograma foi instalado nas ambulâncias e o trombolítico foi adquirido,[11] mas, sem a adesão e motivação dos médicos e enfermeiros dos serviços de urgência, a linha de cuidado estaria fadada ao fracasso. Trata-se de estudo pioneiro na avaliação de linha de base de implementação da linha de cuidado do IAM no país, que pode ser modelo para implementações futuras. Além disso, os resultados poderão auxiliar nas avaliações de qualidade do serviço prestado e no planejamento de programas de capacitação, orientando na definição de prioridades, principalmente para os serviços que prestam atendimento às doenças cardiovasculares.[16]

Conclusão

Este estudo demonstrou insatisfação geral de médicos dos serviços de urgência na Região Ampliada Norte de Minas Gerais, em relação à estrutura de atendimento às emergências cardiovasculares. A maioria mostrou-se insatisfeita quanto ao atendimento prestado, estrutura para condução das doenças cardiovasculares e tecnologia disponível para diagnóstico. Evidenciou-se que a insatisfação dos médicos do SAMU foi menor quando comparada à dos médicos de urgência e emergência de hospitais regionais, e menor entre médicos de hospitais de nível III/IV quando comparada à dos médicos de hospitais de nível II.

Agradecimentos

Os autores agradecem a participação de Olívia P. Loyola (Superintendente Regional de Saúde de Montes Claros na ocasião do estudo), Rasivel dos Reis S. Junior (Coordenador Estadual de Emergência da Secretaria de Estado de Saúde De Minas Gerais na ocasião do estudo), Edinardo R. Lopes (Diretor do CISRUN na ocasião do estudo), Ubiratam L. Correia (Coordenador Núcleo de Educação Permanente do SAMU Norte), todos os bolsistas (acadêmicos, enfermeiros e educador físico) e equipe de Tecnologia da Informação da RTMG, que possibilitaram a implementação do projeto e execução deste estudo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Marcolino MS, Oliveira JAQ, Ribeiro AL, Cardoso CS; Obtenção de dados: Silva GKM, Dias TD, Marino BCA, Antunes AP; Análise e interpretação dos dados: Marcolino MS, Oliveira JAQ, Silva GKM, Dias TD, Marino BCA, Antunes AP, Cardoso CS; Análise estatística: Marcolino MS, Oliveira JAQ; Obtenção de financiamento: Ribeiro AL; Redação do manuscrito: Marcolino MS, Oliveira JAQ, Silva GKM, Dias TD, Cardoso CS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Marcolino MS, Oliveira JAQ, Marino BCA, Antunes AP, Ribeiro AL, Cardoso CS.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPEMIG e CNPq.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Bárbara Campos de Abreu Marino pela Universidade Federal de Minas Geraiso.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais sob o número de protocolo 260/09, resolução nº 466/12. 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. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;385(9963):117-71.
2. Orozco-Beltran D, Cooper RS, Gil-Guillen V, Bertomeu-Martinez V, Pita-Fernandez S, Durazo-Arvizu R, et al. Trends in mortality from myocardial infarction. A comparative study between Spain and the United States: 1990-2006. Rev Esp Cardiol. 2012;65(12):1079-85.
3. Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, Botker HE, Sorensen HT. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. BMJ. 2012 Jan 25;344:e356.
4. Shroff GR, Li S, Herzog CA. Trends in mortality following acute myocardial infarction among dialysis patients in the United States over 15 years. J Am Heart Assoc. 2015;4(10):e002460.
5. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, Naghavi M, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. Circulation. 2015;132(17):1667-78.
6. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de informações sobre mortalidade [Internet]. [Accessed on 2017 Set 10]. Available from: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def.
7. Ferreira GM, Correia LC, Reis H, Ferreira Filho CB, Freitas F, Junior I, et al. Increased mortality and morbidity due to acute myocardial infarction in a public hospital, in Feira de Santana, Bahia. Arq Bras Cardiol. 2009;93(2):97-104.
8. 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.
9. Ribeiro MLB. Relatório do CFM sobre a crise da Medicina de Urgência e Emergência no Brasil. Alagoas: Conselho Regional de Medicina de Alagoas, 2014. [Accessed on 2016 Nov 24]. Available from: http://www.cremal.org.br/.
10. Carvalho AXY, Albuquerque CW, Mota JA, Piancastelli M. Dinâmica dos municípios. Brasília: IPEA; 2007.
11. Marino BC, Marcolino MS, Reis Junior R dos S, Franca AL, Passos PF, Lemos TR, et al. Epidemiological Profile and Quality Indicators in Patients with Acute Coronary Syndrome in Northern Minas Gerais - Minas Telecardio 2 Project. Arq Bras Cardiol. 2016;107(2):106-15.
12. Torres SFS, Belisário SA, Melo EM. A Rede de urgência e emergência da macrorregião norte de Minas Gerais: um estudo de caso saúde de São Paulo. Rev Cardiol Soc Estado São Paulo.2015;24(1):13.
13. Marques AJS. Rede de Atenção à Urgência e Emergência: Estudo de Caso na Macrorregião Norte de Minas Gerais. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2011.
14. Marino BCA, 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):10.
15. Cardoso CS, Bandeira M, Ribeiro AL, Oliveira GL, Caiaffa WT. [Satisfaction scales with health care to cardiovascular diseases: CARDIOSATIS--patient and team]. Cien Saude Colet. 2011;16 (Suppl 1):1401-7.
16. Oliveira GL, Cardoso CS, Ribeiro AL, Caiaffa WT. Physician satisfaction with care to cardiovascular diseases in the municipalities of Minas Gerais: Cardiosatis-TEAM Scale. Rev Bras Epidemiol. 2011;14(2):240-52.
17. Vallerand RJ. Vers une méthodologie de validation trans-culturelle de questionnaires psychologiques: Implications pour la recherche en langue française. [Toward a methodology for the transcultural validation of psychological questionnaires: Implications for research in the French language]. Can Psychol. 1989;30(4):662-80.
18. Oliveira MLF, Scochi MJ. Determinantes da utilização dos serviços de urgência/ emergência em Maringá (PR). Revista Ciência, Cuidado e Saúde. 2002;1(1):123-8.
19. Gawryszewski ARB, Oliveira DC, Gomes AMT. Acesso ao SUS: representações e práticas de profissionais desenvolvidas nas Centrais de Regulação. Physis:Revista de Saúde Coletiva. 2012;22(1):119-40.
20. Whitten P, Love B. Patient and provider satisfaction with the use of telemedicine: overview and rationale for cautious enthusiasm. J Postgrad Med. 2005;51(4):294-300.
21. Fraga GP, Pereira-Junior GA, Fontes CEF. A situação do ensino de urgência e emergência nos cursos de graduação de medicina no Brasil e as recomendações para a matriz curricular In: Lampert JB, Bicudo AM, editors. 10 anos das diretrizes curriculares nacionais do curso de graduação em Medicina. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Educação Médica; 2014. p. 41-56.
22. Brasil. Ministério da Educação. Conselho Nacional de Educação. Câmara de Educação Superior. Resolução CNE/CES 4/2001. Diário Oficial da União, Brasilia, 9 de novembro de 2001. Seção 1,p.38.
23. Brasil. Ministério da Educação. Conselho Nacional de Educação. Câmara de Educação Superior. Resolução CNE/CES 3/2014. Diário Oficial da União, Brasiia,23 de junho de 2014. Seção 1,p.8-11.
24. Aguiar HDG, Dias VL, Lage LF, Madad Filho A, Gama PO, Gonzaga DM, et al. O ensino da medicina de urgência no Brasil. [The teaching of emergency medicine in Brazil]. Rev Med Minas Gerais. 2011;21(4 Suppl 6):S1-S143.
25. Arora M, Asha S, Chinnappa J, Diwan AD. Review article: burnout in emergency medicine physicians. Emerg Med Australas. 2013;25(6):491-5.
26. Cydulka RK, Korte R. Career satisfaction in emergency medicine: the ABEM Longitudinal Study of Emergency Physicians. Ann Emerg Med. 2008;51(6):714-22 e1.
27. Kuhn G, Goldberg R, Compton S. Tolerance for uncertainty, burnout, and satisfaction with the career of emergency medicine. Ann Emerg Med. 2009;54(1):106-13 e6.
28. Stumm EMF, Ribeiro G, Kirchner RM, Loro MM, Rosanelli CLSP. Avaliação da saúde e qualidade de vida: Profissionais de um SAMU. Cogitare Enferm. 2009;14(4):620-7.

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

Estamos Cuidando Bem dos Nossos Pacientes e dos Nossos Médicos?

Are We Taking Good Care of Our Patients and Physicians?

Gilson Soares Feitosa

Escola Bahiana de Medicina, Salvador, BA - Brasil

Hospital Santa Izabel da Santa Casa da Bahia, Salvador, BA – Brasil

A análise metódica e bem estruturada de Marcolino et al.[1] no artigo "Satisfação de médicos dos serviços de urgência com o cuidado às doenças cardiovasculares na Região Ampliada Norte de Minas Gerais", neste número dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, salienta de maneira inconteste problemas importantes a serem resolvidos na assistência médica em nosso país.

Dirigido a ambiente circunscrito do nosso território, muito provavelmente se reproduziria em várias outras regiões, até com índice de desenvolvimento humano maior, como é facilmente observável na prática médica cotidiana de quase todas as cidades brasileiras. Notadamente no que concerne ao atendimento de urgência/emergência em geral e, em especial, de problemas cardiovasculares. Nesses, o assunto se agrava pelo frequente atrelamento de bom atendimento com a sua presteza, para ser efetivo.

Um dos problemas principais detectados no atendimento a pacientes em regime de emergência/urgência refere-se à falta de treinamento médico específico na área cardiovascular, possivelmente como fato a gerar a outra observação do estudo que é a insatisfação do médico com o trabalho que executa.

Certamente que não é possível imaginar a disponibilidade de médicos especializados em doença cardiovascular em todos os locais de menor densidade populacional do país. Um escalonamento de complexidade de atendimento, com ágil sistema de referenciamento entre unidades de menor para maior capacidade de atendimento, seria o desejável, desde que garantidas condições mais qualificadas de atenção, que se estende além do cardiologista, envolvendo clínicos treinados e principalmente com o surgimento do enfim reconhecido especialista em medicina de emergência. Essa especialidade de medicina de emergência embora já existente em várias partes do mundo, como nos EUA, onde o primeiro programa de residência na especialidade inaugurou-se na Universidade de Cincinnati em 1970, somente passou a ser reconhecida no Brasil no ano de 2016.[2] Mais recentemente ainda, a medicina de emergência passou a ter uma condição programada de formação sob a chancela da Comissão Mista de Especialidades (CME), composta pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), pela Associação Médica Brasileira (AMB) e pela Comissão Nacional de Residência Médica (CNRM), fruto de uma iniciativa elogiável da Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE).

Observe-se que, no estudo referido, embora houvesse predomínio de médicos especialistas atendendo as urgências/emergências cardiovasculares, tanto nos hospitais de nível II a IV como no SAMU (68,6%), tratava-se na realidade de especialistas, em sua maioria, de áreas não necessariamente associadas ao cuidado de doenças cardiovasculares específicas, como pediatria, cirurgia geral, ginecologia e obstetrícia e clínica médica, havendo apenas 2,9% de cardiologistas, sendo que os demais médicos nem programa de residência tinham (31,4%).

Nossas diretrizes para formação do cardiologista preveem utilização de no mínimo 288 horas de treinamento em urgência/emergência em doenças cardiovasculares.[3] É óbvio o quanto ficam a desejar, nesse quesito, outras formas de treinamento menos dirigidas para esse intuito, ou até na total ausência desse, no que se refere à qualidade do atendimento ao cardiopata.

No referido estudo, documenta-se também um estado de insatisfação relacionado à estrutura de atendimento às emergências cardiovasculares como uma das importantes razões para o observado descontentamento médico. Constate-se, porém, o quão relevante foi a possibilidade de ajuda técnica como um dos itens mais destacados de satisfação, realçando a relevância do conhecimento da área como importante elemento para ação profissional.

Um elemento que também influencia e de maneira decisiva na satisfação profissional tem a ver com a valorização profissional e financeira no desempenho da atividade. Embora isso não seja necessária e diretamente captado pelo CARDIOSATIS,[4] é algo a ser considerado em observações futuras, até para a desejada fixação de profissionais.

Esse conjunto de medidas há de ser providenciado. É inconcebível que se esteja a praticar medicina em meio a tanto descontentamento, principalmente em uma era onde se constatam evidentes indícios crescentes de acentuada perda de qualidade e de quantidade de vida entre profissionais médicos.[5]

Palavras-chave

Assistência Médica; Doenças Cardiovasculares; Instituições de Assistência Ambulatorial; Assistência Ambulatorial; Serviços Médicos de Emergência; Capacitação em Serviço; Educação Médica / recursos humanos.

Correspondência: Gilson Soares Feitosa •
Rua Flórida, 211/302. CEP 40150-480, Graça, Salvador, BA – Brasil
E-mail: gilson-feitosa@uol.com.br, gfeitosa@cardiol.br

DOI: 10.5935/abc.20180115

Referências

1. Marcolino MS, Oliveira JAQ, Silva GKM, Dias TD, Marino BCA, Antunes AP et al; Satisfação de médicos dos serviços de urgência com o cuidado às doenças cardiovasculares na Região Ampliada Norte de Minas Gerais. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):151-159.
2. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM n2149/2016. Homologa a portaria CME n 02/2016 que aprova a relação de especialidades e área de atuação médica aprovada pela comissão mista de especialidades. Diário Oficial da União, 2016 Agosto 03. Seção 1.
3. Sousa MR, Feitosa GS, Paola AA, Schneider JC, Feitosa-Filho GS, Nicolau JC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [First guidelines of the Brazilian Society of Cardiology on processes and skills for education in cardiolgy in Brazil]. Arq Bras Cardiol. 2011;96(5 Suppl 1):4-24.
4. Cardoso CS, Bandeira M, Ribeiro AL, Oliveira GL, Caiaffa WT. Satisfaction scales with health care to cardiovascular diseases: CARDIOSATIS patient and team. Ciênc Saúde Coletiva. 2011;16(Suppl 1):1401-7.
5. Sanchez ZM, Alves HN, Nogueira-Martins LA, Prado CO. Physicians' mortality in São Paulo State, Brazil, 2000-2009. Cad. Saúde Pública. 2013;29(7):1461-1466.

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

Pioglitazona Induz Apoptose e Inibe Hipertrofia de Cardiomiócitos pela Via de Sinalização do VEGFR-2

Pioglitazone Induces Cardiomyocyte Apoptosis and Inhibits Cardiomyocyte Hypertrophy Via VEGFR-2 Signaling Pathway

Wenliang Zhong,[1,2] Wen Jin,[3] Shanghua Xu,[1] Yanqing Wu,[1] Shunxiang Luo,[1] Minlie Liang,[1] Lianglong Chen[2]

Department of Cardiology, The First Hospital of Nanping City, affiliated to Fujian Medical University,[1] Nanping, Fujian - China

Department of Cardiology, Union Hospital, Fujian Medical University,[2] Fuzhou, Fujian – China

Cardiovascular Department, Guangdong N°.2 Provincial People's Hospital,[3] Guangzhou, Guangdong – China

Resumo

Fundamento: A pioglitazona tem sido amplamente utilizada como droga sensibilizadora da insulina para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. No entanto, o risco cardiovascular bem como os efeitos protetores da pioglitazona ainda são controversos.

Objetivos: Neste estudo, investigamos se os efeitos da pioglitazona sobre a apoptose e a hipertrofia de cardiomiócitos ocorrem via regulação da via de sinalização do VEGFR-2.

Métodos: os cardiomiócitos foram isolados enzimaticamente dos ventrículos de ratos Sprague-Dawley de 1-3 anos de vida. Os efeitos da pioglitazona e do inibidor seletivo de VEGFR-2 apatinib sobre a taxa de apoptose dos cardiomiócitos foram avaliados por citometria de fluxo, e a hipertrofia avaliada por incorporação de leucina-[^{3}H]. As expressões de VEGFR-2, Akt, P53, e mTOR fosforiladas e não fosforiladas foram determinadas por Western Blotting. Análise de variância (ANOVA) foi usada para avaliar diferenças entre os grupos.

Resultados: a pioglitazona e o apatinib reduziram a viabilidade e a hipertrofia de cardiomiócitos induzida por angiotensina II *in vitro*. Além disso, no mesmo modelo *in vitro*, a pioglitazona e o apatinib aumentaram significativamente a expressão de Bax e P53 fosforilada, e diminuiu a expressão de VEGFR-2, Akt, e mTOR, que promove hipertrofia de cardiomiócitos.

Conclusões: Esses resultados indicam que a pioglitazona induz a apoptose e inibe a hipertrofia de cardiomiócitos pela modulação da via de sinalização de VEGFR-2. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):162-169)

Palavras-chave: Apoptose; Miócitos Cardíaco; Cardiomegalia; Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Anti-Hipertensivos; Tiazolidinedionas; Resistência à Insulina.

Abstract

Background: *Pioglitazone has been widely used as an insulin-sensitizing agent for improving glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. However, cardiovascular risk and protective effects of pioglitazone remain controversial.*

Objectives: *In this study, we investigated whether pioglitazone affects cardiomyocyte apoptosis and hypertrophy by regulating the VEGFR-2 signaling pathway.*

Methods: *Cardiomyocytes were enzymatically isolated from 1- to 3-day-old Sprague-Dawley rat ventricles. Effects of pioglitazone and the VEGFR-2-selective inhibitor apatinib on cardiomyocyte apoptotic rate was determined using flow cytometry, and hypertrophy was evaluated using [^{3}H]-leucine incorporation. The protein expressions of unphosphorylated and phosphorylated VEGFR-2, Akt, P53, and mTOR were determined by Western-Blotting. Analysis of variance (ANOVA) was used to assess the differences between groups.*

Results: *Pioglitazone and VEGFR-2-selective inhibitor apatinib reduced rat cardiomyocyte viability and cardiomyocyte hypertrophy induced by angiotensin II in vitro. Furthermore, in the same in vitro model, pioglitazone and apatinib significantly increased the expression of Bax and phosphorylated P53 and decreased the expression of phosphorylated VEGFR-2, Akt, and mTOR, which promote cardiomyocyte hypertrophy.*

Conclusions: *These findings indicate that pioglitazone induces cardiomyocyte apoptosis and inhibits cardiomyocyte hypertrophy by modulating the VEGFR-2 signaling pathway. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):162-169)*

Keywords: *Apoptosis; Myocytes, Cardiac; Cardiomegaly; Heart Failure/physiopathology; Antihypertensive Agents; Thiazolidinediones; Insulin Resistance*

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

Correspondência: Wenliang Zhong •
Department of Cardiology, The First Hospital of Nanping City, N°. 317 Zhongshan Road, Nanping, Fujian - China
E-mai: WL.Zhong@tom.com
Artigo recebido em 20/10/2017, revisado em 23/01/2018, aceito em 14/03/2018

DOI: 10.5935/abc.20180108

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é a consequência mais comum das doenças cardiovasculares e a principal causa de mortalidade em todo o mundo.[1] A base da fisiopatologia da IC é o remodelamento cardíaco, que envolve um número de mudanças celulares incluindo hipertrofia de cardiomiócitos, perda de cardiomiócitos por apoptose, necrose, proliferação de fibroblasto e fibrose.[2] Estudos clínicos recentes demonstraram que o diabetes mellitus (DM) provoca remodelamento cardíaco, incluindo hipertrofia do miocárdio e perda de cardiomiócitos via glicotoxicidade e lipotoxicidade, resultando em IC.[3] Foi demonstrado que um controle rigoroso da glicemia reduz a ocorrência de eventos cardiovasculares importantes incluindo a IC, mas não melhora a taxa de sobrevida global de pacientes com DM tipo 2 em comparação a pacientes que recebem tratamento padrão.[3] As tiazolidinedionas, incluindo a pioglitazona, são amplamente utilizadas no controle glicêmico de pacientes com DM tipo 2 como agonistas de receptores ativados por proliferador de peroxissomo (PPAR)-γ e como agentes que melhoram a sensibilidade à insulina. No entanto, os riscos cardiovasculares da pioglitazona ainda são controversos.

Uma linha afirma que o uso de pioglitazona ou rosiglitazona para controle glicêmico aumenta o risco de IC (OR ≤ 2,1; IC95% 1,08–4,08) com base em metanálises de ensaios clínicos randomizados.[4-6] A rosiglitazona apresentou maior chance de induzir à IC em comparação à pioglitazona.[7] Além disso, estudos experimentais confirmaram o risco aumentado de IC com tratamento com pioglitazona, uma vez que seu uso aumentou os danos cardíacos em um modelo de IC com ratos induzida por isoproterenol e levou à hipertrofia ventricular nos animais em experimentos sobre toxicidade aguda.[8,9] Uma outra linha defende que o uso de pioglitazona não aumenta significativamente o risco de infarto do miocárdio ou mortalidade por doença cardíaca, baseando-se em dados do estudo *PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events* (PROactive),[10] e que a pioglitazone é capaz de suprimir a hipertrofia cardíaca induzida por sobrecarga por meio da inibição da AKT/GSK3β e de vias de sinalização da MAPK.[11]

Receptores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) são considerados críticos para hipertrofia cardíaca e IC. Três diferentes subtipos foram descritos– VEGFR-1, VEGFR-2, e VEGFR-3. Estudos recentes mostraram que o VEGFR-1 e o VEGFR-2 são essenciais na regressão e na indução de hipertrofia dos cardiomiócitos, respectivamente,[12] ao passo que o VEGFR-3 mostrou-se benéfico no miocárdio infartado por promover hipertrofia dos cardiomiócitos e melhor sobrevida.[13] Ainda, o VEGFR-2 está envolvido na fase tardia da ruptura da barreira endotelial (células endoteliais da artéria pulmonar e células endoteliais da aorta) causada por altos níveis de produtos de oxidação do 1-palmitoil-2-araquidonil-sn-glicero-3-fosfatidilcolina, além de contribuir para a formação de fibras de estresse e aumentar a fosforilação de cadeias leves de miosina.[14] A pioglitazona reduziu a expressão de VEGFR-2 em órgãos esplâncnicos e inibiu a neoangiogênese em um modelo de hipertensão portal com ratos,[15] sugerindo um efeito direto sobre a expressão de VEGFR-2. Abordagens com rastreamento reverso – mapeamento farmacofórico reverso e docagem (*docking*) reversa são métodos importantes para identificar novas proteínas alvo para pioglitazona, relacionadas a doenças cardiovasculares. Em nosso estudo, utilizamos o PharmMapper para mapeamento farmacofórico reverso. A estrutura da pioglitazona em formato mol2 foi submetida ao PharmMapper, obtendo-se dez alvos e poses, classificados em ordem decrescente do escore de ajuste (*fit score*). Entre os dez compostos com maiores escores, o VEGFR-2 foi o alvo potencial mais bem ranqueado, dado que será essencial para se compreender a interação entre a droga e o VEGFR-2.

Dada a potencial ligação entre a pioglitazona e o VEGFR-2 e seus papeis na hipertrofia e apoptose de cardiomiócitos e na fisiopatologia da IC, nós investigamos, pela primeira vez, se a pioglitazona afeta a hipertrofia e apoptose de cardiomiócitos por regulação da via de sinalização do VEGFR-2. Além disso, espera-se que essa seja uma abordagem promissora para esclarecer o mecanismo potencial do efeito da pioglitazona sobre desfechos cardiovasculares.

Métodos

Todos os experimentos envolvendo animais foram aprovados pelo comitê para uso e cuidado de animais (*Institutional Animal Care and Use Committee*, IACU) do Primeiro Hospital da cidade de Nanping.

Preparação das moléculas

Para caracterizar os sítios de ligação na identificação de proteínas-alvo, utilizamos o programa *Genetic Optimization for Ligand Docking* (GOLD) versão 5.3. A estrutura cristalográfica do inibidor do VEGFR-2 (Banco de Dados de Proteínas, PDB, ID:3CP9) foi selecionada como a estrutura inicial 2. O GOLD utiliza um algoritmo genético para ancorar os ligantes no sódio de ligação de proteínas alvo, com flexibilidade conformacional total do ligante e flexibilidade parcial do receptor. A energia de ligação do ligante foi predita pela função ChemScore e energia livre de ligação (ΔG) do GOLD.[16] As moléculas solventes foram removidas da estrutura cristalina e átomos de hidrogênio da proteína foram adicionados. Para a definição dos sítios de ligação, estabeleceu-se que a inclusão de aminoácidos localizados dentro de 10 Å das coordenadas do inibidor na estrutura cristalina. As dez principais poses ancoradas foram obtidas finalizando a simulação uma vez que a raiz do erro médio quadrático (do inglês *Root Mean Square Deviation*, RMSD) entre qualquer pose de ligante fosse atingido. Os resultados foram visualizados utilizando-se o PyMol versão 1.3 e o LigPlot+ versão 1.4.

Isolamento e cultura de cardiomiócitos de ratos neonatos

Os cardiomiócitos foram isolados enzimaticamente de ventrículos de ratos Sprague-Dawley com 1 a 3 dias de idade conforme descrito previamente.[17] Doze ratos foram utilizados para a realização de 12 experimentos independentes. Os cardiomiócitos isolados foram semeados em placas de culturas celulares cobertas com 10 g/mL de fibronectina e cultivadas em um meio contendo DMEMF-12 com HEPES (Invitrogen, Carlsbad, CA, EUA), 5% de soro de cavalo inativado pelo calor, 100 U/mL de penicilina, 10 μg/mL de estreptomicina, 3 mM de ácido pirúvico, 2 mg/mL de albumina sérica bovina, 100 g/mL de ampicilina, meio insulina-transferrina-selênio (Sigma, St. Louis, MO, EUA), 5 g/mL

ácido linoleico, e 100 M de ácido ascórbico a 37°C em uma atmosfera umidificada com 5 % CO_2. Para todos os experimentos, as células foram cultivadas a 5 × 10^4 células/cm^2 (ou outro valor especificado, se o caso).

Ensaio de proliferação celular

Efeitos de pioglitazona e do inibidor seletivo de VEGFR-2 apatinib (Apexbio Technology LLC, Houston, TX, EUA) sobre a proliferação celular foram medidos por contagem de células coradas por cristal violeta 24 horas após o tratamento, por um contador automático (BioRad). Resumidamente, os cardiomiócitos (5x104 células/poço) foram semeados em placas de 96 poços e cultivados em um meio padrão por 24 horas. Após 24 horas sem soro, os cardiomiócitos foram tratados com angiotensina 0,1 μM (Ang) II por 24 h. Pioglitazona (0, 10 ou 20μM) e inibidor seletivo de VEGFR-2 apatinib (2 μM) foi adicionado ao meio de cultura 2 horas antes da administração de Ang II. Para a marcação com cristal violeta, as células foram lavadas duas vezes com tampão fosfato salina, fixados com metanol 20% por 30 minutos, e corados com solução de cristal violeta 0,2% por 30 minutos à temperatura ambiente sob leve agitação. As células coradas foram lavadas até clara visualização do fundo. O corante cristal violeta foi extraído utilizando-se SDS 1% e as células foram contadas utilizando-se um contador automático.

Detecção de apoptose por citometria de fluxo

A taxa de apoptose foi determinada por citometria de fluxo com corante anexina V-FITC (AV) combinada com iodeto de propídio (IP). Em resumo, após o tratamento, as células (1-5 × 105/ml) foram coletadas, lavadas duas vezes com tampão salina fostato, ressuspendidas em 500 μL de tampão de ligação. Em seguida, as células foram incubadas com 10 μL de AV e 5 μL de PI em sala escura e temperatura ambiente por 15 minutos. As células apoptóticas foram identificadas por CMF dentro de 30 minutos.

Hipertrofia dos cardiomiócitos

Os cardiomiócitos foram semeados a 5 × 10^4 células por poço em placas de 96 poços e a hipertrofia foi avaliada por incorporação de [^{3}H]-leucina, conforme descrito anteriormente.[18] Em resumo, 2 horas após o tratamento com pioglitazona (0-20 μmoL/L) e apatinib (2 μM), Ang II 0,1 μM foi usada para estimular a hipertrofia dos cardiomiócitos, e 1 μCi [3H]-leucina foi simultaneamente adicionada a cada poço. Após estimulação com AngII por 60 horas, as células foram colhidas por precipitação com ácido tricloroacético a 10% em gelo por 30 minutos, antes de ser solubilizado com NaOH 1 moL/L de um dia para outro a 4°C. As amostras foram neutralizas com HCl 1 moL/L e os níveis de [^{3}H] foram determinados em solução de cintilação usando um contador (beta) para avaliar a incorporação de [^{3}H]-leucina.

Análise por Western Blotting

Células tripsinizadas foram lisadas em tampão de radioimunoprecipitação, homogeneizadas em gelo, e centrifugadas. O sobrenadante foi diluído com SDS-PAGE 10% e transferido para membranas PVDF (Millipore). As membranas foram bloqueadas com salina tamponada (TBS) contendo 5% de leite desnatado e incubadas com os seguintes anticorpos primários a 4°C de um dia para o outro: VEGFR-2 (ab39256; 1:1000; Abcam), fosfo-VEGFR-2 (Tyr1175) (#2478; 1:1000; Cell Signaling Technology), Akt (#9272; 1:1000; Cell Signaling Technology), fosfo-Akt (Thr308) (#9275; 1:1000; Cell Signaling Technology), P53 (#9282; 1:1000; Cell Signaling Technology), fosfo-P53 (Ser15) (#9284; 1:1000; Cell Signaling Technology), Bax (#14796; 1:1000; Cell Signaling Technology), anti-mTOR de coelho (#2972; 1:1000; Cell Signaling Technology), anti-mTOR fosforilado de coelho (Ser2448) (#5536; 1:1000; Cell Signaling Technology), e GAPDH (#2118, 1:1000; Cell Signaling Technology). No dia seguinte, as membranas foram lavadas três vezes com TBS com tween (TBST) por 5 minutos em temperatura ambiente e depois incubadas com anticorpos secundários anti-IgHG de coelhos por 1 hora à temperatura ambiente. Após a incubação, as membranas foram lavadas com TBST e expostas a um filme de raio X. As intensidades da banda no filme foram analisadas por densitometria, e os resultados normalizados para β actina. A proteína GAPDH foi usada como controle de carga.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS 13.0. O teste Kolmogorov Smirnov foi usado para se testar a normalidade da distribuição dos dados e o teste de Levene para avaliar a homogeneidade da variância. Todos os dados apresentaram distribuição normal e a homogeneidade da variância foi apresentada como média ± DP. O teste ANOVA de um fator (one-way ANOVA) foi usado para comparações entre vários grupos, e o teste de Bonferroni usado para comparações pareadas. Um valor de $p < 0,05$ indicou significância estatística.

Resultados

VEGFR-2 como melhor alvo potencial para pioglitazona

Entre os dez compostos que apresentaram melhor pontuação do PharmMaper, o VEGFR-2 foi o que apresentou maior pontuação. Para entender a interação entre o pioglitazona e o VEGFR-2 e avaliar a energia de ligação, realizamos um estudo de docagem (*docking*) utilizando o GOLD. A conformação ótima de ligação do complexo pioglitazona-VEGFR-2 está apresentada nas Figuras 1A e 1B. O escore ChemScore e a energia de ligação do complexo pioglitazona-VEGFR-2 foram comparáveis à complexa estrutura cristalográfica do inibidor de VEGFR-2. Foram previstas interações de van der Waals da pioglitazona com Val363, Leu428, Cys454, Leu444, Leu310, Phe456, Gly387, Phe383, Val364, e Ile453, e sua ligação com Cys384 e Asp455 por ligações de hidrogênio (Figura 1B). A técnica de Western Blotting foi realizada para avaliar o efeito da pioglitazona sobre a expressão do VEGFR-2 e do fosfo-VEGFR-2 em cardiomiócitos de ratos neonatos de modo dose-dependente (Figura 1 C).

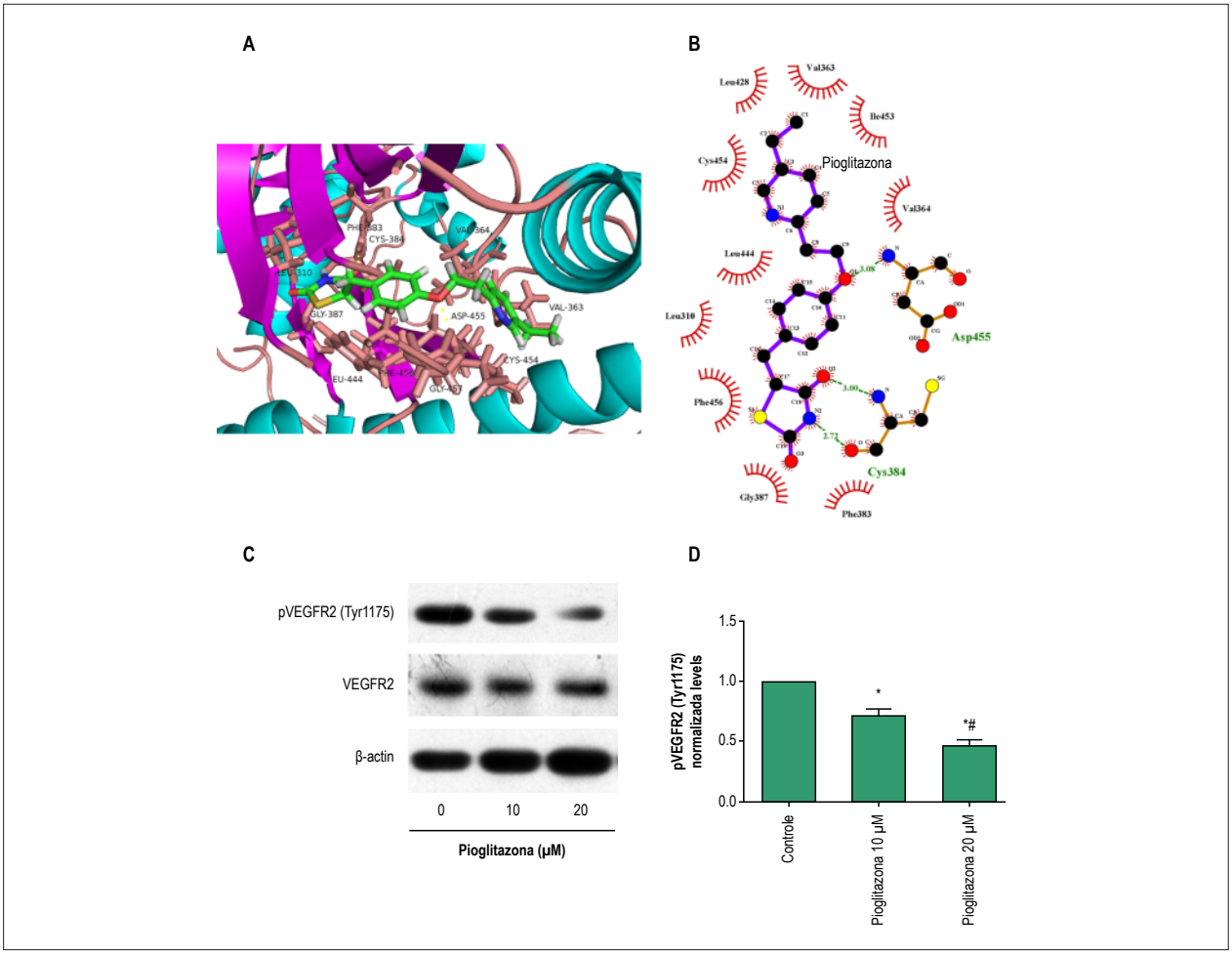


Figura 1 – *O VEGFR-2 é o alvo potencial para a pioglitazona. (A) modelo de docagem (docking) molecular 3D da pioglitazona com VEGFR-2; estrutura verde: conformador da pioglitazona. (B) modelo de docking molecular 2D da pioglitazona com VEGFR-2. Ligações de hidrogênio entre a pioglitazona e o VEGFR-2 estão indicadas com linha verde. (C e D) Western Blot dos níveis de VEGFR-2 e fosfo-VEGFR-2 (Tyr1175) de cardiomiócitos de ratos neonatais sob estímulo hipertrófico, tratados com 0, 10, 20 (μM) de pioglitazona por 24 houras, e (C) intensidade das bandas normalizada para β-actina (n = 12 em cada grupo). Todos os dados são apresentados em média ± DP. Comparações com o grupo controle: *p < 0,01 com grupo pioglitazona 10 μM; # p < 0,01, calculado por one-way ANOVA e teste post hoc de Bonferroni para comparações pareadas.*

A pioglitazona promoveu apoptose e inibiu a hipertrofia dos cardiomiócitos induzida pela Ang II

Para validar os efeitos da pioglitazona, foram avaliadas a viabilidade do cardiomiócitos e da hipertrofia induzida pela Ang II. O corante cristal violeta, um teste rápido e versátil para se detectar a viabilidade celular sob diversas condições de estímulo,[19] foi usado para avaliar a viabilidade celular. A pioglitazona inibiu a viabilidade dos cardiomiócitos de modo dose dependente (Figuras 2A e 2B, $p < 0,01$), com concentrações efetivas variando de 0 a 20 μmoL/L. O inibidor seletivo para VEGFR-2 apatinib também inibiu a viabilidade dos cardiomiócitos - (Figuras 2A e 2B, $p < 0,01$). A taxa de apoptose dos cardiomiócitos foi determinada pela técnica de marcação com corante AV/PI. As taxas apoptóticas nos grupos pioglitazona 20 μM, pioglitazona 10 μM, e apatinib 2 μM foram significativas maiores que no grupo controle (Figuras 2C e 2D, $p < 0,01$). A incorporação de [3H]-leucina induzida por Ang II foi significativamente menor após o tratamento com pioglitazona ou com apatinib, indicando que ambos inibiram a hipertrofia de cardiomiócitos.

A pioglitazona inibiu a hipertrofia e promoveu a apoptose de cardiomiócitos pela supressão da sinalização do VEGFR-2

Os mecanismos potenciais da inibição induzida da hipertrofia dos cardiomiócitos pela pioglitazona e a promoção de apoptose dessas células foram avaliados *in vitro*. Em comparação aos cardiomiócitos sob condições controle, a pioglitazona aumentou significativamente a expressão do Bax e fosfo-P53 e diminuiu a expressão do fosfo-VEGFR-2 em cardiomiócitos de ratos neonatos sob estímulo hipertrófico (Figuras 1C e 3).

Para avaliar se o VEGFR-2 é alvo da pioglitazona, os efeitos da droga sobre a expressão de VEGFR-2 e sinalização intracelular regulada pelo VEGFR-2 foram determinados

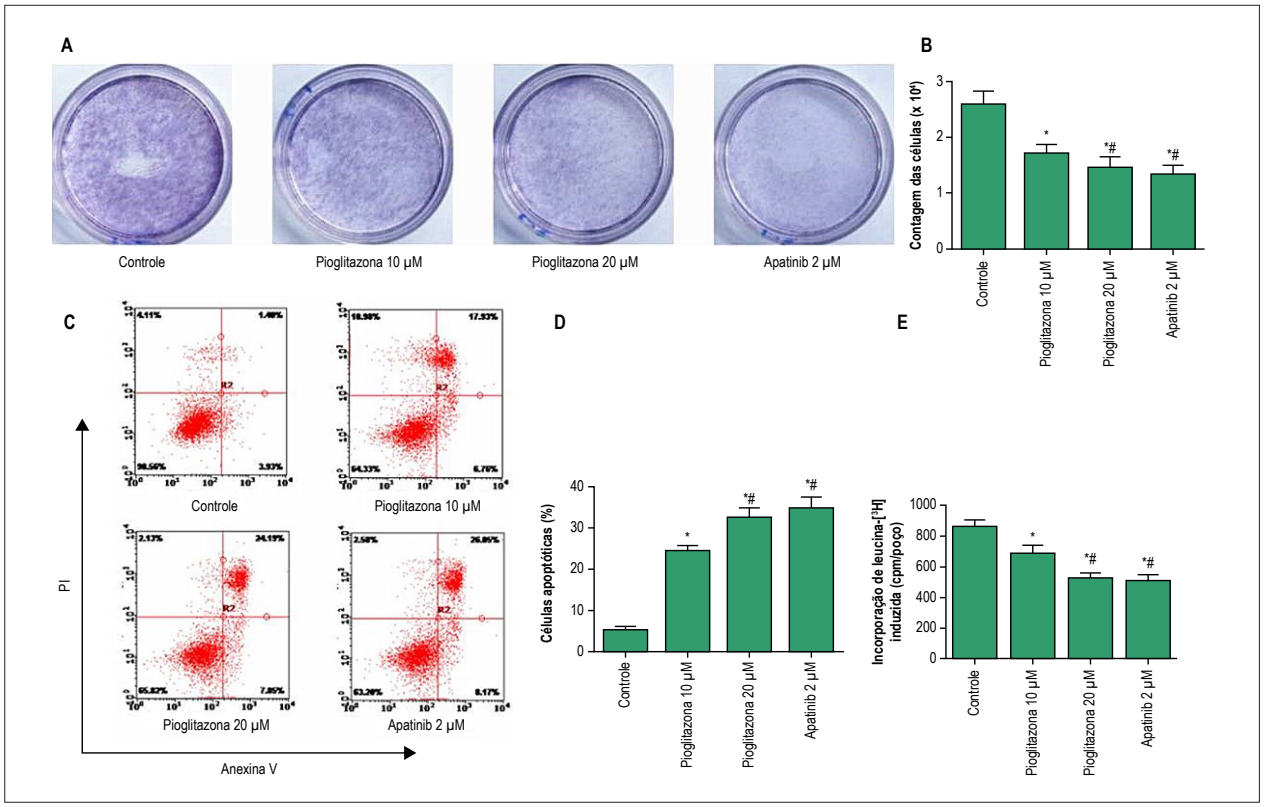


Figura 2 – *A pioglitazona e o apatinib induziram hipertrofia de cardiomiócitos de ratos neonatais (n = 12 em cada grupo). (A) Coloração com cristal violeta em resposta a várias concentrações de pioglitazona e apatinib. Ambos inibiram a viabilidade de cardiomiócitos de ratos neonatais. (B) A proliferação celular apatinib foi determinada usando contador celular automático. (C e D) A pioglitazona e o apatinib induziram apoptose de cardiomiócitos de ratos neonatais, detectado por citometria de fluxo com coloração com anexina V (AV) combinada com iodeto de propídio. A pioglitazona (10, 20 μM) e o apatinib (2 μM) aumentaram a apoptose de cardiomiócitos em comparação ao grupo c ontrole. (E) Incorporação de leucina-[³H] induzida por angiotensina II em reposta a diferentes concentrações de pioglitazona ou apatinib. Todos os dados são apresentados em média ± DP. *p < 0,01 em comparação ao grupo controle; # p < 0,01, em comparação à pioglitazona 10 μM, calculados por one-way ANOVA seguido do teste de Bonferroni para comparações pareadas.*

em cardiomiócitos de ratos neonatos sob indução de hipertrofia pela Ang II. Em comparação aos cardiomiócitos hipertróficos não tratados, a pioglitazona diminuiu significativamente a expressão de fosfo-VEGFR-2, fosfo-Akt, e fosfo-mTOR, o que pode contribuir para a hipertrofia dos cardiomiócitos. Além disso, o apatinib reduziu significativamente a expressão de VEGFR-2, fosfo-VEGFR-2, fosfo-Akt, e fosfo-mTOR (Figura 1C, Figura 3).

Discussão

No presente estudo, mostramos que a pioglitazona reduziu a viabilidade dos cardiomiócitos e a hipertrofia induzida por Ang II, aumentou a expressão de Bax e P53 fosforilada, e diminuiu a expressão de VEGFR-2, Akt, e mTOR fosforilados *in vitro*. Esses achados sugerem que a pioglitazona induz a apoptose e inibe a hipertrofia de cardiomiócitos por seus efeitos na via de sinalização de VEGFR-2.

A pioglitazona tem sido amplamente utilizada no controle glicêmico em pacientes com DM tipo 2. O estudo PROactive mostrou que a pioglitazona reduziu o principal desfecho secundário composto, o qual englobou morte por doença cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em comparação a placebo em 43% da população do estudo.[10] Esses achados indicam que a pioglitazona melhora a função vascular em pacientes diabéticos e em pacientes não diabéticos com resistência à insulina, e sugerem um possível efeito benéfico do tratamento com pioglitazona no prognóstico desses pacientes. Além disso, uma metanálise mostrou que a suplementação da terapia insulínica com pioglitazona em pacientes com DM tipo 2 e controle deficiente dos níveis glicêmicos contribuiria para a redução desses níveis bem como da dosagem de insulina, sem aumentar os riscos de infarto do miocárdio, IC, morte por doença cardíaca e morte por todas as causas, porém, com aumento nos níveis de colesterol total e nos riscos de ocorrência de hipoglicemia e edema.[20]

Com base nas evidências disponíveis, o tratamento com pioglitazona parece ser vantajoso em pacientes com IC. Contudo, também foi relatado que a pioglitazona aumenta o risco de hospitalização por IC por uma período maior que 30 dias, apesar de a probabilidade de se prescrever pioglitazona a pacientes com alto risco de IC ser menor.[21] Além disso, estudos clínicos indicaram que o tratamento com baixas doses de pioglitazona não reduz a taxa de reestenose intra-*stent*, volume neointimal ou volume do ateroma em pacientes com DM que foram submetidos à intervenção coronária com *stents* liberadores de droga.[22] Além das diferentes metodologias aplicadas nesses estudos, as razões para os resultados

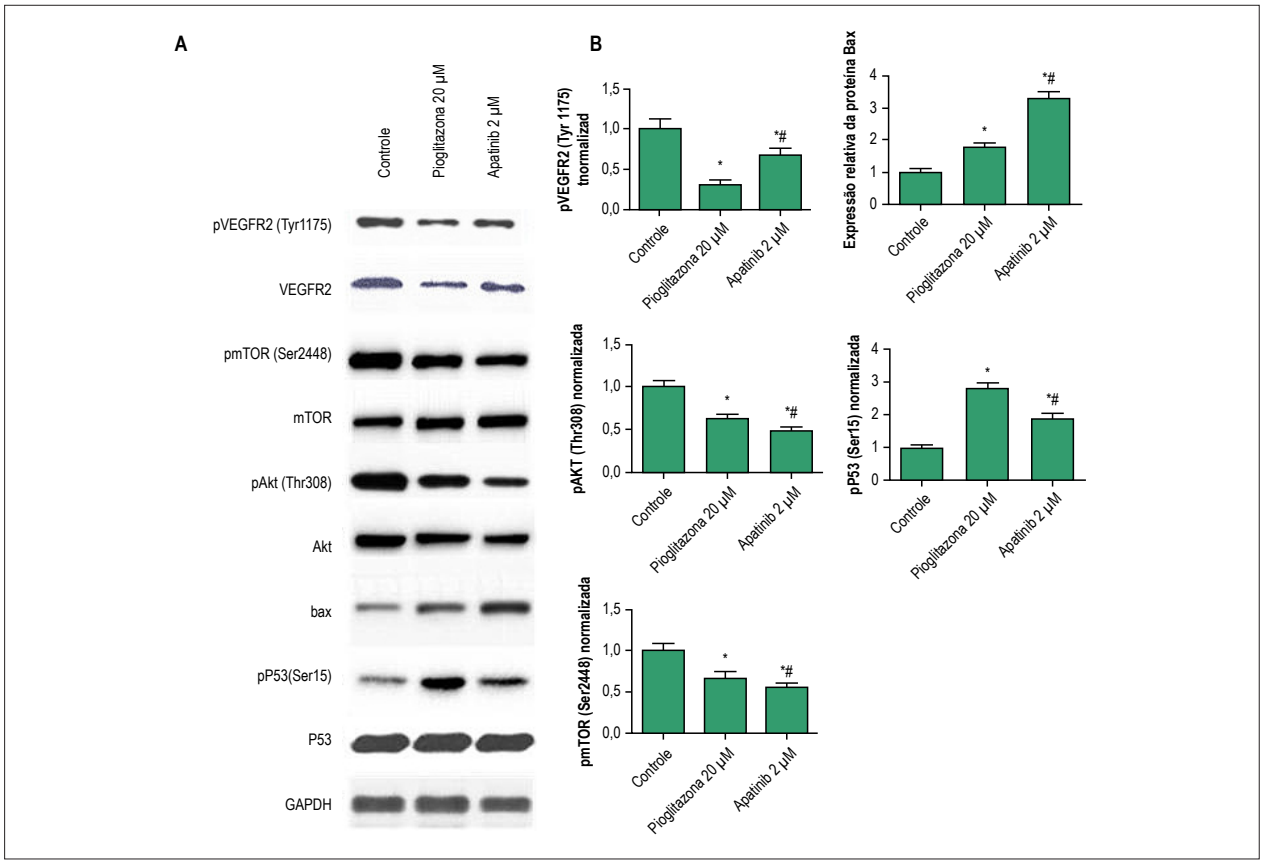


Figura 3 – *A pioglitazona e o apatinib regulam a sinalização de VEGFR-2 em cardiomiócitos de ratos neonatais após hipertrofia induzida por Angiotensina II (n = 12 em cada grupo). (A e B) Western blot dos níveis de fosfo-VEGFR-2, VEGFR-2, fosfo-mTOR, mTOR, fosfo-Akt, Akt, Bax, fosfo-P53 e P53 em cardiomiócitos de ratos neonatais sob estímulo hipertrófico e tratados com pioglitazona (20 µM) ou apatinib (2 µM) por 24 horas, e (A) intensidade das bandas normalizadas para GAPDH. Todos os dados são apresentados em médias ± DP. *p < 0,01 em comparação ao grupo controle; # p < 0,01, em comparação à pioglitazona 20 µM, calculados por one-way ANOVA seguido do teste de Bonferroni para comparações pareadas.*

controversos sobre o efeito da pioglitazona na IC ainda não claras. Por isso, a investigação de alvos cardiovasculares da pioglitazona é uma abordagem promissora para esclarecer o efeito da droga sobre desfechos cardiovasculares.

Os efeitos da pioglitazona sobre o sistema cardiovascular foram previamente publicados. Em ratos, a pioglitazona atenuou a hipertrofia ventricular direita induzida por monocrotalina e fibrose, e diminuiu o tamanho dos cardiomiócitos.[23] A pioglitazona (2,5 mg/Kg) melhorou a disfunção cardíaca sistólica e diastólica em um modelo de hipertensão induzida por Ang II em ratos.[24] Além disso, a pioglitazona preveniu a hipertrofia de cardiomiócitos induzida por Ang II inibindo-se as vias de sinalização de AKT/GSK3β e MAPK. No entanto, a pioglitazona (40 mg/Kg) induziu a hipertrofia cardíaca com aumento do volume plasmático, sem afetar seus efeitos cardíacos metabólicos e sobre a sensibilidade insulínica em todo o corpo.[25] Esses achados contrastantes podem ser causados por diferenças nas doses de pioglitazona utilizadas, uma vez que o tratamento com essa droga em doses supraterapêuticas induz cardiotoxicidade.[26,27] Análise proteômica dos perfis de ligação *off-target* para a pioglitazona sugeriu fontes potenciais de eficácia e de cardiotoxicidade – distúrbios na função mitocondrial e nos canais de íons cardíacos, e ruptura na sinalização simpática cardíaca.[28] No presente estudo, a pioglitazona induziu a apoptose e inibiu a hipertrofia dos cardiomiócitos, o que indica, a nosso ver, que o tratamento com pioglitazona não é vantajoso em pacientes com IC. Foi relatado um número aumentado de células apoptóticas no coração de ratos espontaneamente hipertensos, sugerindo que a apoptose pode ser um mecanismo envolvido na redução da massa cardíaca, que acompanha a transição de um estado de compensação estável para IC nesse modelo.[29] Ainda, a apoptose de cardiomiócitos é um fator determinante ainda mais crítico na transição de uma hipertrofia cardíaca compensatória à IC.[30] Contudo, estudos sobre os possíveis mecanismos da pioglitazona sobre fatores de risco cardiovasculares foram conduzidos, até o momento, em condições *in vitro* e, por isso, estudos coortes prospectivos são necessários para confirmar tais efeitos.

Neste estudo, abordagens de rastreamento reverso (*docking* e mapeamento farmacofórico) foram utilizadas para identificar potenciais proteínas alvo da pioglitazona, relacionadas com doença cardiovascular. A pioglitazona pode estar relacionada com a regulação da angiogênese, formação de neoíntima, e aterosclerose associadas com vias que envolvem o VEGFR-2.[31-33] O VEGFR-2 é um receptor de tirosina quinase que se dimeriza ao se ligar ao composto ligante e é ativado por trans-fosforilação.[33] A ativação do VEGFR-2 estimula sinalização *downstream*, incluindo a ativação de vias de c-Raf/MEK/ERK e PI3K/Akt, levando ao aumento de proliferação, migração e sobrevida das células.[34,35] Em nosso estudo, identificamos

que a pioglitazona atuou diretamente no VEGFR-2 e inibiu a expressão de fosfo-VEGFR-2, indicando que a pioglitazona induz a apoptose e inibe a hipertrofia de cardiomiócitos[35,36] de ratos neonatais por meio da inibição da sinalização do VEGFR-2. A via de sinalização *downstream* do PI3/Akt também tem participação na sobrevida e hipertrofia dessas células, por inibição de vias dependentes de P53 e ativação de vias dependentes de m-TOR, respectivamente.[37] Neste estudo, a pioglitazona e o inibidor de VEGFR-2 apatinib aumentaram a expressão de fosfo-P53 e Bax nos cardiomiócitos e diminuíram a expressão de cardiomiócitos hipertróficos, indicando a ligação entre a pioglitazona e a via de sinalização do VEGFR-2.

Conclusão

Os achados aqui apresentados indicam que a pioglitazona induz a apoptose e inibe a hipertrofia de cardiomiócitos, em parte por ativação da via de sinalização do VEGFR-2. Esses achados contribuem para o entendimento dos riscos cardiovasculares da pioglitazona.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Zhong W, Chen L; Obtenção de dados: Zhong W, Jin W, Wu Y, Luo S, Liang M; Análise e interpretação dos dados e análise estatística: Zhong W, Jin W, Xu S, Wu Y, Luo S, Liang M; Obtenção de financiamento: Zhong W; Redação do manuscrito: Zhong W, Jin W, Liang M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Zhong W, Xu S, Liang M.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Natural Science Foundation of Fujian Province Project (No. 2010J01371).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Pós-Doutorado de Wenliang Zhong pela Union Hospital of Fujian Medical University.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal do First Hospital of Nanping City sob o número de protocolo NP01371.

Referências

1. Dassanayaka S, Jones SP. Recent developments in heart failure. Circ Res. 2015;117(7):e58-63.
2. Braunwald E. Research advances in heart failure: a compendium. Circ Res. 2013;113(6):633-45.
3. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus-mechanisms, management, and clinical considerations. Circulation. 2016;133(24):2459-502.
4. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. BMJ. 2007;335(7618):497.
5. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet. 2007;370(9593):1129-36.
6. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. Diabetes Care. 2007;30(8):2148-53.
7. Varas-Lorenzo C, Margulis AV, Pladevall M, Riera-Guardia N, Calingaert B, Hazell L, et al. The risk of heart failure associated with the use of noninsulin blood glucose-lowering drugs: systematic review and meta-analysis of published observational studies. BMC Cardiovasc Disord. 2014 Sep 26;14:129.
8. Biswas A, Rabbani SI, Devi K. Influence of pioglitazone on experimental heart failure and hyperlipidemia in rats. Indian J Pharmacol. 2012;44(3):333-9.
9. Chinnam P, Mohsin M, Shafee LM. Evaluation of acute toxicity of pioglitazone in mice. Toxicol Int. 2012;19(3):250-4.
10. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9493):1279-89.
11. Wei WY, Ma ZG, Xu SC, Zhang N, Tang QZ. Pioglitazone protected against cardiac hypertrophy via inhibiting AKT/GSK3β and MAPK signaling pathways. PPAR Res. 2016;2016:9174190.
12. Zhou Y, Bourcy K, Kang YJ. Copper-induced regression of cardiomyocyte hypertrophy is associated with enhanced vascular endothelial growth factor receptor-1 signalling pathway. Cardiovasc Res. 2009;84(1):54-63.
13. Zhao T, Zhao W, Meng W, Liu C, Chen Y, Gerling IC, et al. VEGF-C/VEGFR-3 pathway promotes myocyte hypertrophy and survival in the infarcted myocardium. Am J Transl Res. 2015;7(4):697-709.
14. Birukova AA, Lee S, Starosta V, Wu T, Ho T, Kim J, et al. A role for VEGFR2 activation in endothelial responses caused by barrier disruptive OxPAPC concentrations. PLoS One. 2012;7(1):e30957.
15. Schwabl P, Payer BA, Grahovac J, Klein S, Horvatits T, Mitterhauser M, et al. Pioglitazone decreases portosystemic shunting by modulating inflammation and angiogenesis in cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertensive rats. J Hepatol. 2014;60(6):1135-42.
16. Wang WJ, Huang Q, Zou J, Li LL, Yang SY. TS-Chemscore, a target-specific scoring function, significantly improves the performance of scoring in virtual screening. Chem Biol Drug Des. 2015;86(1):1-8.
17. Fang X, Mei W, Barbazuk WB, Rivkees SA, Wendler CC. Caffeine exposure alters cardiac gene expression in embryonic cardiomyocytes. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2014;307(12):R1471-87.
18. Yu L, She T, Li M, Shi C, Han L, Cheng M. Tetramethylpyrazine inhibits angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy and tumor necrosis factor-α secretion through an NF-κB-dependent mechanism. Int J Mol Med. 2013;32(3):717-22.

19. Feoktistova M, Geserick P, Leverkus M. Crystal violet assay for determining viability of cultured cells. Cold Spring Harb Protoc. 2016;2016(4):pdb.prot087379.

20. Tan A, Cao Y, Xia N, Mo Z, Gao F. The addition of pioglitazone in type 2 diabetics poorly controlled on insulin therapy: a meta-analysis. Eur J Intern Med. 2010;21(5):398-403.

21. Suh S, Seo GH, Jung CH, Kim MK, Jin SM, Hwang YC, et al. Increased risk of hospitalization for heart failure with newly prescribed dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pioglitazone using the korean health insurance claims database. Diabetes Metab J. 2015;39(3):247-52.

22. Lee HW, Lee HC, Kim BW, Yang MJ, Park JS, Oh JH, et al. Effects of low dose pioglitazone on restenosis and coronary atherosclerosis in diabetic patients undergoing drug eluting stent implantation. Yonsei Med J. 2013;54(6):1313-20.

23. Behringer A, Trappiel M, Berghausen EM, Ten Freyhaus H, Wellnhofer E, Odenthal M, et al. Pioglitazone alleviates cardiac and vascular remodelling and improves survival in monocrotaline induced pulmonary arterial hypertension. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2016;389(4):369-79.

24. Sakamoto A, Hongo M, Furuta K, Saito K, Nagai R, Ishizaka N. Pioglitazone ameliorates systolic and diastolic cardiac dysfunction in rat model of angiotensin II-induced hypertension. Int J Cardiol. 2013;167(2):409-15.

25. Chang CS, Tsai PJ, Sung JM, Chen JY, Ho LC, Pandya K, et al. Diuretics prevent thiazolidinedione-induced cardiac hypertrophy without compromising insulin-sensitizing effects in mice. Am J Pathol. 2014;184(2):442-53.

26. Elshama SS, El-Kenawy Ael-M, Osman HE. Toxicological evaluation of subchronic use of pioglitazone in mice. Iran J Basic Med Sci. 2016;19(7):712-9.

27. Chinnam P, Mohsin M, Shafee LM. Evaluation of acute toxicity of pioglitazone in mice. Toxicol Int. 2012;19(3):250-4.

28. Hoffmann BR, El-Mansy MF, Sem DS, Greene AS. Chemical proteomics-based analysis of off-target binding profiles for rosiglitazone and pioglitazone: clues for assessing potential for cardiotoxicity. J Med Chem. 2012;55(19):8260-71.

29. Li Z, Bing OH, Long X, Robinson KG, Lakatta EG. Increased cardiomyocyte apoptosis during the transition to heart failure in the spontaneously hypertensive rat. Am J Physiol. 1997;272(5 Pt 2):H2313-9.

30. Hirota H, Chen J, Betz UA, Rajewsky K, Gu Y, Ross J Jr, et al. Loss of a gp130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress. Cell. 1999;97(2):189-98.

31. Petrovan RJ, Kaplan CD, Reisfeld RA, Curtiss LK. DNA vaccination against VEGF receptor 2 reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27(5):1095-100.

32. Bhardwaj S, Roy H, Babu M, Shibuya M, Yla-Herttuala S. Adventitial gene transfer of VEGFR-2 specific VEGF-E chimera induces MCP-1 expression in vascular smooth muscle cells and enhances neointimal formation. Atherosclerosis. 2011;219(1):84-91.

33. Lohela M, Bry M, Tammela T, Alitalo K. VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis. Curr Opin Cell Biol. 2009;21(2):154-65.

34. Sarabipour S, Ballmer-Hofer K, Hristova K. VEGFR-2 conformational switch in response to ligand binding. Elife. 2016 Apr 7;5:e13876.

35. Masuda T, Muto S, Fujisawa G, Iwazu Y, Kimura M, Kobayashi T, et al. Heart angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy suppresses coronary angiogenesis and progresses diabetic cardiomyopathy. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012;302(9):H1871-83.

36. Zheng L, Han P, Liu J, Li R, Yin W, Wang T, et al. Role of copper in regression of cardiac hypertrophy. Pharmacol Ther. 2015 Apr 18;148:66-84.

37. Song HK, Kim J, Lee JS, Nho KJ, Jeong HC, Kim J, et al. Pik3ip1 modulates cardiac hypertrophy by inhibiting PI3K pathway. PLoS One. 2015;10(3):e0122251.

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

VEGFR-2: Uma das Vias de Sinalização da Pioglitazona no Coração

VEGFR-2: One of Pioglitazone's Signaling Pathways in the Heart

Marcos Ferreira Minicucci e Leonardo Antonio Mamede Zornoff

Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquista Filho-UNESP, Botucatu, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Pioglitazona Induz Apoptose e Inibe Hipertrofia de Cardiomiócitos pela Via de Sinalização do VEGFR-2

A pioglitazona é atualmente o único antidiabético oral que melhora a sensibilidade à insulina disponível no mercado. Ela age pela ativação do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma (PPAR) gama, receptor nuclear que altera a transcrição de genes envolvidos no metabolismo da glicose e de lipídeos, bem como no balanço energético.[1,2] Desse modo, promove melhora na sensibilidade à insulina, redução da produção hepática de glicose e aumento da captação da glicose nos tecidos periféricos.[1,2]

Entre os efeitos benéficos da pioglitazona, destaca-se o baixo risco de hipoglicemia e a melhora de fatores de risco cardiovasculares, como perfil lipídico e função endotelial.[1,2] Os efeitos colaterais mais importantes incluem o ganho de peso, principalmente pelo risco de edema ou insuficiência cardíaca, o risco aumentado de fraturas e sua associação com câncer de próstata, que está sendo refutada em estudos recentes.[2] A pioglitazona é relativamente potente em reduzir a hemoglobina glicada A1C, no entanto, estudos não mostraram benefício do controle mais intenso quando comparado com controle menos intenso da glicemia na mortalidade cardiovascular.[3] Este fato é importante pois as doenças cardiovasculares continuam sendo as causas mais comuns de morbidade e mortalidade em pacientes com diabetes.[3]

É também interessante observarmos que estudos recentes com inibidores do transportador sódio-glicose-2 (SGLT-2) e com análogos do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) mostraram benefícios desses medicamentos na prevenção secundária de eventos cardiovasculares.[4-7] Por isso, elas são as drogas indicadas para serem associadas à metformina pela Associação Americana de Diabetes, em pacientes com doença cardiovascular comprovada.[8] No entanto, poucos estudos foram realizados em pacientes com diabetes diagnosticado há pouco tempo e com baixa prevalência de doenças cardiovasculares.

Nesse contexto, o estudo TOSCA.IT comparou os efeitos cardiovasculares da adição de pioglitazona ou sulfonilureia à metformina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.[9] O estudo mostrou que na ausência de doença cardiovascular clinicamente evidente, ambos os tratamentos são alternativas possíveis. Apesar disso, considerando os efeitos metabólicos mais prolongados, o menor risco de hipoglicemia e o benefício na redução de eventos cardiovasculares ateroscleróticos em aproximadamente 30%, a combinação metformina e pioglitazona pode ser considerada o tratamento preferencial.[9] Esse resultado está em concordância aos benefícios cardiovasculares da pioglitazona já evidenciados nos estudos PROactive e PERISCOPE.[10,11]

Em relação aos potenciais mecanismos fisiopatológicos dos benefícios cardiovasculares da pioglitazona, aceita-se que, além de seu efeito metabólico de reduzir a resistência à insulina, essa tiazolidinediona pode ter efeito direto no coração. Assim, estudos experimentais já observaram efeitos da pioglitazona na fibrose, apoptose e hipertrofia miocárdica.[12-14] Nessa edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Zhong et al.,[15] investigaram se os efeitos da pioglitazona sobre a apoptose e a hipertrofia de cardiomiócitos ocorrem pela regulação da via de sinalização do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR)-2. O VEGFR-2 é um receptor de tirosina quinase que estimula vias de sinalização intracelulares responsáveis por proliferação, migração e ciclo celular. Inicialmente, os autores, pela técnica de mapeamento farmacológico reverso, identificaram o VEGFR-2 como o alvo potencial mais bem ranqueado para pioglitazona. Posteriormente, os autores isolaram cardiomiócitos de ratos Sprague-Dawley e avaliaram os efeitos da pioglitazona e do inibidor seletivo do VEGFR-2, apatinib, em duas variáveis: a taxa de apoptose, avaliada por citometria de fluxo, e a hipertrofia, avaliada por incorporação de leucina-[^{3}H]. É interessante observar que nesse estudo houve redução da viabilidade de cardiomiócitos, mas acompanhado por redução da hipertrofia cardíaca induzidas por angiotensina II *in vitro*. Além disso, tanto a pioglitazona, quanto o apatinib, aumentaram a expressão de Bax e p53 fosforilada, e reduziram a expressão de VEGFR-2, Akt e mTOR nos cardiomiócitos. Os estudos na literatura são controversos em relação aos efeitos da pioglitazona tanto na hipertrofia quanto na apoptose de cardiomiócitos.[12-14] Esses efeitos controversos podem ser devido a diferentes doses e modelos utilizados. Apesar disso, no estudo em questão, os autores sugerem que a pioglitazona não seria vantajosa para pacientes com insuficiência cardíaca, pois a mesma atenuou a hipertrofia, mas induziu apoptose dos cardiomiócitos.

Apesar dos efeitos diretos da pioglitazona no coração ainda estarem em fase de investigação, Zhong et al.,[15] adicionam importante contribuição, pois sugerem que um dos mecanismos de ação da pioglitazona é via VEGFR-2. Além disso, se considerarmos que evidências clínicas mostram benefícios nos desfechos cardiovasculares com o uso desse antidiabético, estudos adicionais devem ser realizados para definir melhor o papel da pioglitazona nas doenças cardiovasculares, em pacientes com diabetes.

Palavras-chave

Proliferadores de Peroxissomos/efeitos adversos; Glucose/metabolism; Lipídeos/metabolism; Pioglitazona; Diabetes Mellitus/tratamento farmacológico.

Correspondência: Marcos Ferreira Minicucci •
Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu - Rubião Júnior s/n. CEP 18618-970, Botucatu, SP - Brasil
E-mail: minicucci@fmb.unesp.br

DOI: 10.5935/abc.20180147

Referências

1. de Pablos-Velasco P. Pioglitazone: beyond glucose control. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010;8(8):1057-67.
2. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2018 executive summary. Endocr Pract. 2018;24(1):91-120.
3. Vaccaro O, Masulli M, Riccardi G. Glucose lowering strategies and cardiovascular disease in type 2 diabetes – teachings from the TOSCA.IT study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2018;28(7):722-6.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28.
5. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al; LEADER trial investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-22.
6. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. SUSTAIN-6 investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375(19):1834-44.
7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57.
8. American Diabetes Association. 8 Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S73-85.
9. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, Bonora E, Del Prato S, Maggioni AP, et al; Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group; Italian Diabetes Society. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomized multicentre trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(11):887-97. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(11):e7.
10. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomized controlled trial. Lancet. 2005;366(9493):1279-89.
11. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al; PERISCOPE investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. JAMA. 2008;299(13):1561-73.
12. Khodeer DM, Zaitone SA, Farag NE, Moustafa YM. Cardioprotective effect of pioglitazone in diabetic and non-diabetic rats subjected to acute myocardial infarction involves suppression of AGE-RAGE axis and inhibition of apoptosis. Can J Physiol Pharmacol. 2016;94(5):463-76.
13. Chang CS, Tsai PJ, Sung JM, Chen JY, Ho LC, Pandya K, et al. Diuretics prevent thiazolidinedione-induced cardiac hypertrophy without compromising insulin-sensitizing effects in mice. Am J Pathol. 2014;184(2):442-53.
14. Wei WY, Zhang N, Li LL, Ma ZG, Xu M, Yuan YP, et al. Pioglitazone alleviates cardiac fibrosis and inhibits endothelial to mesenchymal transition induced by pressure overload. Cell Physiol Biochem. 2018;45(1):26-36.
15. Zhong W, Jin W, Xu S, Wu Y, Luo S, Liang M, et al. Pioglitazone induces cardiomyocyte apoptosis and inhibits cardiomyocyte hypertrophy via VEGFR-2 signaling pathway. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):162-169.

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

Exercício Físico e Regulação de Cálcio Intracelular em Cardiomiócitos de Ratos Hipertensos

Physical Exercise and Regulation of Intracellular Calcium in Cardiomyocytes of Hypertensive Rats

Joel Alves Rodrigues,[1] Thales Nicolau Prímola-Gomes,[1] Leôncio Lopes Soares,[1] Tiago Ferreira Leal,[1] Clara Nóbrega,[2] Danillo Laviola Pedrosa,[1] Leonardo Mateus Teixeira Rezende,[1] Edilamar Menezes de Oliveira,[2] Antonio Jose Natali[1]

Universidade Federal de Viçosa (UFV),[1] Viçosa, MG - Brasil

Universidade de São Paulo (USP),[2] São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A regulação intracelular de cálcio (Ca^{2+}) em cardiomiócitos é alterada pela hipertensão, e o exercício físico aeróbico traz benefícios para hipertensos.

Objetivo: Verificar os efeitos do treinamento físico aeróbico sobre a contratilidade e a concentração intracelular de Ca^{2+} transitória em miócitos e a expressão do microRNA 214 no ventrículo esquerdo (VE) de ratos espontaneamente hipertensos (SHR).

Métodos: SHR e ratos Wistar normotensos com 16 semanas de idade foram divididos em 4 grupos de 13 animais cada: hipertenso sedentário (HS); hipertenso treinado (HT); normotenso sedentário (NS); normotenso treinado (NT). Os animais dos grupos HT e NT foram submetidos a um programa de treinamento progressivo de corrida em esteira, 5 dias/semana, 1 hora/dia, em intensidade de 60-70% da velocidade máxima de corrida, durante 8 semanas. Adotou-se $p \leq 0,05$ como nível de significância em todas as comparações.

Resultados: O treinamento físico reduziu a pressão arterial sistólica nos animais hipertensos. Nos animais normotensos, o treinamento físico reduziu o tempo para 50% de relaxamento celular e o tempo para o pico de contração celular, mas aumentou o tempo para 50% de decaimento da concentração intracelular de Ca^{2+} transitória. Nos animais SHR, o treinamento físico aumentou a amplitude e reduziu o tempo para 50% de decaimento da concentração intracelular de Ca^{2+} transitória, sem alterar a contratilidade celular. O treinamento físico aumentou a expressão do miR-214 apenas nos animais hipertensos.

Conclusão: O treinamento aeróbico utilizado aumenta a disponibilidade e acelera o sequestro de Ca^{2+} intracelular em miócitos do VE de ratos hipertensos, apesar do aumento da expressão de miR-214 e da manutenção da contratilidade celular. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):172-179)

Palavras-chave: Hipertensão; Exercício; Ratos; Sinalização do Cálcio; Proteínas Sensoras de Cálcio Intracelular.

Abstract

Background: *Regulation of intracellular calcium (Ca^{2+}) in cardiomyocytes is altered by hypertension; and aerobic exercise brings benefits to hypertensive individuals.*

Objective: *To verify the effects of aerobic exercise training on contractility and intracellular calcium (Ca^{2+}) transients of cardiomyocytes and on the expression of microRNA 214 (miR-214) in the left ventricle of spontaneously hypertensive rats (SHR).*

Methods: *SHR and normotensive Wistar rats of 16 weeks were divided into 4 groups –sedentary hypertensive (SH); trained hypertensive (TH); sedentary normotensive (SN); and trained normotensive (TN). Animals of the TH and TN groups were subjected to treadmill running program, 5 days/week, 1 hour/day at 60-70% of maximum running velocity for 8 weeks. We adopted a $p \leq 0.05$ as significance level for all comparisons.*

Results: *Exercise training reduced systolic arterial pressure in hypertensive rats. In normotensive rats, exercise training reduced the time to 50% cell relaxation and the time to peak contraction and increased the time to 50% decay of the intracellular Ca^{2+} transients. In SHR, exercise increased the amplitude and reduced the time to 50% decay of Ca^{2+} transients. Exercise training increased the expression of miR-214 in hypertensive rats only.*

Conclusion: *The aerobic training applied in this study increased the availability of intracellular Ca^{2+} and accelerated the sequestration of these ions in left ventricular myocytes of hypertensive rats, despite increased expression of miR-214 and maintenance of cell contractility. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):172-179)*

Keywords: *Hypertension; Exercise; Rats; Calcium Signaling; Intracellular Calcium; Sensing Proteins.*

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

Correspondência: Joel Alves Rodrigues •
Rua Ana koester, 65 AP 302. CEP 36570-000, Centro, Viçosa, MG – Brasil
E-mail: joel.a.rodrigues1@gmail.com, joel.rodrigues@ufv.br
Artigo recebido em 27/09/2017, revisado em 15/03/2018, aceito em 11/04/2018

DOI: 10.5935/abc.20180113

Introdução

A hipertensão arterial sustentada leva ao remodelamento progressivo do miocárdio. Enquanto a função cardíaca é aumentada em resposta ao processo hipertrófico ativo dos miócitos do ventrículo esquerdo (VE) durante a fase compensada, o remodelamento do VE é caracterizado pela combinação de hipertrofia de cardiomiócitos e proliferação de outros tecidos. Por exemplo, há aumento da deposição de colágeno, o que resulta em fibrosamento do tecido ventricular e, consequentemente, enrijecimento do miocárdio.[1,2] Este quadro tem sido observado no início da fase compensatória da hipertensão (ex. 3 – 4 meses), mas a função cardíaca é preservada.[1] Aumento de marcadores pró-inflamatórios (ex. IL-6; TNFα) tem sido observado no VE de ratos espontaneamente hipertensos (SHR, do inglês *spontaneously hypertensive rats*) com apenas 5 a 6 meses de idade.[3,4]

Os benefícios do treinamento físico aeróbico para hipertensos estão bem estabelecidos na literatura.[5,6] No modelo animal para esta doença – SHR na fase compensada (~ 6 meses de idade) – este tipo de treinamento físico tem se mostrado eficaz em atenuar a disfunção sistólica e restaurar a elasticidade ventricular em SHR fêmeas.[7] No miocárdio de SHR, o treinamento aeróbico reduziu apoptose,[4,8] aumentou a função contrátil de cardiomiócitos isolados do VE e normalizou a expressão de proteínas reguladoras do ciclo intracelular de cálcio, dentre elas a cálcio ATPase do retículo sarcoplasmático (SERCA2a) e a fosfolambam.[9-11]

Na hipertrofia cardíaca fisiologia ou patológica, os microRNAs (miRNAs) sofrem alterações na sua expressão relacionada ao remodelamento cardíaco.[12] O microRNA 214 (miR-214) está envolvido no processo de contração muscular do tecido cardíaco e sequestro de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático, pois regula negativamente a expressão da SERCA-2a.[13] Em relação ao exercício físico, melhoras na função contrátil de cardiomiócitos, com aumento da proteína SERCA-2a e redução da expressão de miR-214, foi observada em ratos normotensos e infartados em resposta ao treinamento resistido.[13,14] Entretanto, pouco se sabe sobre a expressão do miR-214 em animais SHR submetidos ao treinamento físico aeróbico. Assim, o objetivo deste estudo é verificar os efeitos do treinamento aeróbico sobre a contratilidade de cardiomiócitos e a expressão de miR-214 no VE de ratos hipertensos.

Métodos

Animais experimentais

SHR e normotensos (Wistar), com 16 semanas de idade, obtidos no Biotério Central do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Viçosa, foram divididos em grupos de 13 animais cada: NS (normotenso sedentário); NT (normotenso treinado); HS (hipertenso sedentário); e HT (hipertenso treinado). O tamanho da amostra foi definido por conveniência, sendo que em cada grupo, 8 animais foram utilizados para isolamento de cardiomiócitos e 5 para análise de expressão gênica. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os Princípios Éticos elaborados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e foram aprovados pela Comissão de Ética para Uso de Animais (CEUA-UFV; processo n° 29/2014). Os animais foram alojados em gaiolas coletivas (4 animais por gaiola), receberam água e ração comercial *ad libitum* sendo mantidos em ambiente com temperatura média de 22°C e regime de luminosidade de doze horas de escuridão e doze horas de claridade.

Protocolo de treinamento físico e teste de esforço em esteira rolante

Antes do início do treinamento, os animais foram adaptados à esteira rolante durante 5 dias, 10 min/dia, 0º de inclinação, na velocidade de 5 m/min. Após 48 horas, todos os animais foram submetidos a um teste progressivo em esteira rolante para determinar a velocidade máxima de corrida (VMC), começando a 5 m/mim, 0° de inclinação, com incrementos de 3 m/min a cada 3 minutos até a fadiga de cada animal. A fadiga foi definida e o teste interrompido quando os animais não mantiveram a corrida de acordo com a velocidade da esteira.

Os animais dos grupos NT e HT foram submetidos a um programa de treinamento físico por oito semanas, 5 dias/semana (segunda a sexta-feira). Eles iniciaram correndo em esteira, em intensidade de 5 a 6 m/min, 0º de inclinação e duração de 10 minutos no primeiro dia. Nesta primeira semana, a duração foi aumentada em 5 minutos por dia e a intensidade foi mantida. Na segunda semana, a duração continuou sendo aumentada em 5 minutos/dia e a intensidade em 2% da VMC por dia, de maneira que a partir do primeiro dia da 3ª até o final da 8ª semana, os animais correram a uma intensidade de 60% da VMC (~ 18 a 22 m/min), durante 60 minutos por dia.

Os testes na esteira rolante para determinação da VMC foram realizados em cada animal dos grupos experimentais antes do treinamento, e no final da 4ª semana nos animais dos grupos treinados (NT e HT) para avaliação do tempo total de exercício até a fadiga (TTF) e redefinição da intensidade de treinamento. Quarenta e oito horas após a última sessão de treino, os testes foram repetidos em todos os animais dos grupos experimentais para avaliação dos efeitos do treinamento físico sobre a capacidade de corrida.

Durante o período experimental, os animais dos grupos sedentários NS e HS foram manuseados e colocados na esteira rolante 3 dias/semana (segundas, quartas e sextas-feiras), 10 min/dia, 0° de inclinação à intensidade de 5 m/min para expô-los a condições experimentais similares àquelas dos grupos treinados.

A pressão arterial sistólica (PAS) foi aferida no início e ao final do período experimental, isto é, 48 horas após a última sessão de exercício. As medidas foram realizadas pela manhã, sem anestesia, por meio de pletismografia de cauda (LE 5001, Panlab, Harvard Apparatus, Espanha), sendo realizadas três medidas para adoção do valor intermediário.

Isolamento do cardiomiócito

Quarenta e oito horas após a última sessão de exercício, miócitos do VE foram isolados conforme descrito por Locatelli et al.[15] Resumidamente, os animais foram pesados e sacrificados por deslocamento cervical, sendo o coração removido e pesado. Em seguida, foi canulado via artéria aorta em um sistema Langendorff e perfundido com solução de isolamento

[composição (mM): 130 Na+; 5,4 K+; 1,4 Mg^{+}; 140 Cl-; 0,75 Ca^{2+}; 5,0 Hepes; 10 glicose; 20 taurina; e 10 creatina; pH = 7,3 em temperatura ambiente]. Em seguida, o coração foi perfundido com solução livre de cálcio contendo 0,1 mM de *ethylene glycol-bis (ß-aminoethyl ether)-N, N, N′, N′-tetraacetic acid (EGTA)*, por um período de 4-6 min. Na sequência, o coração foi perfundido com a solução de isolamento contendo 1,0 mg/mL de colagenase tipo 2 (*Worthington*, EUA) e 0,1 mg/mL de protease (Sigma-Aldrich, EUA) por 15 a 20 min. As soluções utilizadas foram oxigenadas (O2 100% - *White Martins*, Brasil) e mantidas em temperatura de 35°C. Após perfusões, os ventrículos foram separados dos átrios e pesados. Em seguida, o VE foi colocado em frasco contendo 5,0 mL da solução enzimática (colagenase + protease). O frasco foi agitado moderadamente durante 05 min, em banho-maria a 37°C, após o qual o tecido foi retirado do frasco e o restante foi centrifugado (3.000 rpm) por 30s. O sobrenadante foi removido e os cardiomiócitos foram suspendidos na solução de isolamento e armazenados em refrigerador (5°C) até serem utilizados.

Medida da contratilidade celular

As contrações dos miócitos isolados foram medidas por meio da técnica de alteração do comprimento dos cardiomiócitos usando-se o sistema de detecção de bordas (Ionoptix, Milton, MA-EUA) montado num microscópio invertido (Nikon Eclipse - TS100, Japão), conforme descrito previamente.[15] Resumidamente, os miócitos foram acomodados em uma câmara experimental com a base de vidro e banhados por solução tampão com a seguinte composição (em mM): 136,9 NaCl; 5,4 KCl; 0,37 NaH2PO4; 0,57 MgCl2; 5,0 Hepes = 5; 5,6 Glicose e 1,8 $CaCl^{2}$ (pH = 7,4 em temperatura ambiente). Os miócitos foram visualizados em um monitor através de uma câmera (Myocam, Ionoptix, frequência de 240 Hz) acoplada ao microscópio utilizando-se um programa de detecção de imagens (Ionwizard, Ionoptix). Os cardiomiócitos foram estimulados externamente na frequência de 1,0 Hz (20 Volts, duração de 5 min), em temperatura ambiente (~25°C), utilizando-se um par de eletrodos de platina e um estimulador elétrico de campo (Myopacer, Ionoptix). Os movimentos das bordas longitudinais dos miócitos foram capturados pelo sistema de detecção de bordas (Ionwizard, Ionoptix) e armazenados para análise posterior. Foram utilizados para as medidas de contração somente os cardiomiócitos que estavam em boas condições, com as bordas e as estriações sarcoméricas bem definidas, relaxados em repouso, sem apresentar contrações voluntárias. As contrações foram analisadas conforme descrito previamente.[15]

Medida da concentração intracelular de Ca^{2+} transitória

As medidas da concentração intracelular de Ca^{2+} transitória nos cardiomiócitos isolados foram realizadas por meio de sistema de fluorescência (Ionoptix, EUA) montado em um microscópio invertido (Nikon Eclipse – TS100, EUA) equipado com uma lente objetiva de imersão em óleo (S Fluor, 40x, Nikon, EUA), conforme descrito por Natali et al.[16] Em resumo, os miócitos foram incubados com uma sonda de Ca^{2+} (5 μM por 10 min) (Fura-2AM, ThermoFisher, Waltham, EUA). A razão entre a fluorescência emitida a 510 nm em resposta a excitações a 340 nm e a emitida em resposta a excitações a 380 nm foi usada como índice da concentração intracelular de Ca^{2+} transitória. Os miócitos foram estimulados eletricamente (Myopacer, Field Stimulator, Ionoptix, EUA) por um par de eletrodos de platina com um pulso supra-limiar de 0,2 ms (20V), na frequência de 1 Hz, em temperatura ambiente (~ 25°C). Os parâmetros da concentração intracelular de Ca^{2+} transitória foram analisados usando-se o software IonWizard (IonWizard, 6.3, IonOptix, Milton, EUA).

Análise de expressão gênica

Para as análises de expressão gênica, após eutanásia, fragmentos do VE foram coletados e armazenados em Freezer a -80°C. O RNA total do VE foi isolado em 1 mL de Trizol (Invitrogen) conforme indicação do fabricante e armazenado a -70°C. As amostras de RNA foram diluídas na proporção de 1:100 em água, e analisadas por espectrofotometria em 260 a 280 nm.

Para análise da expressão gênica do miRNA-214 foi utilizado o kit Taqman MicroRNA Assays (Applied Biosystems) seguindo as indicações do fabricante. A quantificação da expressão gênica foi feita em dois passos: primeiro, o DNA complementar específico (cDNA) foi obtido através da transcrição reversa da amostra de RNA total utilizando-se um *primer* específico para o miRNA analisado do tipo stem-loop e TaqMan® MicroRNA Reverse Transcription Kit; e segundo, por reação de Real Time-PCR, os produtos de PCR foram amplificados da amostra de cDNA obtida anteriormente, utilizando TaqMan® MicroRNA Assay e TaqMan® Universal PCR Master Mix II. Foi utilizado como controle o normalizador U6 snRNA. As análises foram feitas em equipamento ABI 7500 Real Time-PCR Systems (Applied Biosystems).

Análise estatística

As pressuposições da análise de variância (ANOVA) – homogeneidade de variâncias entre os grupos e de normalidade das observações, foram checadas e não foram detectadas violações que merecessem atenção. As variáveis se apresentam normais e contínuas. Foi utilizado os testes de Levene, Qui quadrado e Kolmogorov-Smirnov. As comparações entre os valores iniciais e finais de PAS e de TTF de cada grupo experimental foram feitas usando-se o teste t de Student pareado. Para as comparações entre os quatro grupos, usou-se ANOVA *two-way*, seguida do *post-hoc de* Tukey. Utilizou-se o programa SigmaPlot (Systat Software, Inc., San Jose, CA, EUA) e adotou-se como nível de significância 5%. Os resultados são apresentados como média ± desvio-padrão da média (DP).

Resultados

O programa de treinamento físico aplicado aumentou o TTF dos animais normotensos e hipertensos (Figura 1A). A figura 1B apresenta a velocidade de corrida desses animais durante os treinamentos.

Os animais hipertensos apresentaram menor peso corporal (PC), igualdade no peso de VE (PVE), maior PVE/PC e nos animais HT maior peso dos ventrículos (PV)/PC em relação aos normotensos (Tabela 1). O treinamento físico aplicado não afetou estes parâmetros.

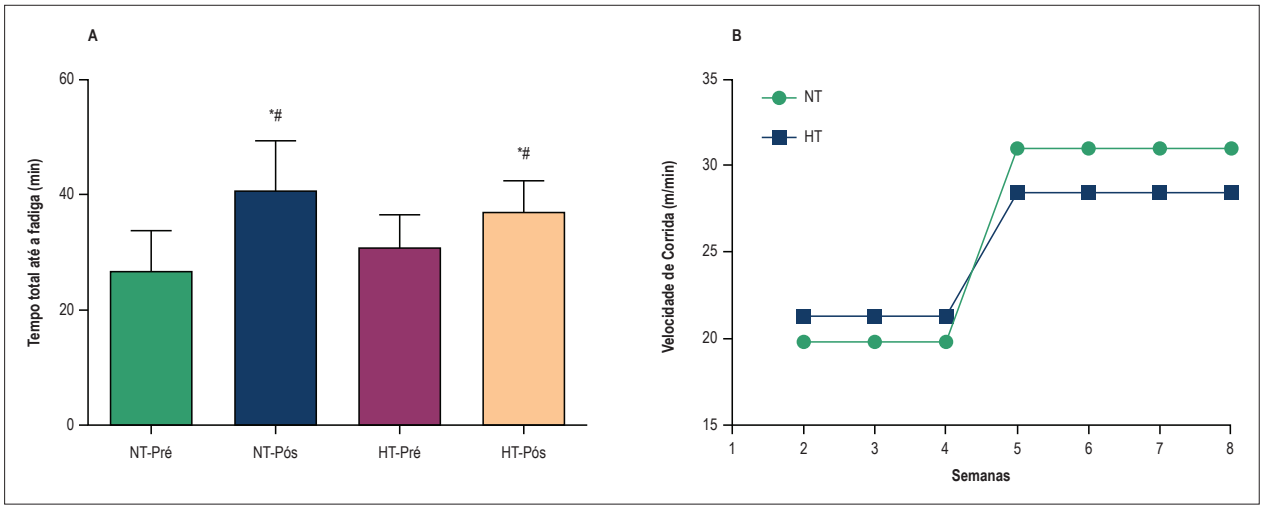


Figura 1 – *(A) Tempo total até a fadiga dos animais normotensos e hipertensos antes (pré) e após (pós) o treinamento. (B) Velocidade de corrida durante os treinamentos. NT, normotenso treinado. HT hipertenso treinado. Dados são media ± DP de 8 animais em cada grupo. *diferente NT-Pré; # diferente HT-Pré (p < 0.05).*

Tabela 1 – Peso corporal e dos ventrículos nos grupos experimentais

	NS (n = 8)	NT (n = 8)	HS (n = 8)	HT (n = 8)	Valor de p
PC (g)	411,30 ± 21,51	447,10 ± 43,94	350,60 ± 21,97*&	338,90 ± 30,67*&	0,001
PV (g)	1,62 ± 0,20	1,49 ± 0,25	1,47 ± 0,17	1,66 ± 0,23	0,954
PVE (g)	1,12 ± 0,13	1,08 ± 0,13	1,18 ± 0,14	1,25 ± 0,15	0,265
PV/PC (mg/g)	3,97 ± 0,62	3,46 ± 0,47	4,19 ± 0,45	4,93 ± 0,80*&	0,000
PVE/PC (mg/g)	2,75 ± 0,42	2,42 ± 0,23	3,39 ± 0,39*&	3,72 ± 0,48*&	0,000

*NS: normotenso sedentário; NT: normotenso treinado; HS: hipertenso sedentário; HT: hipertenso treinado; PC: peso corporal; PV: peso dos ventrículos; PVE: peso do ventrículo esquerdo; n, número de animais; * diferente NS; & diferente NT (p < 0.05).*

Os resultados referentes à PAS são apresentados na Figura 2. O programa de exercício físico aplicado não alterou a PAS nos animais normotensos em relação ao pré-treinamento; por outro lado, no grupo experimental hipertenso, o treinamento físico reduziu a PAS em relação ao pré-treinamento (Figura 2A).

A figura 3 apresenta os dados da contratilidade celular. A amplitude de contração não foi afetada pela hipertensão nem pelo treinamento físico (Figura 3A). Da mesma forma, o tempo para o pico de contração não foi alterado em nenhum dos grupos experimentais (Figura 3B). Entretanto, o treinamento físico foi capaz de diminuir o tempo para 50% de relaxamento (Figura 3C) nos animais normotensos, mas não nos hipertensos.

A Figura 4A mostra que o treinamento físico não modificou a amplitude de $[Ca^{2+}]_i$ nos animais normotensos. Porém, o treinamento físico aumentou a amplitude do $[Ca^{2+}]_i$ no grupo HT, comparado ao HS. O treinamento físico também diminuiu o tempo para o pico do $[Ca^{2+}]_i$ nos animais do grupo NT, em relação aos do grupo NS (Figura 4B), mas não nos animais hipertensos. O tempo para 50% de decaimento do $[Ca^{2+}]_i$ (Figura 4C) foi aumentado no grupo NT em relação ao NS. Nos animais hipertensos, todavia, o treinamento físico reduziu este parâmetro ($p < 0,05$).

O protocolo de treinamento físico aplicado não causou nenhuma modificação na expressão de mir-214 nos animais normotensos (Figura 5). Entretanto, nos animais hipertensos houve aumento no grupo HT em relação ao HS e aos demais grupos.

Discussão

Neste estudo, verificaram-se os efeitos do treinamento aeróbico sobre a contratilidade e a concentração intracelular de Ca^{2+} transitória em miócitos e a expressão do miR-214 no VE de ratos hipertensos. Os resultados mostram que o treinamento aeróbico aplicado, além de reduzir a PAS dos animais hipertensos, aumentou amplitude e reduziu o tempo para 50% de decaimento da concentração intracelular de Ca^{2+} transitória, assim como aumentou a expressão de miR-214. Todavia, a contratilidade de miócitos isolados do VE não foi alterada.

A eficiência do programa de treinamento físico usado no presente estudo foi confirmada quando os animais treinados apresentaram uma maior capacidade física, representada pelo TTF, comparada aos seus respectivos controles. Esta maior capacidade física de SHR em resposta ao treinamento aeróbico já foi demonstrada em estudos prévios.[10,17,18] Mais importante, o treinamento físico reduziu a PAS nos animais hipertensos, e esse efeito está bem estabelecido na literatura.[11,19]

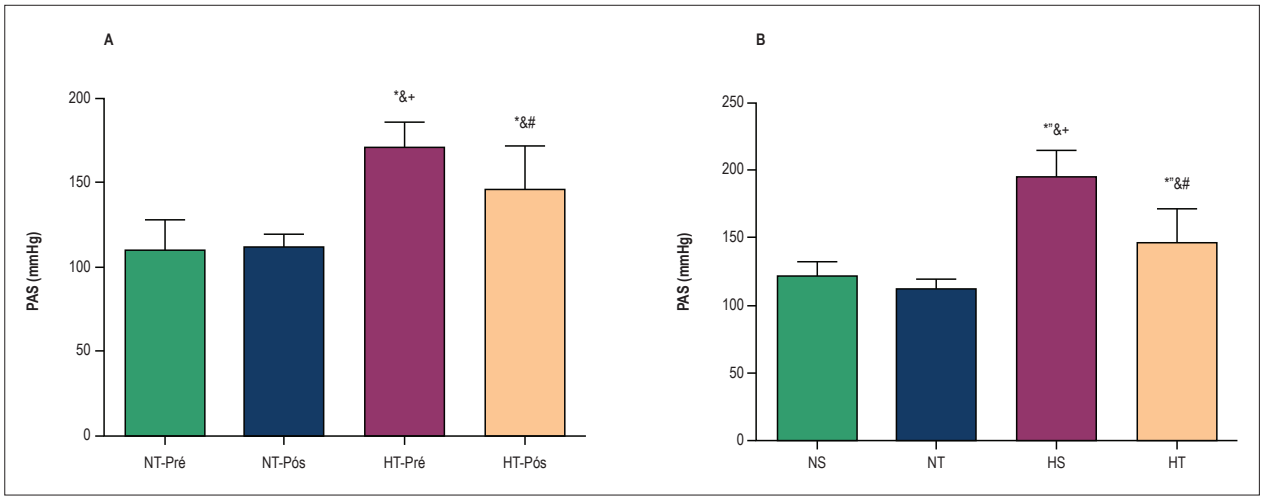


Figura 2 – *Pressão arterial sistólica (PAS) dos animais normotensos e hipertensos. (A) PAS pré-treinamento vs. pós-treinamento). (B) PAS final de todos os grupos experimentais. NS, normotenso sedentário. NT, normotenso treinado. HS, hipertenso sedentário. HT, hipertenso treinado. Dados são media ± DP de 8 animais em cada grupo. * diferente NT-Pré (A) NS(B); & diferente NT-Pós (A) NT (B); # diferente HT-Pré (A) NS(B); + diferente HT-Pós (A) HT (B)(p < 0.05).*

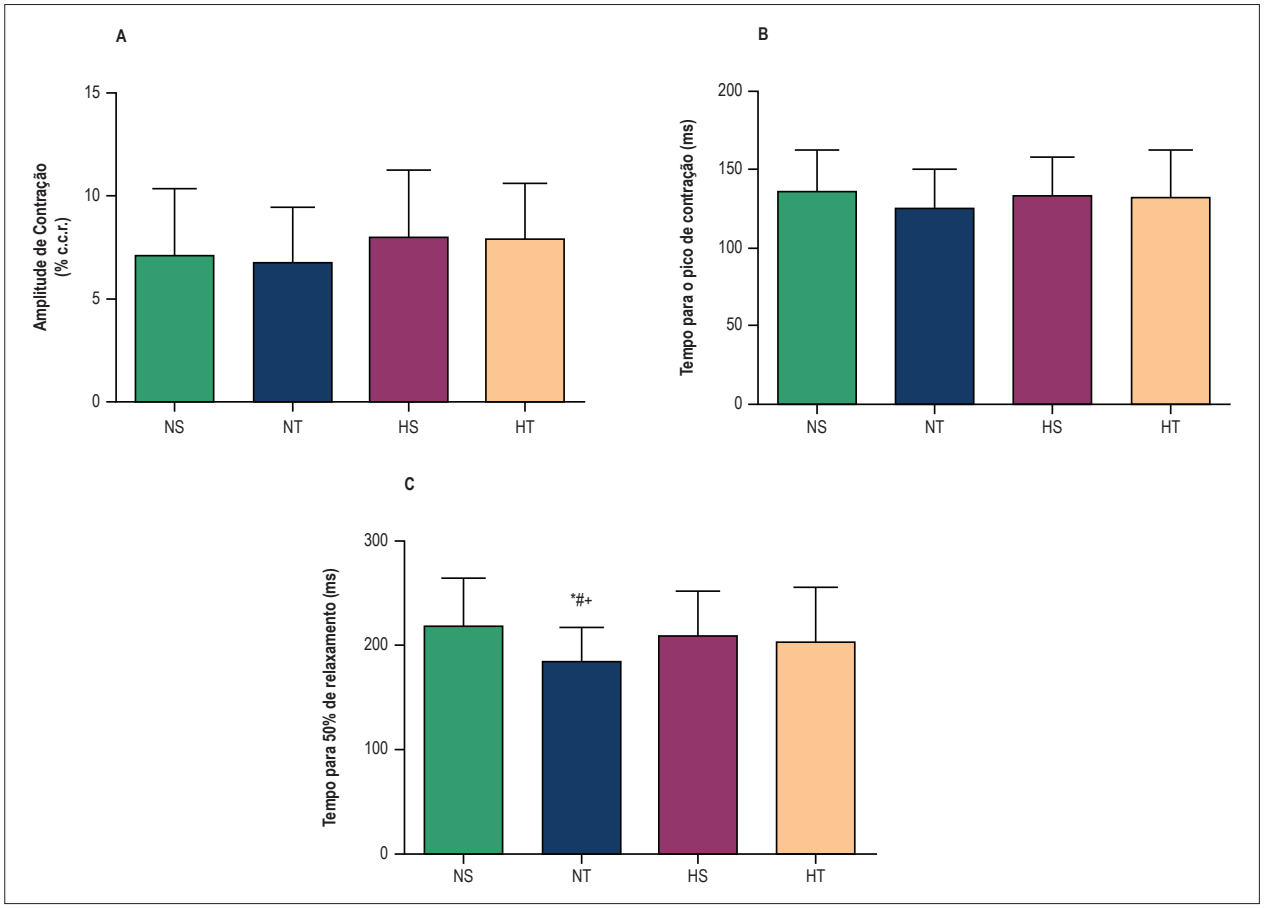


Figura 3 – *Contratilidade de cardiomiócitos dos animais normotensos e hipertensos. (A) Amplitude de contração é expressa como percentual de variação do comprimento celular de repouso (% c.c.r) após o estímulo elétrico a 1HZ; (B) Tempo para o pico de contração; (C) Tempo para 50% de relaxamento; NS: normotenso sedentário; NT: normotenso treinado; HS: hipertenso sedentário; HT: hipertenso treinado. Dados são media ± DP de 60 a 80 células de 8 animais em cada grupo. * diferente NS; # diferente NS; + diferente HT (p < 0.05).*

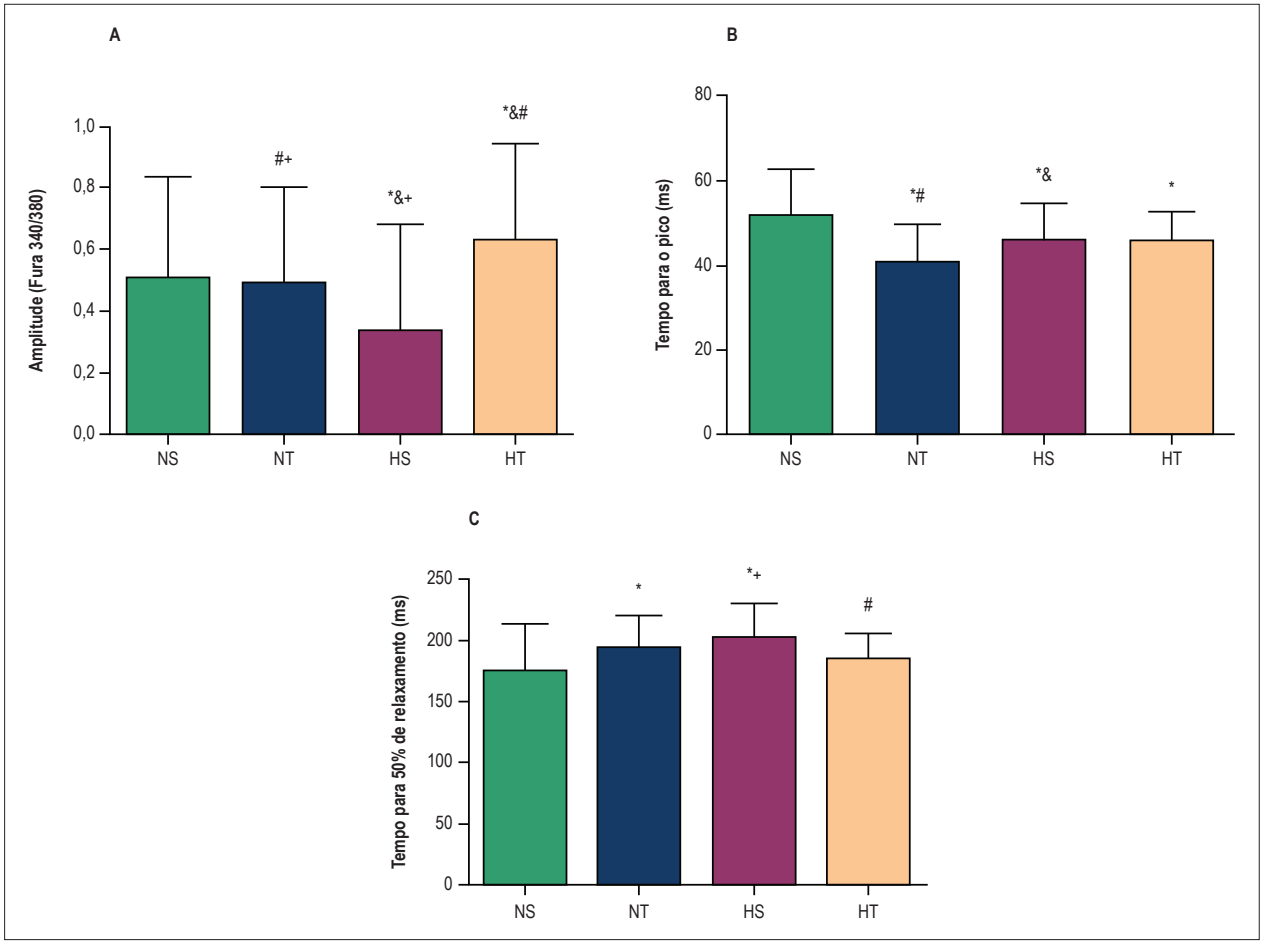


Figura 4 – *Concentração intracelular de cálcio transitória em cardiomiócitos de animais normotensos e hipertensos. (A) Amplitude do cálcio intracelular. (B) Tempo para o pico de cálcio intracelular. (C) Tempo para 50% de decaimento do cálcio intracelular. NS: normotenso sedentário; NT: normotenso treinado; HS: hipertenso sedentário; HT: hipertenso treinado. Dados são media ± DP de 40-50 células de 8 animais em cada grupo). * diferente NS; & diferente NT; # diferente NS; + diferente HT (p < 0.05).*

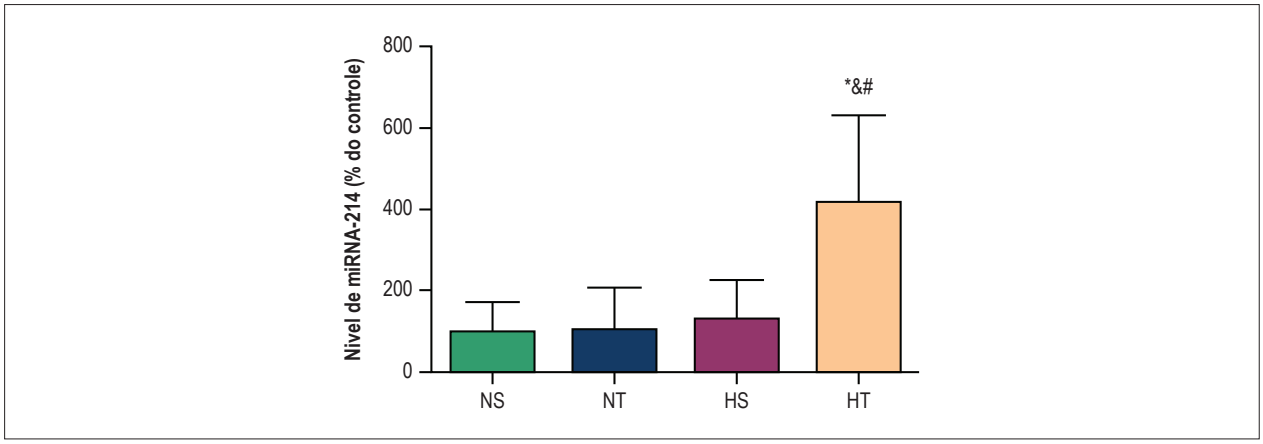


Figura 5 – *Expressão de microRNA 214 no ventrículo esquerdo dos animais normotensos e hipertensos. NS: normotenso sedentário; NT: normotenso treinado; HS: hipertenso sedentário; HT: hipertenso treinado. Dados são media ± DP de 5 animais em cada grupo. * diferente NS; & diferente NT; # diferente NS (p < 0.05).*

No presente estudo, em relação à contratilidade de cardiomiócitos do VE, apesar do treinamento físico aeróbico reduzir o tempo de relaxamento celular nos animais normotensos, nos animais SHR a contratilidade celular nos animais treinados foi mantida nos mesmos níveis dos sedentários.

Embora a contratilidade dos cardiomiócitos dos SHR não tenha sido afetada pelo treinamento físico, a concentração intracelular de Ca^{2+} transitória apresentou maior amplitude e menor tempo de decaimento nos animais treinados que seus controles sedentários. Isso indica maior disponibilidade de Ca^{2+} no citosol, assim como maior velocidade de remoção desse íon e consequente relaxamento celular.[20] Tais achados corroboram os de outro estudo,[21] o qual demonstrou aumento da expressão de SERCA2a, principal responsável pela remoção do Ca^{2+} do citosol para dentro do retículo sarcoplasmático.[20]

Em relação ao miR-214, regulador antagônico da SERCA2a, os resultados deste estudo são contraditórios aos existentes na literatura, pois o exercício físico utilizado causou aumento na expressão deste microRNA no VE dos animais hipertensos. Esperava-se que o treinamento físico aeróbico reduzisse a expressão de miR-214, o que justificaria a redução do tempo para 50% de decaimento da concentração intracelular de Ca^{2+} transitória nos cardiomiócitos do VE dos SHR, em função de um esperado aumento na expressão de SERCA2a. Apesar da expressão de SERCA2a no VE não ter sido avaliada no presente estudo, um estudo[14] demostrou que o VE de ratos normotensos submetidos a treinamento físico resistido apresentou redução na expressão de miR-214 e aumento na expressão de SERCA2a. Tais adaptações estavam associadas à maior velocidade de relaxamento dos miócitos isolados do VE dos animais treinados. Resultados similares apresentando redução na expressão de miR-214 e aumento na expressão de SERCA2a também foram observados em ratos infartados submetidos ao treinamento físico resistido.[13] Assim, pouco se sabe sobre os efeitos do exercício aeróbico sobre as propriedades do cardiomiócito hipertenso, e estudos futuros são necessários para investigar outras possíveis alterações associadas à regulação intracelular de Ca^{2+} em cardiomiócitos de ratos hipertensos submetidos ao treinamento físico aeróbico.

Conclusão

O treinamento físico aeróbico utilizado aumentou a disponibilidade intracelular e acelera o sequestro de Ca^{2+} em miócitos do VE de ratos hipertensos, apesar do aumento da expressão de miR-214 e da manutenção da contratilidade celular.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rodrigues JA, Prímola-Gomes TN, Natali AJ; Obtenção de dados: Rodrigues JA, Soares LL, Leal TF, Nóbrega C, Pedrosa DL, Rezende LMT, Oliveira EM, Natali AJ; Análise e interpretação dos dados: Rodrigues JA, Soares LL, Leal TF, Nóbrega C, Oliveira EM, Natali AJ; Análise estatística: Rodrigues JA, Soares LL, Leal TF, Nóbrega C, Natali AJ; Obtenção de financiamento: Prímola-Gomes TN, Natali AJ; Redação do manuscrito: Rodrigues JA, Natali AJ; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Natali AJ.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPEMIG (APQ-00876-14).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Joel Alves Rodrigues pela Universidade Federal de Viçosa.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) sob o número de protocolo 29/2014.

Referências

1. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. Circulation. 1991;83(6):1849-65.
2. Díez J, Querejeta R, López B, González A, Larman M, Martínez Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. Circulation. 2002;105(21):2512-7.
3. Miguel-Carrasco JL, Zambrano S, Blanca AJ, Mate A, Vázquez CM. Captopril reduces cardiac inflammatory markers in spontaneously hypertensive rats by inactivation of NF-kB. J Inflamm (Lond). 2010;7:21.
4. Huang CY, Yang AL, Lin YM, Wu FN, Lin JA, Chan YS, et al. Anti-apoptotic and pro-survival effects of exercise training on hypertensive hearts. J Appl Physiology (1985). 2012;112(5):883-91.
5. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA, et al; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. Med Sci Sports Exerc. 2004;36(3):533-53.
6. Sharman JE, La Gerche A, Coombes JS. Exercise and cardiovascular risk in patients with hypertension. Am J Hypertens. 2015;28(2):147-58.
7. Libonati JR, Sabri A, Xiao C, MacDonnell SM, Renna BF. Exercise training improves systolic function in hypertensive myocardium. J Appl Physiol (1985). 2011;111(6):1637-43.
8. Kolwicz SC, MacDonnell SM, Renna BF, Reger PO, Seqqat R, Rafiq K, et al. Left ventricular remodeling with exercise in hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009;297(4):H1361-8.

9. Garciarena CD, Pinilla OA, Nolly MB, Laguens RP, Escudero EM, Cingolani HE, et al. Endurance training in the spontaneously hypertensive rat: conversion of pathological into physiological cardiac hypertrophy. Hypertension. 2009;53(4):708-14.

10. Carneiro-Júnior MA, Quintão-Júnior JF, Drummond LR, Lavorato VN, Drummond FR, Amadeu MA, et al. Effect of exercise training on Ca^{2+} release units of left ventricular myocytes of spontaneously hypertensive rats. Braz J Med Biol Res. 2014;47(11):960-5.

11. Carneiro-Júnior MA, Quintão-Júnior JF, Drummond LR, Lavorato VN, Drummond FR, da Cunha DN, et al. The benefits of endurance training in cardiomyocyte function in hypertensive rats are reversed within four weeks of detraining. J Mol Cell Cardiol. 2013 Apr;57:119-28.

12. Romaine SP, Tomaszewski M, Condorelli G, Samani NJ. MicroRNAs in cardiovascular disease: an introduction for clinicians. Heart. 2015;101(12):921-8.

13. Melo SF, Barauna VG, Neves VJ, Fernandes T, Lara Lda S, Mazzotti DR, et al. Exercise training restores the cardiac microRNA-1 and −214 levels regulating Ca2+ handling after myocardial infarction. BMC Cardiovasc Disord. 2015 Dec 9;15(1):166.

14. Melo SF, Barauna VG, Júnior MA, Bozi LH, Drummond LR, Natali AJ, et al. Resistance training regulates cardiac function through modulation of miRNA-214. Int J Mol Sci. 2015;16(4):6855-67.

15. Locatelli J, Paiva NC, Carvalho SH, Lavorato VN, Gomes LH, Castro QJ, et al. Swim training attenuates the adverse remodeling of LV structural and mechanical properties in the early compensated phase of hypertension. Life Sci. 2017 Oct 15;187:42-9.

16. Natali AJ, Wilson LA, Peckham M, Turner DL, Harrison SM, White E. Different regional effects of voluntary exercise on the mechanical and electrical properties of rat ventricular myocytes. J Physiol. 2002;541(Pt 3):863-75.

17. Chen Y, Zhang H, Zhang Y, Lu N, Zhang L, Shi L. Exercise intensity-dependent reverse and adverse remodeling of voltage-gated Ca2+ channels in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. Hypertens Res. 2015;38(10):656-65.

18. Huang CC, Lin TJ, Chen CC, Lin WT. Endurance training accelerates exhaustive exercise-induced mitochondrial DNA deletion and apoptosis of left ventricle myocardium in rats. Eur J Appl Physiol. 2009;107(6):697-706.

19. Petriz BA, Almeida JA, Gomes CP, Ernesto C, Pereira RW, Franco OL. Exercise performed around MLSS decreases systolic blood pressure and increases aerobic fitness in hypertensive rats. BMC Physiol. 2015 Mar 14;15:1.

20. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. Nature. 2002;415(6868):198-205.

21. Carneiro-Junior MA, Primola-Gomes TN, Quintao-Junior JF, Drummond LR, Lavorato VN, Drummond FR, et al. Regional effects of low-intensity endurance training on structural and mechanical properties of rat ventricular myocytes. J Appl Physiol (1985). 2013;115(1):107-15.

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

Hipertensão e Exercício: A Busca por Mecanismos

Hypertension and Exercise: A Search for Mechanisms

Bertha F. Polegato e Sergio A. R. de Paiva

Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Exercício Físico e Regulação de Cálcio Intracelular em Cardiomiócitos de Ratos Hipertensos

A hipertensão arterial é uma doença crônica que afeta aproximadamente 40% da população geral, sendo sua incidência maior nas faixas etárias mais avançadas.[1] A presença de hipertensão arterial é fator de risco para outras doenças cardiovasculares, como insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, aterosclerose e também para o desenvolvimento de doença renal crônica. Estima-se que mais de 50% das mortes por doenças coronarianas e acidentes vasculares cerebrais ocorrem em pacientes com hipertensão.[2] Devido a essa característica, a hipertensão gera custos elevados em saúde, tornando-se um problema de saúde pública.[3] Nesse contexto, o estímulo a tratamentos não farmacológicos é estratégia custo-efetiva, com poucos efeitos colaterais, que ajuda na prevenção de outras doenças que acompanham a hipertensão, como o diabetes e a obesidade, e aumentam o risco cardiovascular do paciente. Dentre essas estratégias não farmacológicas, merece destaque o exercício físico.

Rodrigues et al.,[4] em estudo publicado nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, avaliaram o efeito do exercício aeróbico moderado realizado em esteira em ratos espontaneamente hipertensos. Os animais correram a velocidade de 18 a 22 m/min durante 60 minutos, 5 vezes por semana, por 8 semanas.[4] Os resultados do estudo confirmam o efeito anti-hipertensivo do exercício físico aeróbico, já observado em outros estudos.[5] Mais recentemente, outros tipos de exercício, além do aeróbico, tem se mostrado promissores em tratar a hipertensão, como exercício resistido e o exercício intervalado.[6] A prescrição do exercício físico para tratamento e prevenção da hipertensão já está bem estabelecida, de modo que as diretrizes mais recentes para tratamento dessa doença recomendam fortemente o exercício como opção terapêutica.[1,2]

Apesar de, aparentemente, não restarem dúvidas a respeito da importância do exercício físico no tratamento da hipertensão, os mecanismos envolvidos no seu efeito benéfico não estão completamente esclarecidos. Nesse sentido, o estudo de Rodrigues et al.,[4] propõe avaliar a concentração transitória de cálcio intracelular e a expressão do microRNA (miRNA)-214, que está relacionado à regulação do cálcio intracelular e expressão de Serca-2a. Os autores observaram que o exercício físico, na presença de hipertensão, levou a aumento da amplitude e diminuição do tempo de decaimento do cálcio citosólico, o que poderia sugerir maior disponibilidade intracelular de cálcio, maior taxa de remoção citoplasmática desse íon e, consequentemente, melhor relaxamento celular. Esses resultados somam conhecimentos para o melhor entendimento dos processos biológicos induzidos pelo exercício nos cardiomiócitos.

Outro resultado interessante do estudo de Rodrigues et al.,[4] foi que os animais não hipertensos submetidos a treinamento não apresentaram alteração da expressão do miRNA-214, no entanto, os animais hipertensos treinados exibiram maior expressão desse miRNA. Os miRNAs são pequenos fragmentos de RNA que não codificam proteínas, e que regulam negativamente a expressão gênica em nível pós-transcricional. No momento de seu descobrimento, acreditava-se que eram sequências não funcionais, entretanto, a partir da década de 90, o interesse nessas moléculas vem crescendo e hoje se sabe que os miRNAs estão envolvidos na regulação de importantes processos biológicos, sejam fisiológicos ou patológicos.[7] Na hipertensão, estudos clínicos e experimentais já identificaram vários miRNAs que podem estar relacionados ao surgimento da hipertensão e de suas complicações,[8] fazendo com que os miRNAs emerjam como possíveis marcadores biológicos e alvos terapêuticos na hipertensão.[9]

Os miRNAs constituem uma complexa rede de controle biológico, uma vez que um único miRNA pode ter como alvo múltiplos genes, bem como um único gene pode ser regulado por múltiplos miRNA.[10] No momento, não conhecemos todas as possíveis interações entre miRNAs envolvidos em uma mesma via de sinalização, bem como todos os mecanismos regulatórios de suas funções. Pode ser que um painel de expressão miRNA de uma célula ou tecido seja mais determinante no contexto de doença que a expressão de um miRNA isoladamente. A despeito dessas incertezas, é indubitável o papel promissor dos miRNAs no futuro da medicina, seja como biomarcador ou como alvo terapêutico.

Apesar dos resultados obtidos nesse estudo, os mecanismos subjacentes ao efeito benéfico do exercício físico ainda permanecem por serem elucidados.

Palavras-chave

Hipertensão/fisiopatologia; Hipertensão/prevenção & controle; Exercício; Terapia por Exercício; MicroRNAs/genética; Terapia de Alvo Molecular.

Correspondência: Bertha F. Polegato •
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP - Campus de Botucatu - Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. CEP 18618-687, Botucatu, SP – Brasil
E-mail: berthafurlan@fmb.unesp.br

DOI: 10.5935/abc.20180146

Referências

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34(28):2159-219.
2. 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71(6):e13-e115.
3. Shaw LJ, Goyal A, Mehta C, Xie J, Phillips L, Kelkar A, et al. 10-year resource utilization and costs for cardiovascular care. J Am Coll Cardiol. 2018;71(10):1078-89.
4. Rodrigues JA, Prímola-Gomes TN, Soares LP, Leal TF, Nóbrega C, Pedrosa DL, et al. Exercício físico e regulação de cálcio intracelular em cardiomiócitos de ratos hipertensos. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):172-179.
5. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, Arndt R, Zidek W, Westhoff TH. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. Hypertension. 2012;60(3):653-8.
6. Sharman JE, La Gerche A, Coombes JS. Exercise and cardiovascular risk in patients with hypertension. Am J Hypertens. 2015;28(2), 147-58.
7. Zhao Y, Ponnusamy M, Zhang L, Zhang Y, Liu C, Yu W, et al. The role of miR-214 in cardiovascular diseases. Eur J Pharmacol. 2017;816:138-45.
8. Ultimo S, Zauli G, Martelli AM, Vitale M, McCubrey JA, Capitani S, et al. Cardiovascular disease-related miRNAs expression: potential role as biomarkers and effects of training exercise. Oncotarget. 2018;9(24):17238-54.
9. Shi L, Liao J, Liu B, Zeng F, Zhang L. Mechanisms and therapeutic potential of microRNAs in hypertension. Drug Discov Today. 2015;20(10):1188-204.
10. Romaine SPR, Charchar FJ, Samani NJ, Tomaszewski M. Circulating microRNAs and hypertension — from new insights into blood pressure regulation to biomarkers of cardiovascular risk. Curr Opin Pharmacol. 2016 Apr; 27:1–7.

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

Disautonomia Simpática na Insuficiência Cardíaca pela ^{123}I-MIBG: Comparação entre Pacientes Chagásicos, não-Chagásicos e Transplantados Cardíacos

Sympathetic Dysautonomia in Heart Failure by ^{123}I-MIBG: comparison between Chagasic, non-Chagasic and heart transplant patients

Viviane Santuari Parisotto Marino,[1] Sandra Monetti Dumont,[1] Luciene das Graças Mota,[1] Daniela de Souza Braga,[2] Stephanie Saliba de Freitas,[2] Maria da Consolação Vieira Moreira[3]

Departamento de Anatomia e Imagem da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais,[1] Belo Horizonte, MG - Brasil
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais,[2] Belo Horizonte, MG - Brasil
Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais,[3] Belo Horizonte, MG - Brasil

Resumo

Fundamentos: A insuficiência cardíaca (IC) representa um grave problema de saúde pública pela alta morbimortalidade e custos envolvidos, exigindo uma melhor compreensão de sua evolução. Em sua patogênese, complexa e multifatorial, a hiperatividade simpática ocupa relevante papel. Considerando que a disfunção simpática está presente já nas fases iniciais da cardiopatia chagásica crônica (CCC), frequentemente associando-se a um pior prognóstico, supomos que pudesse ser mais grave na CCC que nas demais etiologias (não-CCC).

Objetivos: Avaliar a disfunção simpática cardíaca (^{123}I-MIBG) da IC, comparando-se os portadores de CCC aos não-CCC, utilizando os pacientes transplantados cardíacos (TC) como parâmetro de coração desnervado.

Métodos: Estudamos 76 pacientes com IC classe funcional II-VI, sendo 25 CCC (17 homens), 25 não-CCC (14 homens) e 26 TC (20 homens), pela cintilografia cardíaca (^{123}I-MIBG), estimando-se a captação (HMR) precoce e tardia e o *washout* cardíaco (Wc%). Nas análises estatísticas, o nível de significância foi de 5%.

Resultados: Os valores da HMR precoce e da tardia foram 1,73 ± 0,24 e 1,58 ± 0,27, respectivamente, na CCC, e 1,62 ± 0,21 e 1,44 ± 0,16 na não-CCC (p = NS), sendo, porém, mais elevados nos TC (p < 0,001). Os valores de Wc% foram 41,65 ± 21,4 (CCC), 47,37 ± 14,19% (não-CCC) e 43,29 ± 23,02 (TC), p = 0,057. Os valores de HMR tardia apresentaram correlação positiva fraca com a fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) na CCC e na não-CCC (r = 0,42 e p = 0,045; e r = 0,49 e p = 0,015, respectivamente).

Conclusão: Evidenciou-se a presença de hiperatividade simpática (^{123}I-MIBG) em pacientes com IC classe II-IV, FEVE < 45%, independentemente da etiologia da IC, quando comparados aos pacientes TC. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):182-190)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Disautonomias Primárias; Cardiomiopatia Chagásica; Cintilografia Miocárdica; ^{123}I-metaiodobenzilguanidina (^{123}I-MIBG).

Abstract

Background: *Heart failure (HF) is a severe public health problem because of its high morbidity and mortality and elevated costs, thus requiring better understanding of its course. In its complex and multifactorial pathogenesis, sympathetic hyperactivity plays a relevant role. Considering that sympathetic dysfunction is already present in the initial phases of chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) and frequently associated with a worse prognosis, we assumed it could be more severe in CCC than in cardiomyopathies of other etiologies (non-CCC).*

Objectives: *To assess the cardiac sympathetic dysfunction (^{123}I-MIBG) of HF, comparing individuals with CCC to those with non-CCC, using heart transplant (HT) patients as denervated heart parameters.*

Methods: *We assessed 76 patients with functional class II-VI HF, being 25 CCC (17 men), 25 non-CCC (14 men) and 26 HT (20 men), by use of cardiac ^{123}I-metaiodobenzylguanidine (^{123}I-MIBG) scintigraphy, estimating the early and late heart-to-mediastinum ratio (HMR) of ^{123}I-MIBG uptake and cardiac washout (WO%). The 5% significance level was adopted in the statistical analysis.*

Results: *The early and late HMR values were 1.73 ± 0.24 and 1.58 ± 0.27, respectively, in CCC, and 1.62 ± 0.21 and 1.44 ± 0.16 in non-CCC (p = NS), being, however, higher in HT patients (p < 0.001). The WO% values were 41.65 ± 21.4 (CCC), 47.37 ± 14.19% (non-CCC) and 43.29 ± 23.02 (HT), p = 0.057. The late HMR values showed a positive weak correlation with left ventricular ejection fraction (LVEF) in CCC and non-CCC (r = 0.42 and p = 0.045; and r = 0.49 and p = 0.015, respectively).*

Conclusion: *Sympathetic hyperactivity (^{123}I-MIBG) was evidenced in patients with class II-IV HF, LVEF < 45%, independently of the HF etiology, as compared to HT patients. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):182-190)*

Keywords: *Heart Failure; Primary Dysautonomies; Chagas Cardiomyopathy; Myocardial/radionuclide imaging; ^{123}I-metaiodobenzylguanidine (^{123}I-MIBG).*

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

Correspondência: Viviane Santuari Parisotto Marino •
Alameda Serra da Canastra, 284. Condomínio Vila del Rey. CEP 34007-206, Nova Lima, MG - Brasil
E-mail: parisottoviviane@yahoo.com.br
Artigo recebido em 17/11/2017, revisado em 21/03/2018, aceito em 23/03/2018

DOI: 10.5935/abc.20180124

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) representa hoje um problema de saúde pública pelas proporções epidêmicas, com prevalência mundial superior a 23 milhões de indivíduos, pela sua alta morbimortalidade e, consequentemente, pelos elevados gastos em saúde.[1]

Uma grande variedade de condições cardíacas pode resultar em IC, cuja prevalência difere quando comparados países desenvolvidos e em desenvolvimento.[2] No Brasil, a etiologia isquêmica é responsável por 34,1% dos casos, seguida pela chagásica (21,4%) e hipertensiva (13,2%), estando a chagásica associada a um pior prognóstico.[3-6]

Estudos prévios sugerem que a patogênese da IC seja complexa e multifatorial,[7] exercendo a disautonomia simpática um papel relevante nesse processo.[8-11] Na fase inicial da IC, a ativação do sistema nervoso simpático modularia a função de bomba; porém, com o passar do tempo, sua ação se tornaria deletéria, levando ao remodelamento e à reestruturação do miocárdio, com progressivo declínio da função cardíaca.[10,12,13] Nesses pacientes, a disfunção simpática se caracterizaria pela significativa redução da captação pré-sináptica da norepinefrina, com consequente elevação de seus níveis séricos e redução da densidade dos β-adrenoreceptores pós-sinápticos.[10,13,14]

Na cardiopatia chagásica crônica (CCC), está bem estabelecido que há comprometimento precoce do sistema nervoso parassimpático,[15,16] acreditando-se, ainda que não totalmente estabelecido, que a disfunção simpática esteja presente também nas fases iniciais da doença,[11,17-19] quando a função de bomba cardíaca está preservada e potencialmente associada às arritmias malignas e morte súbita.[20-22]

Uma vez que a disfunção autonômica cardíaca está presente precocemente na CCC e a incidência de arritmias malignas e morte súbita está elevada nesses pacientes,[15,16,20-22] delineou-se este estudo objetivando avaliar a presença e a magnitude da disfunção simpática cardíaca em pacientes chagásicos com IC. Compararam-se pacientes chagásicos *versus* não-chagásicos, considerando os pacientes submetidos a transplante cardíaco (TC) como padrão de coração desnervado (sabidamente anormais).[23] Para essa avaliação, utilizou-se a cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina marcada com ^{123}Iodo (^{123}I-MIBG) por adequadamente avaliar a disfunção simpática cardíaca,[12,13,24,25] oferecendo parâmetros relevantes para a compreensão da progressão dos quadros de IC.[12,13,24]

Métodos

Trata-se de estudo transversal composto por 76 pacientes, selecionados dentre aqueles atendidos no "Ambulatório do Centro de Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco" da nossa instituição, no período de março de 2014 a fevereiro de 2016.

Os critérios de elegibilidade para os portadores de IC foram: idade maior que 18 anos; fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ≤ 45%; etiologia comprovadamente não chagásica ou chagásica (positividade para doença de Chagas confirmada por duas técnicas sorológicas diferentes) associada à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo;[26] e concordância em participar do estudo. Para os portadores de IC submetidos ao TC (grupo de comparação ou modelo de coração desnervado),[23] considerou-se também: tempo de TC inferior a 12 meses. Pacientes portadores de diabetes mellitus, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença de Parkinson, de ritmo cardíaco não sinusal, ou ainda de marca-passo implantável foram excluídos.

Os pacientes foram estudados prospectivamente, divididos em três grupos: grupo CCC - 25 pacientes portadores de CCC, com média de idade de 53,3 ± 9,2 anos, sendo 17 deles do sexo masculino; grupo não-CCC - 25 portadores de cardiopatias de outras etiologias que não a CCC, dos quais 56% eram portadores de miocardiopatia idiopática, 36% de etiologia isquêmica e 8% de miocardiopatia pós-parto, com média de idade de 43,3 ± 12 anos, sendo 14 do sexo masculino; e grupo TC - 26 pacientes previamente submetidos a TC há menos de 12 meses (média de 6,5 ± 3,8 meses), com média de idade de 47,3 ± 13,1 anos, sendo 20 do sexo masculino. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética da instituição, de acordo com a Declaração de Helsinki, e mantiveram-se em controle clínico durante o período deste estudo.

Os dados clínicos, eletrocardiográficos (ECG em repouso) e ecocardiográficos foram coletados pelo mesmo investigador. O ecocardiograma foi realizado utilizando-se o ultrassom Phillips iE33® (Phillips Medical, Andover, MA, EUA), sendo a FEVE estimada utilizando-se a fórmula de Simpson.[27] A cintilografia planar de inervação miocárdica foi realizada administrando-se lentamente 111MBq/3mCi de ^{123}I-MIBG (IPEN/CNEN) por via venosa, com aquisição de imagens anterior do tórax após 15 minutos e 180 minutos em gama-câmara Hawkeye® (GE healthcare, Milwaukie, EUA), 10 min/*frame*, fotopico do ^{123}I de 159KeV, janela de 20%, colimador de baixa energia e alta resolução (LEHR). A região de interesse (ROI) do coração foi traçada englobando todo o ventrículo esquerdo e a do mediastino superior, traçando-se um ROI quadrado de 12x12 pixels. As captações cardíacas precoce e tardia foram estimadas pela razão entre as contagens radioativas da ROI cardíaca e do mediastino na imagem precoce (HMR precoce) e na tardia (HMR tardia), respectivamente. O *washout* cardíaco (Wc%) da ^{123}I-MIBG foi calculado pela fórmula: (captação cardíaca precoce captação mediastino precoce) (captação cardíaca tardia captação mediastino tardia) / (captação cardíaca precoce captação mediastino precoce) x 100, sem considerar o decaimento radioativo, expressos em porcentagem[28] (Figura 1). Dois médicos nucleares analisaram separadamente as imagens, com 98% de concordância interobservador, definindo-se valores de Wc% > 27% e de HMR tardia ≤ 1,8 como anormais.[29]

Estima-se que a dose efetiva de radiação para o paciente, resultante da administração de 111MBq/3mCi de ^{123}I-MIBG, seja aproximadamente 4,8mSv, comparável a uma das etapas dos estudos de perfusão miocárdica com ^{99m}Tc-isonitrila.[30]

Análise estatística

Para esta análise, a amostra de 76 pacientes foi calculada para detectar uma variação de 12% para a captação da ^{123}I-MIBG (HMR) precoce ou tardia, com erro α de 5% e poder de 80% (IC = 95%), para três grupos de pacientes.

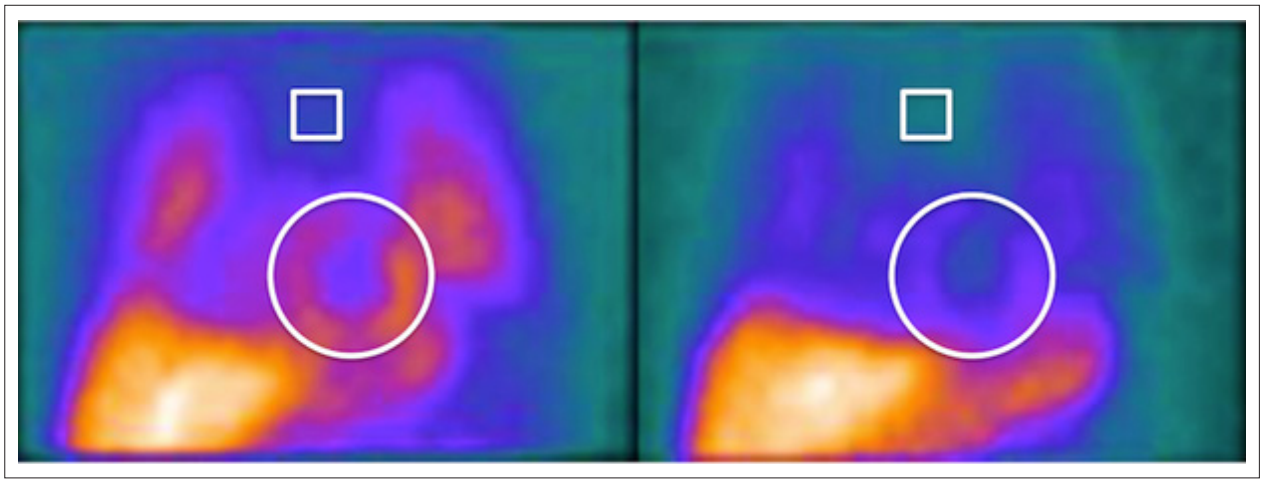


Figura 1 – *Imagem planar na projeção anterior do tórax precoce (15 min) e tardia (180 min) de cintilografia com ^{123}I-MIBG, com definição de regiões de interesse (ROIs) posicionadas no mediastino e no coração. ROI: Região de Interesse (ROI) do mediastino, de 12x12 pixels, posicionada no mediastino superior entre os campos pulmonares e ROI do coração, envolvendo o miocárdio na projeção anterior.*

Para caracterização da amostra, inicialmente, realizou-se análise descritiva das variáveis: sexo, idade, frequência cardíaca (FC), FEVE, HMR precoce, HMR tardia e Wc% de ^{123}I-MIBG expressos por distribuição de frequência ou medidas de tendência central e variabilidade. Esta análise foi estratificada por grupo (CCC, não-CCC e TC). Na comparação entre os três grupos, para as variáveis categóricas (sexo, FC, NYHA, uso de betabloqueadores), foi realizado o teste qui-quadrado de Pearson; para as variáveis contínuas (idade, FEVE, Wc%), utilizou-se a análise de variância com um fator; e para as comparações múltiplas, utilizou-se o método *Least significant difference* (LSD). Na análise das variáveis (HMR precoce e tardia) também foi utilizada a análise de variância, baseada, porém, no modelo de medidas repetidas e teste LSD para comparações múltiplas.

Ressalta-se que os pressupostos para a utilização desta análise (ANOVA) foram verificados e aceitos, isto é, a normalidade de resíduos (Teste K-S – Kolmogorov-Smirnov) e variâncias constantes (teste de Levene).

Para análise de correlação entre as medidas de HMR precoce, HMR tardia ou Wc% e a FEVE, utilizou-se teste de correlação de Pearson e seu respectivo valor p. Em todas as análises, considerou-se o nível de significância de 5% e utilizou-se o *software* estatístico SPSS, versão 17.0 (SPSS Inc., Illinois, EUA).[31,32]

Resultados

A Tabela 1 apresenta os dados demográficos, clínicos e ecocardiográficos dos pacientes estudados. Os pacientes portadores de IC medicados com inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e betabloqueadores mantiveram o uso dessas medicações. Em cerca de 70% dos pacientes TC, a FC manteve-se acima de 80 bpm (média de 90,7 bpm), enquanto nos portadores de CCC e não-CCC, a média foi de 72,7 bpm e 75,6 bpm, respectivamente ($p = 0,03$). Nenhum dos pacientes estava em uso de antidepressivos tricíclicos.

Os valores de HMR precoce e tardia foram superiores aos descritos para os pacientes TC ($p < 0,001$) (Tabela 2), porém não diferentes entre os pacientes portadores de IC, sejam CCC ou não-CCC, mesmo quando ajustados para a idade e faixa etária (HMR precoce: $p = 0,251$ e HMR tardia: $p = 0,011$). Os valores de HMR precoce dos pacientes CCC foram 8,6% mais elevados que os encontrados para os não-CCC e 39,7% mais elevados que os encontrados para os TC. Por sua vez, os valores para HMR tardia dos CCC foram 9,7% mais elevados que os dos não-CCC e 31,7% maior que os dos TC, conforme ilustrado na Figura 2.

Os valores do Wc% também não apresentaram diferenças com significância estatística entre os portadores de IC e entre os portadores de IC comparados aos pacientes TC ($p = 0,577$), conforme ilustrado na Figura 3.

Por fim, observou-se uma fraca correlação positiva entre os valores de HMR tardia e a FEVE nos pacientes CCC ($r = 0,42$; $p = 0,045$). Quando considerados os pacientes não-CCC, observou-se correlação positiva tanto entre a FEVE e a HMR precoce ($r = 0,46$; $p = 0,023$) quanto entre a FEVE e a HMR tardia ($r = 0,49$; $p = 0,015$), porém, em nenhum dos grupos, nem no de pacientes TC, foi observada correlação entre a FEVE e o Wc%, ilustrado pelas figuras 4, 5 e 6.

Discussão

Este estudo investigou a presença e a magnitude da disautonomia cardíaca em pacientes com IC, com FEVE ≤ 45%, empregando o método cintilográfico (^{123}I-MIBG) e dividindo os pacientes em três grupos CCC, não-CCC e TC, esse último analisado como padrão de anormalidade, uma vez que representa o modelo coração desnervado.[23]

Foram encontradas evidências cintilográficas de hiperatividade simpática, traduzidas por baixos valores de captação (HMR precoce e tardia) da ^{123}I-MIBG pelas terminações pré-sinápticas, nos três grupos estudados, conforme dados da literatura.[13,23,24,28] A baixa captação da ^{123}I-MIBG traduz a disfunção dos receptores e a perda da

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e ecocardiográficas dos pacientes

	CCC	não-CCC	TC	p
sexo masculino†	68,0	56,0	77,0	0,281[a]
idade (anos)*	53,3 ± 9,2	43,3 ± 12	47,3 ± 13,1	0,016[c]
FC > 80 bpm†	30,8	33,3	69,2	0,072[a]
NYHA II-IV†	62,5	92,0	0,0	< 0,001[a]
FEVE % (ECO)*	30,6 ± 7,8	25,9 ± 8,0	66,6 ± 8,3	< 0,001[c] CCC = não-CCC < TC
iECA†	91,3	88	77,3	0,394 [b]
Betabloqueadores†	91,3	100	18,2	< 0,001[a] CCC = não-CCC > TC

CCC: cardiopatia chagásica crônica; não-CCC: cardiopatia de outra etiologia que não chagásica; TC: pacientes submetidos a transplante cardíaco; FC: frequência cardíaca, expressa em batimentos por minuto (bpm); NYHA - New York Heart Association (classificação funcional da insuficiência cardíaca); iECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; (*): expresso pela média e desvio-padrão; (†): expresso em porcentagem. Nota: a probabilidade de significância estatística para a comparação dos grupos refere-se ao teste (a) qui-quadrado (b) Exato de Fisher e (c) análise de variância.

Tabela 2 – Parâmetros cintilográficos de disfunção miocárdica (^{123}I-MIBG) nos pacientes CCC, não-CCC e TC

^{123}I-MIBG	CCC	não-CCC	TC	p
HMR precoce*	1,73 ± 0,24	1,62 ± 0,21	1,26 ± 0,10	< 0,001[a]
HMR tardia*	1,58 ± 0,27	1,44 ± 0,16	1,20 ± 0,12	< 0,001[a]
Wc %	41,60 ± 21,41	47,37 ± 14,19	43,29 ± 23,02	0,057[b]

CCC: cardiopatia chagásica crônica; não-CCC: cardiopatia de outra etiologia que não chagásica; TC: pacientes submetidos a transplante cardíaco; HMR precoce: relação coração/mediastino nas imagens de 15 min (captação precoce); HMR tardia: relação de contagens coração/mediastino nas imagens de 180 min (captação tardia); Wc%: washout cardíaco da ^{123}I-MIBG, expresso em porcentagem; (*): valores expressos pela média e desvio-padrão. Nota: A probabilidade de significância refere-se à análise de variância baseada em (a) medidas repetidas e (b) análise de variância.

integridade das fibras simpáticas pré-sinápticas, reforçando a teoria da hiperatividade simpática na patogênese da IC.[8-10,12,24]

O método cintilográfico é a única modalidade não invasiva, segura, com sensibilidade suficiente para avaliar o sistema nervoso autônomo simpático,[12,24] capaz de oferecer parâmetros reconhecidamente acurados e reprodutíveis para estimar a eficácia da terapêutica clínica[13] e o prognóstico de pacientes portadores de IC.[13,24,25,33] No entanto, a falta de padronização da aquisição e do processamento das imagens cintilográficas dificulta a incorporação do método na prática clínica, uma vez que inexistem valores de referência bem definidos.[28,29] Em meta-análise de sete estudos, totalizando 96 indivíduos saudáveis, Patel e Iskandrian,[29] descreveram valores de 2,13 ± 0,3 para HMR e de 20 ± 10% para Wc% (variando de 10 ± 6% a 37 ± 5%) para indivíduos sadios.

Na IC, a literatura relata valores reduzidos de HMR tardia (≤1,80),[24] havendo correlação entre redução da captação e pior prognóstico, expresso por maior número de eventos cardíacos e por mortalidade mais elevada.[13,24,25] Os valores de HMR tardia encontrados para os nossos pacientes portadores de IC (Tabela 2) foram inferiores aos adotados por diferentes autores que utilizaram como ponto de corte valores < 1,75 (sensibilidade de 84% e especificidade de 60%),[13] < 1,68,[25] ou ainda, mais restritivo, < 1,60.[24]

Os valores de HMR encontrados para os pacientes TC (1,20 ± 0,12) foram mais baixos que os encontrados para os portadores de IC, com significância estatística (p < 0,001), em concordância com o descrito pela literatura para pacientes no primeiro ano pós-transplante, especialmente em portadores de cardiopatia idiopática.[23,29]

Ressalta-se que os pacientes deste estudo estavam em uso regular de betabloqueadores e iECA. Essas drogas não interferem diretamente na captação da noradrenalina, porém, ao melhorar a *performance* cardíaca e, consequentemente, o tônus simpático, incrementam também a captação da ^{123}I-MIBG.[34] Dessa forma, presume-se que os valores de HMR de nossos pacientes estejam superestimados, reforçando o seu grau de disfunção simpática.

Considerando que os valores de HMR tardia dos portadores de CCC (1,580,27) estejam superestimados e que Gadioli et al.,[21] encontraram em seu estudo correlação significativa entre os valores de HMR tardia de 1,68 ± 0,19 e arritmias ventriculares severas, supúnhamos que a disfunção simpática fosse mais grave na CCC em função de seus quadros arrítmicos quando comparados aos não-CCC.[20,22] No entanto, em nosso estudo, esses valores não diferiram significativamente daqueles dos não-CCC (1,44 ± 0,16), mesmo quando feito ajuste estatístico para idade e FEVE (p = 0,111).

É possível que esse fato se explique pelo quadro avançado de IC dos nossos pacientes, quando a disfunção autonômica simpática sustentada representa um mecanismo deletério na patogênese da própria IC[8-10,13,24,25,33] e, portanto, independente da etiologia, conforme descrito previamente por outros autores.[13]

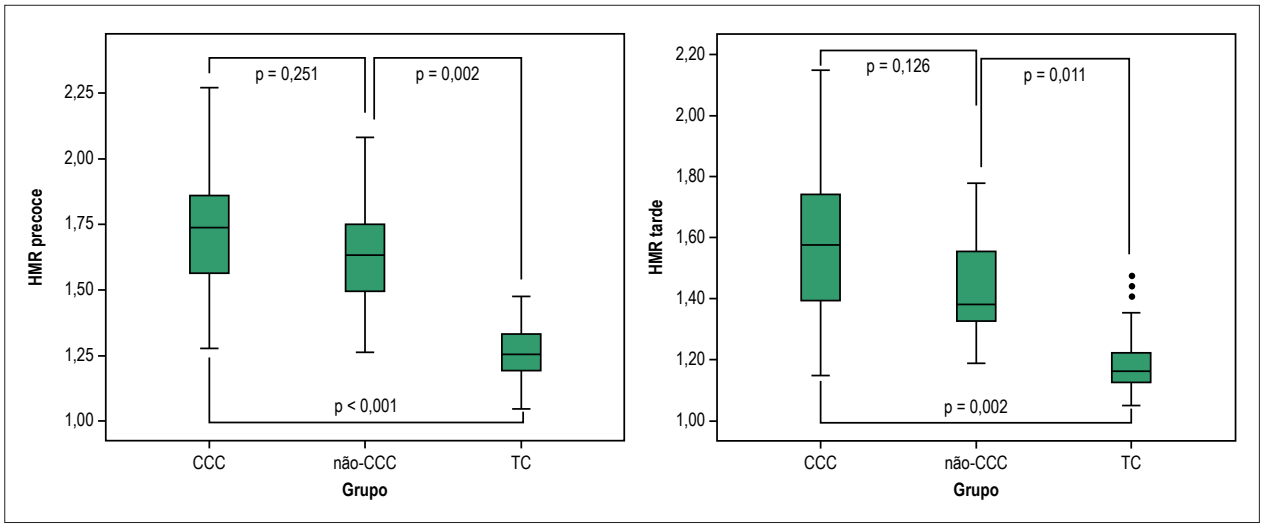


Figura 2 – *HMR precoce e tardia de [123]I-MIBG nos pacientes CCC, não-CCC e TC. HMR precoce - relação das contagens coração/mediastino estimada nas imagens de 15 min (captação precoce). Grupos: CCC: cardiomiopatia chagásica crônica; não-CCC: cardiopatia de outra etiologia que não chagásica; TC: transplantados cardíacos; HMR tardia: relação das contagens coração/mediastino estimada nas imagens de 180min (captação tardia).*

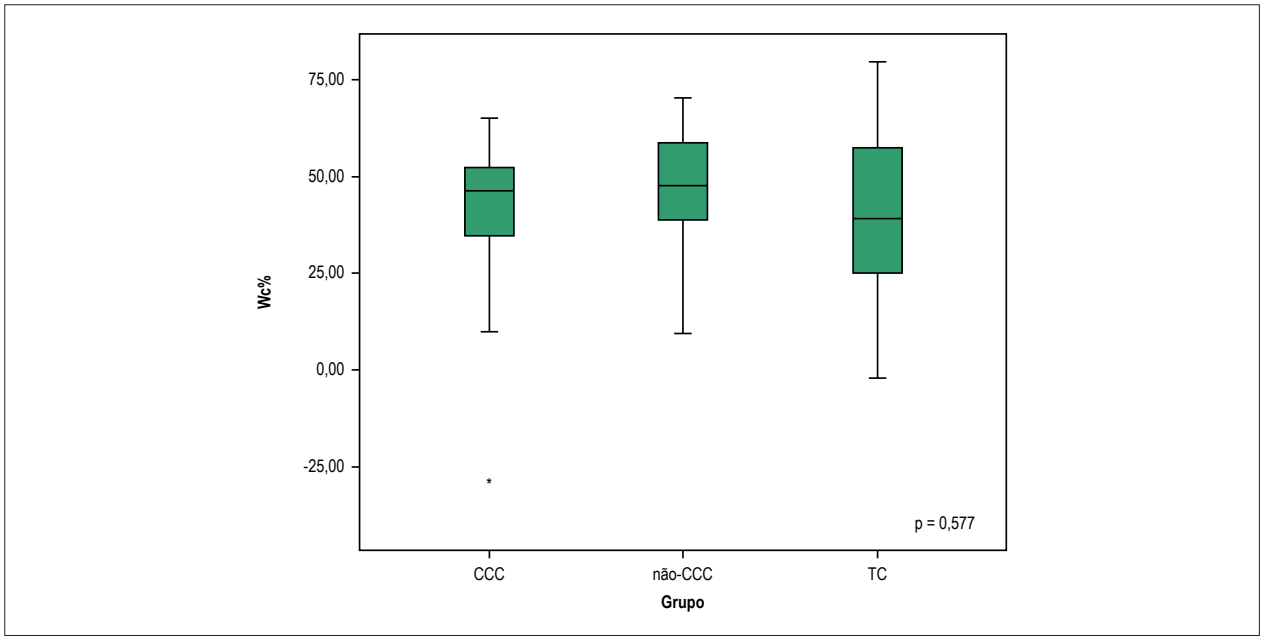


Figura 3 – *Washout cardíaco da [123]I-MIBG (Wc%) nos pacientes CCC, não-CCC e TC. Grupos: CCC: cardiomiopatia chagásica crônica; não-CCC: cardiopatia de outra etiologia que não chagásica; TC: pacientes submetidos a transplante cardíaco.*

Por outro lado, a importância da disfunção simpática na CCC vem sendo questionada por diferentes autores em decorrência de: variação da intensidade da desnervação; ausência de correlação entre desnervação parassimpática e extensão da disfunção miocárdica;[19] presença da disfunção autonômica já nos estágios precoces da doença de Chagas;[4,15,19] correlação entre a persistência do processo inflamatório miocárdico e a morbimortalidade desses pacientes,[35] a despeito dos níveis séricos de catecolaminas.

Os valores estimados para o Wc% mostraram-se elevados e anormais nos três grupos estudados, sendo compatíveis com disfunção simpática em pacientes com IC não diferente dos TC (p = 0,577). É possível que o tônus simpático, traduzido pelo Wc%,[13,28] encontre-se alterado mais precocemente e de maneira mais acentuada que a HMR tardia e, portanto, podendo até mesmo se constituir em parâmetro mais sensível para avaliação prognóstica, conforme já descrito.[33]

Por fim, observamos uma correlação positiva, ainda que fraca, porém com significância estatística entre HMR e FEVE nos portadores de IC. A FEVE é rotineiramente utilizada para avaliação prognóstica na IC.[22,36] Assim, essa fraca correlação pode indicar que esse parâmetro cintilográfico seja mais acurado e mais precocemente alterado, conforme

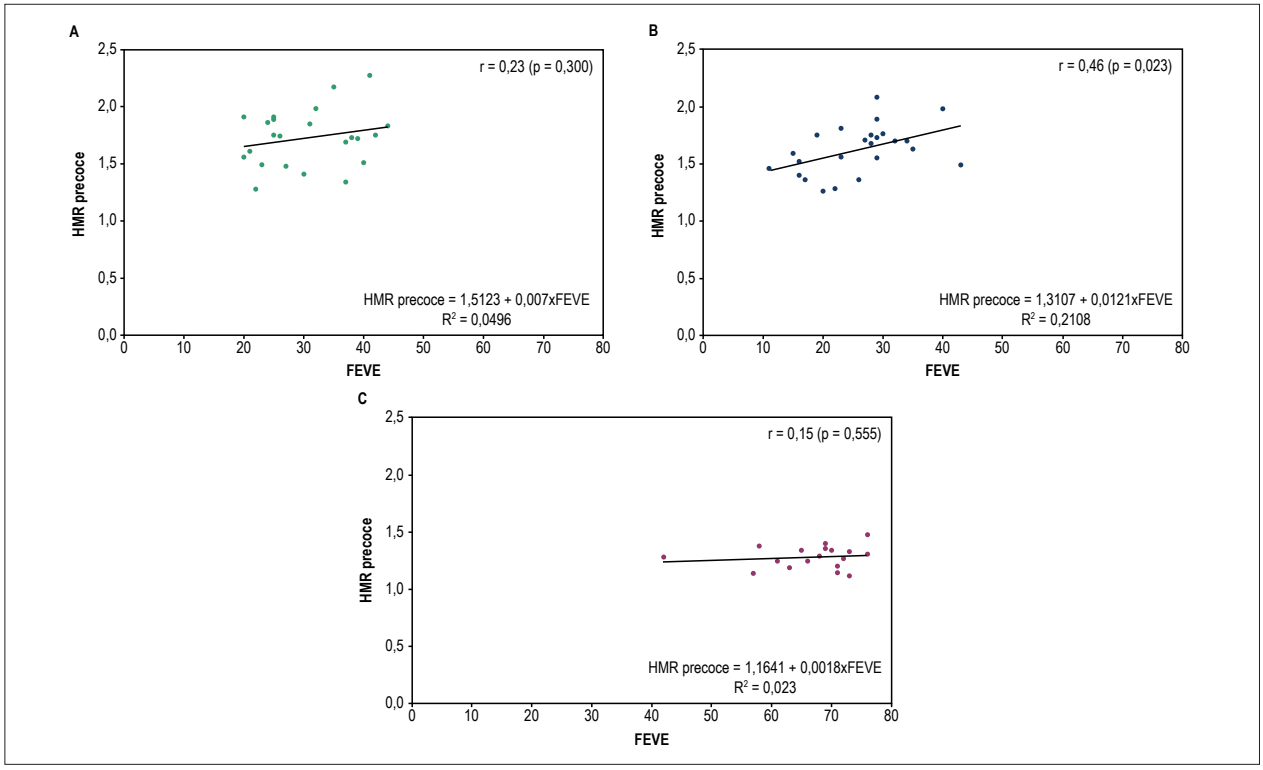


Figura 4 – *Gráfico de dispersão para avaliar a correlação entre a FEVE e a HMR precoce em CCC, não-CCC e TC. HMR precoce - relação das contagens coração/mediastino estimadas nas imagens de 15min (captação precoce); FEVE- fração de ejeção do ventrículo esquerdo. (A) CCC: cardiomiopatia chagásica crônica; (B) não-CCC: cardiopatia de outra etiologia que não chagásica; (C) TC: pacientes submetidos a transplante cardíaco.*

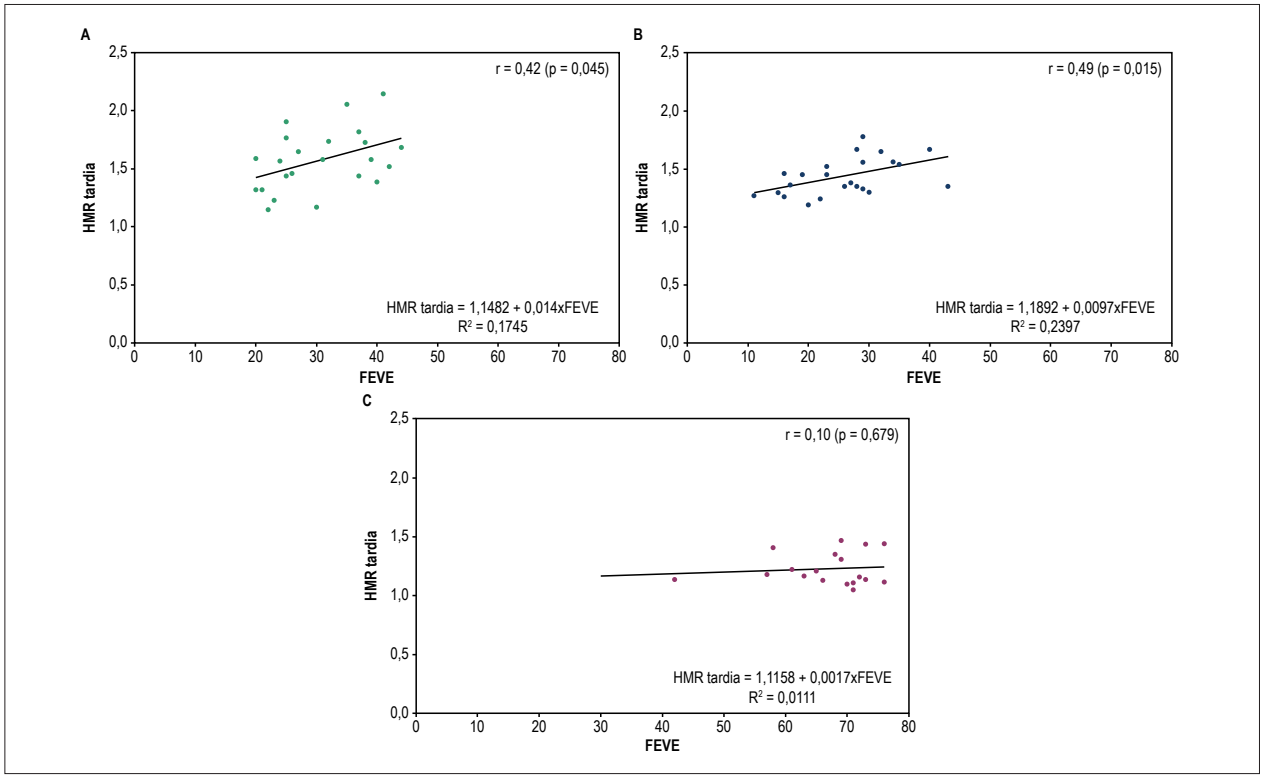


Figura 5 – *Gráfico de dispersão para avaliar a correlação entre a FEVE e a HMR tardia na CCC, não-CCC e TC. HMR tardia - relação das contagens coração/mediastino estimadas nas imagens de 180min (captação tardia); FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. (A) CCC: cardiomiopatia chagásica crônica; (B) não-CCC: cardiopatia de outra etiologia que não chagásica; (C) TC: pacientes submetidos a transplante cardíaco.*

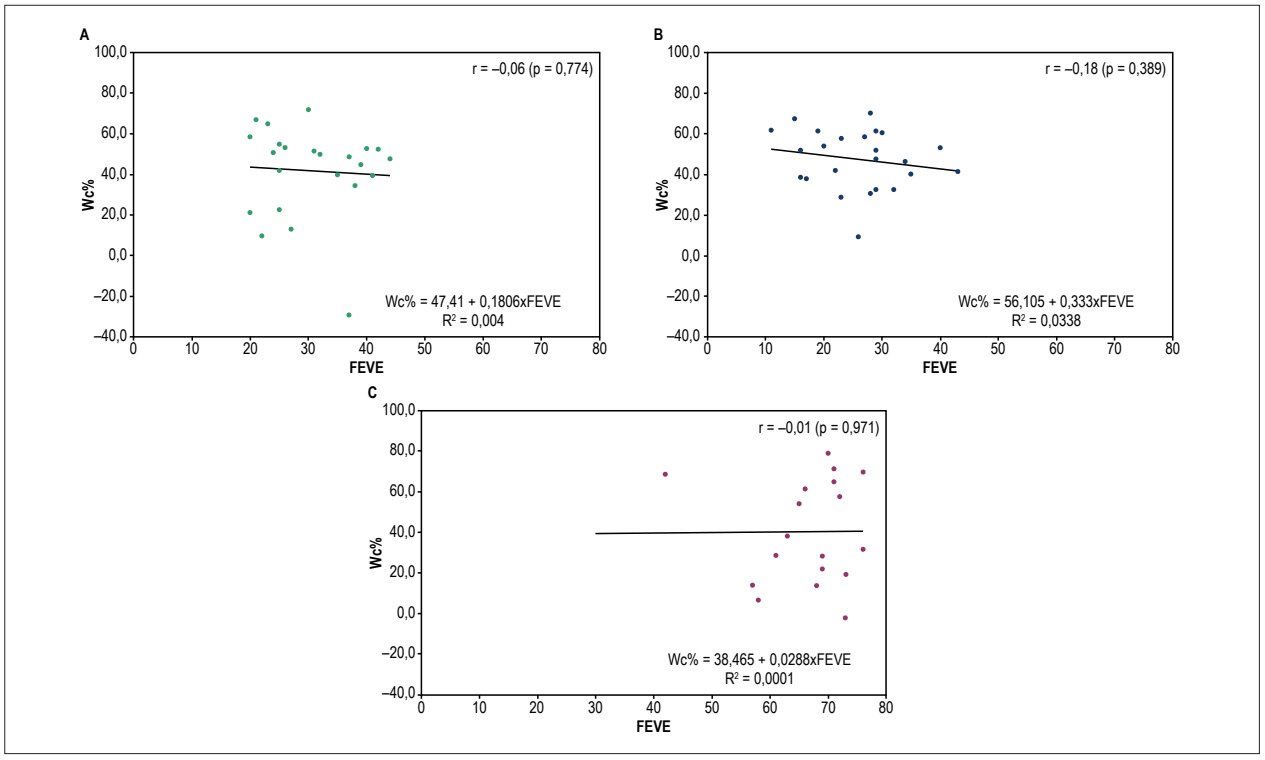


Figura 6 – *Gráfico de dispersão para avaliar a correlação entre a FEVE e o washout cardíaco da [123]I-MIBG (Wc%) na CCC, não-CCC e TC. CCC: cardiomiopatia chagásica crônica; FEVE:fração de ejeção do ventrículo esquerdo. (A) CCC: cardiomiopatia chagásica crônica; (B) não-CCC: cardiopatia de outra etiologia que não chagásica; (C) TC: pacientes submetidos a transplante cardíaco.*

relatado por Ogita et al., sugerindo que seja melhor preditor prognóstico que a FEVE.[33] Ressaltamos também que a correlação entre HMR precoce e tardia com FEVE em pacientes CCC identificada por este estudo ainda não foi descrita na literatura.

Limitações do estudo

Trata-se de estudo transversal, não randomizado e de pacientes portadores de IC avançada, classe funcional II-IV (NYHA), de modo que os achados não podem ser generalizados para todos os portadores de CCC. Não existem valores de referência rigidamente estabelecidos para a quantificação dos parâmetros cintilográficos em função do uso de diferentes metodologias (uso de fator de decaimento, correção da penetração septal do iodo).[28,29] A manutenção da medicação pelos pacientes (iECA e betabloqueadores) pode ter superestimado os valores de HMR e influenciado nossos resultados, embora o número de pacientes em uso de medicamentos não tenha diferido entre aqueles com CCC e não-CCC, tendo a maioria dos estudos da literatura sido realizada dessa maneira em função da gravidade da IC.[24,25,33]

Conclusão

Este estudo evidenciou a presença de disfunção autonômica simpática cardíaca à cintilografia miocárdica ([123]I-MIBG) independentemente da etiologia da IC, sendo de mesma magnitude em portadores de CCC e não-CCC quando comparados a pacientes TC.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Marino VSP, Dumont SM, Mota LG, Moreira MCV; Obtenção de dados: Marino VSP, Mota LG, Braga DS, Freitas SS, Moreira MCV; Análise e interpretação dos dados: Marino VSP, Dumont SM, Moreira MCV; Análise estatística: Marino VSP, Moreira MCV; Obtenção de financiamento: Moreira MCV; Redação do manuscrito: Marino VSP, Dumont SM, Freitas SS, Moreira MCV; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Marino VSP, Dumont SM, Mota LG, Braga DS, Freitas SS, Moreira MCV.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPEMIG.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de teses de Pós-Doutorado de Viviane Santuari Parisotto Marino pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais - Comitê de ética em Pesquisa (COEP) sob o número de protocolo ETIC 0116.0.203.000-11. 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. Roger VL. Epidemiology of heart failure. Circ Res. 2013;113(6):646-59.
2. Bocchi EA. Heart failure in South America. Curr Cardiol Rev. 2013;9(2):147-56.
3. Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. Int J Cardiol. 2005;102(2):239-47.
4. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. Int J Cardiol. 1997;60(2):187-93.
5. Vilas Boas LG, Bestetti RB, Otaviano AP, Cardinalli-Neto A, Nogueira PR. Outcome of Chagas cardiomyopathy in comparison to ischemic cardiomyopathy. Int J Cardiol.167(2):486-90.
6. Barbosa AP, Cardinalli Neto A, Otaviano AP, Rocha BF, Bestetti RB. Comparison of outcome between Chagas cardiomyopathy and idiopathic dilated cardiomyopathy. Arq Bras Cardiol. 2011;97(6):517-25.
7. Bristow MR. Why does the myocardium fail? Insights from basic science. Lancet. 1998 Aug;352 Suppl 1:Si8-14.
8. Meredith IT, Eisenhofer G, Lambert GW, Dewar EM, Jennings GL, Esler MD. Cardiac sympathetic nervous activity in congestive heart failure. Evidence for increased neuronal norepinephrine release and preserved neuronal uptake. Circulation. 1993;88(1):136-45.
9. Ungerer M, Bohm M, Elce JS, Erdmann E, Lohse MJ. Altered expression of beta-adrenergic receptor kinase and beta 1-adrenergic receptors in the failing human heart. Circulation. 1993;87(2):454-63.
10. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. J Am Coll Cardiol. 2009;54(19):1747-62.
11. Bestetti RB, Coutinho-Netto J, Staibano L, Pinto LZ, Muccillo G, Oliveira JS. Peripheral and coronary sinus catecholamine levels in patients with severe congestive heart failure due to Chagas' disease. Cardiology. 1995;86(3):202-6.
12. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. J Am Coll Cardiol. 2009;54(5):375-85.
13. Carrio I, Cowie MR, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG. Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure. JACC Cardiovasc Imaging. 2010;3(1):92-100.
14. Vasudevan NT, Mohan ML, Goswami SK, Prasad SV. Regulation of β-adrenergic receptor function: an emphasis on receptor resensitization. Cell Cycle. 2011;10(21):3684-91.
15. Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. Am Heart J. 2001;141(2):260-5.
16. Gerbi FC, Takahashi JT, Cardinalli-Neto A, Nogueira PR, Bestetti RB. Heart rate variability in the frequency domain in chronic Chagas disease: Correlation of autonomic dysfunction with variables of daily clinical practice. Int J Cardiol.150(3):357-8.
17. Marin-Neto JA, Bromberg-Marin G, Pazin-Filho A, Simões MV, Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. Int J Cardiol. 1998;65(3):261-9.
18. Landesmann MC, da Fonseca LM, de B Pereira B, do Nascimento EM, Rosado-de-Castro PH, de Souza SA, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine cardiac imaging as a method to detect early sympathetic neuronal dysfunction in chagasic patients with normal or borderline electrocardiogram and preserved ventricular function. Clin Nucl Med. 2011;36(9):757-61.
19. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. Circulation. 2007;115(9):1109-23.
20. Miranda CH, Figueiredo AB, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simoes MV. Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-metaiodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. J Nucl Med. 2011;52(4):504-10.
21. Gadioli LP, Miranda CH, Pintya AO, de Figueiredo AB, Schmidt A, Maciel BC, et al. The severity of ventricular arrhythmia correlates with the extent of myocardial sympathetic denervation, but not with myocardial fibrosis extent in chronic Chagas cardiomyopathy : Chagas disease, denervation and arrhythmia. J Nucl Cardiol. 2018;25(1):75-83.
22. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. Circulation. 2007;115(9):1101-8.
23. Estorch M, Camprecios M, Flotats A, Mari C, Berna L, Catafau AM, et al. Sympathetic reinnervation of cardiac allografts evaluated by 123I-MIBG imaging. J Nucl Med. 1999;40(6):911-6.
24. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al; ADMIRE-HF Investigators. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. J Am Coll Cardiol. 2010;55(20):2212-21.
25. Nakata T, Nakajima K, Yamashina S, Yamada T, Momose M, Kasama S, et al. A pooled analysis of multicenter cohort studies of (123)I-mIBG imaging of sympathetic innervation for assessment of long-term prognosis in heart failure. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6(7):772-84.
26. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brazilian Consensus on Chagas Disease. Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38 Suppl. 3:7-29.
27. 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. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(3):233-70. Erratum in: Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17(4):412. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17 (9):969.
28. Morozumi T, Kusuoka H, Fukuchi K, Tani A, Uehara T, Matsuda S, et al. Myocardial iodine-123-metaiodobenzylguanidine images and autonomic nerve activity in normal subjects. J Nucl Med. 1997;38(1):49-52.
29. Patel AD, Iskandrian AE. MIBG imaging. J Nucl Cardiol. 2002;9(1):75-94.

30. Perkins A. Nuclear medicine: science and safety: London: John Libbey Company; 1995.

31. Montgomery DC. Design and Analysis of Experiments. New York: John Wiley & Sons; 1991.

32. Johnson RA, Bhattacharyya G. Statistics: principles and methods: New York: John Wiley & Sons; 1987.

33. Ogita H, Shimonagata T, Fukunami M, Kumagai K, Yamada T, Asano Y, et al. Prognostic significance of cardiac (123)I metaiodobenzylguanidine imaging for mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: a prospective study. Heart. 2001;86(6):656-60.

34. Stefanelli A, Treglia G, Bruno I, Rufini V, Giordano A. Pharmacological interference with 123I-metaiodobenzylguanidine: a limitation to developing cardiac innervation imaging in clinical practice? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17(10):1326-33.

35. Machado FS, Jelicks LA, Kirchhoff LV, Shirani J, Nagajyothi F, Mukherjee S, et al. Chagas heart disease: report on recent developments. Cardiol Rev. 2012;20(2):53-65.

36. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. N Engl J Med. 2006;355(8):799-808.

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

Atividade Simpática Cardíaca e Teoria Neuro-Humoral na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida: Já Aprendemos o Suficiente?

Cardiac Sympathetic Activity and the Neuro-Humoral Theory on Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Have We Learned Enough?

Thiago Quinaglia A. C. Silva e Otávio R. Coelho-Filho

Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Disautonomia Simpática na Insuficiência Cardíaca pela ^{123}I-MIBG: Comparação entre Pacientes Chagásicos, não-Chagásicos e Transplantados Cardíacos

Desde a década de 1970,[1,2] em estudos observacionais e, mais recentemente, em testes randomizados controlados por placebo,[3,4] tem-se demonstrado que o uso de antagonistas dos receptores beta-1 adrenérgicos no miocárdio mitiga os efeitos da insuficiência cardíaca com redução fração de ejeção (ICFER). A mortalidade foi reduzida em 34 a 65%, segundo tais estudos. No entanto, a inibição da ação do sistema nervoso simpático (SNS) periférico pelo bloqueio dos receptores alfa-1 ou pela estimulação dos receptores alfa-2 revelou resultados negativos, ou mesmo um aumento da mortalidade, apesar da redução dos níveis plasmáticos de norepinefrina.[5-7] Isso indica que os efeitos do SNS nos receptores miocárdicos, mais do que nos periféricos, desempenham um papel fundamental na fisiopatologia da ICFER.

A hiperativação do SNS e do eixo renina-angiotensina-aldosterona, juntamente com o aumento de peptídeos dependentes de carga e ativação de cascatas inflamatórias constituem a teoria neuro-humoral da progressão da ICFER. A resposta neuro-humoral neutraliza e compensa um insulto inicial do miocárdio, mas a longo prazo, ela contribui para a progressão da doença, de tal forma que, sem tratamento adequado, a homeostase cardiovascular eventualmente sucumbe. Por esse motivo, é fácil entender porque terapias visando controlar essa resposta neuro-humoral mudaram dramaticamente a história natural da ICFER.

Embora a teoria neuro-humoral tenha servido de alicerce para o tratamento da insuficiência cardíaca, o mesmo não se verificou na avaliação diagnóstica da ICFER. Com exceção do uso (ainda) escasso do peptídeo natriurético cerebral (BNP), o diagnóstico e acompanhamento desses pacientes têm se baseado amplamente na estimativa da fração de ejeção (FE). Este parâmetro é obviamente muito importante, mas, além de ser altamente variável (a variabilidade interobservador pode chegar a 13%),[8] a redução da FE ocorre tardiamente na progressão da doença,[9] quando a intervenção é frequentemente menos eficaz. Assim, novos métodos que contemplem a detecção precoce do miocárdio em risco e permitam quantificar uma resposta ao tratamento são desejáveis.

A avaliação da atividade simpática cardíaca, em teoria, atende a esses critérios. A cintilografia com iodo123 – metaiodobenzilguanidina (^{123}I-MIBG) é um método bem conhecido para estimar a atividade cardíaca do SNS e, apesar de não ser largamente aplicado, pode fornecer informações importantes sobre uma lesão miocárdica precoce[10] e sobre a resposta ao bloqueio dos receptores beta-1 adrenérgicos.[11] Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Marino et al.,[12] apresentam um estudo com desenho instigante, e esclarecem como ocorre a disfunção simpática cardíaca em pacientes com ICFER. No estudo, os pacientes com cardiomiopatia da doença de Chagas aparentam ter disfunção cardíaca simpática semelhante à de outros pacientes com ICFER. Estes resultados talvez ressaltem o fato de que a eficácia do tratamento não varia entre os grupos de ICFER. Juntamente com a literatura científica publicada, é possível inferir que a doença cardíaca do Chagas começa com denervação simpática, evolui para distúrbios de perfusão e termina no comprometimento da motilidade.[13,14] A intervenção com tratamento médico otimizado poderia, então, retardar a progressão para a doença terminal. Além disso, o manuscrito revela que a função simpática em pacientes com ICFER sob tratamento adequado ainda está abaixo dos limites normais conforme estudos anteriores, sugerindo um possível risco residual relacionado à hiperativação do SNS.

O estudo de Marino et al.,[12] é oportuno porque lembra aos clínicos e pesquisadores que, para manter os progressos na melhoria do tratamento e na prevenção das doenças, é extremamente necessário manter o entendimento de sua fisiopatologia. A hiperativação do SNS, do eixo renina-angiotensina-aldosterona e as cascatas inflamatórias ativadas, entre outros, são pedras angulares da doença. Novos biomarcadores para avaliar o risco miocárdico precoce são altamente necessários, e alguns exemplos interessantes parecem estar a caminho. Realce tardio com gadolínio, fração de volume extracelular e quantificação do tamanho dos miócitos, avaliados por ressonância magnética cardíaca, avaliação de deformação do miocardio ("strain" por ecocardiografia) e a realização de cintilografia cardíaca global e regional com ^{123}I-MIBG por imagem nuclear são métodos promissores, mas que requerem validação em coortes maiores e em testes clínicos controlados. Assim, métodos estabelecidos e novos poderão ser integrados para fornecer uma avaliação completa do paciente com ICFER, e talvez reduzir ainda mais o impacto dessa enfermidade tão ameaçadora.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Disautonomias Primárias; Cardiomiopatia Chagásica; Cintilografia Miocárdica; ^{123}I-metaiodobenzilguanidina (^{123}I-MIBG).

Correspondência: Otavio Rizzi Coelho-Filho •
Disciplina de Cardiologia - Departamento de Medicina Interna - Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP. Rua Vital Brasil, 251. CEP 13083-888, Cidade Universitária "Zeferino Vaz", Campinas, SP - Brasil
E-mail: orcfilho@unicamp.br ou tavicocoelho@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20180148

Referências

1. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. Lancet. 1979;1(8131):1374-6.
2. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. Br Heart J. 1975;37(10):1022-36.
3. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999;353(9169):2001-7.
4. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med. 1996;334(21):1349-55.
5. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med. 1986;314(24):1547-52.
6. Lang CC, Rayos GH, Chomsky DB, Wood AJ, Wilson JR. Effect of sympathoinhibition on exercise performance in patients with heart failure. Circulation. 1997;96(1):238-45.
7. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, et al; MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). Eur J Heart Fail. 2003;5(5):659-67.
8. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. J Am Coll Cardiol. 2013;61(1):77-84.
9. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt A):2751-68.
10. Lotze U, Kober A, Kaepplinger S, Neubauer S, Gottschild D, Figulla HR. Cardiac sympathetic activity as measured by myocardial 123-I-metaiodobenzylguanidine uptake and heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 1999;83(11):1548-51.
11. Yamazaki J, Muto H, Kabano T, Yamashina S, Nanjo S, Inoue A. Evaluation of beta-blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy--Clinical meaning of iodine 123-metaiodobenzylguanidine myocardial single-photon emission computed tomography. Am Heart J. 2001;141(4):645-52.
12. Marino VP, Dumont SM, Mota SG, Braga LS, Freitas S, Moreira MC. Disautonomia simpática na insuficiência cardíaca pela ^{123}I-MIBG: comparação entre pacientes chagásicos, não chagásicos e transplantes cardíacos. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):182-190.
13. Simoes MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin-Filho A, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2000;86(9):975-81.
14. Bestetti RB, Coutinho-Netto J, Staibano L, Pinto LZ, Muccillo G, Oliveira JS. Peripheral and coronary sinus catecholamine levels in patients with severe congestive heart failure due to Chagas' disease. Cardiology. 1995;86(3):202-6.

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

Papel da Avaliação Aortográfica Quantitativa da Regurgitação Aórtica por Videodensitometria na Orientação do Implante da Valva Aórtica Transcateter

The Role of Quantitative Aortographic Assessment of Aortic Regurgitation by Videodensitometry in the Guidance of Transcatheter Aortic Valve Implantation

Yosuke Miyazaki,[1] Rodrigo Modolo,[2,3] Mohammad Abdelghani,[2] Hiroki Tateishi,[4] Rafael Cavalcante,[1] Carlos Collet,[2] Taku Asano,[2] Yuki Katagiri,[2] Erhan Tenekecioglu,[1] Rogério Sarmento-Leite,[5] José A. Mangione,[6] Alexandre Abizaid,[7] Osama I.I. Soliman,[1,8] Yoshinobu Onuma,[1,8] Patrick W. Serruys,[9] Pedro A. Lemos,[10] Fabio S. de Brito Jr.[11]

Department of Cardiology - Thoraxcenter, Erasmus Medical Center Rotterdam,[1] Rotterdã – Países Baixos

Department of Cardiology - the Academic Medical Center - University of Amsterdam,[2] Amsterdã – Países Baixos

Departamento de Medicina Interna - Divisão de Cardiologia - Universidade de Campinas (UNICAMP),[3] Campinas, SP – Brasil

Division of Cardiology - Department of Clinical science and Medicine - Yamaguchi University Graduate School of Medicine,[4] Ube, Yamaguchi – Japão

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia e Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre,[5] Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo,[6] São Paulo, SP – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,[7] São Paulo, SP – Brasil

Cardialysis,[8] Rotterdã – Países Baixos

NHLI, Imperial College London,[9] London – Reino Unido

Hospital Israelita Albert Einstein,[10] São Paulo, SP – Brasil

Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,[11] São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A pós-dilatação com balão (PDB) é normalmente necessária para otimização do implante da válvula cardíaca transcateter (THV), uma vez que o "escape" ou *leak* paravalvar (PVL) após implante de valva aórtica transcateter está associada com desfecho ruim e mortalidade. A avaliação quantitativa da gravidade do PVL antes e após a PDB é mandatória para se avaliar adequadamente o PVL e, assim, melhorar os resultados e os desfechos do implante.

Objetivo: Investigar uma avalição angiográfica quantitativa da regurgitação aórtica (RA) por videodensitometria (VD-RA) antes e após a PDB.

Métodos: Resultados da VD-RA antes e após a PDB foram analisados em 61 casos.

Resultados Houve diminuição significativa da VD-RA de 24,0(18,0-30,5)% para 12,0(5,5-19,0)% ($p < 0,001$; $p < 0,05$ bilateral foi definido como significância estatística). O delta relativo de VD-RA após a PDB variou de -100% (melhora) a +40% (piora) e o valor mediano foi -46,2%. As frequências de melhora, ausência de mudança, e piora foram 70% (n = 43), 25% (n = 15) e 5% (n = 3), respectivamente. Observou-se RA significativo (VD-RA > 17%) em 47 pacientes (77%) antes e em 19 pacientes (31%) após a PDB.

Conclusões: A VD-RA após o implante de THV possibilita a avaliação quantitativa da regurgitação pós-TAVI, e pode auxiliar na tomada de decisão quanto à realização ou não da PDB, bem como na avaliação de sua eficácia. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):193-202)

Palavras-chave: Insuficiência da Valva Aórtica/diagnóstico por imagem; Angiografia/avaliação; Implante de Prótese de Valva Cardíaca; Substituição da Valva Aórtica Transcateter.

Correspondência: Patrick W. Serruys •
P.O. Box 2125, 3000 CC. Rotterdã – Países Baixos
E-mail: patrick.w.j.c.serruys@gmail.com, patrick.w.j.c.serruys@pwserruys.com
Artigo recebido em 29/11/2017, revisado em 18/02/2018, aceito em 07/03/2018

DOI: 10.5935/abc.20180139

Abstract

Background: *Balloon post-dilatation (BPD) is often needed for optimizing transcatheter heart valve (THV) implantation, since paravalvular leak (PVL) after transcatheter aortic valve implantation is associated with poor outcome and mortality. Quantitative assessment of PVL severity before and after BPD is mandatory to properly assess PVL, thus improving implantation results and outcomes.*

Objective: *To investigate a quantitative angiographic assessment of aortic regurgitation (AR) by videodensitometry before and after BPD.*

Methods: *Videodensitometric-AR assessments (VD-AR) before and after BPD were analysed in 61 cases.*

Results: *VD-AR decreased significantly from 24.0[18.0-30.5]% to 12.0[5.5-19.0]% ($p < 0.001$, a two-tailed $p < 0.05$ defined the statistical significance). The relative delta of VD-AR after BPD ranged from -100% (improvement) to +40% (deterioration) and its median value was -46.2%. The frequency of improvement, no change, and deterioration were 70% (n = 43), 25% (n = 15) and 5% (n = 3), respectively. Significant AR (VD-AR > 17%) was observed in 47 patients (77%) before and in 19 patients (31%) after BPD.*

Conclusions: *VD-AR after THV implantation provides a quantitative assessment of post-TAVI regurgitation and can help in the decision-making process on performing BPD and in determining its efficacy. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):193-202)*

Keywords: *Aortic Valve Insufficiency/diagnostic imaging; Angiography/evaluation; Heart Valve Prosthesis Implantation; Transcatheter Aortic Valve Replacement.*

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

Introdução

A pós-dilatação com balão (PDB) é geralmente um procedimento necessário para se otimizar o implante da válvula cardíaca transcateter (THV), uma vez que a ocorrência de "escape" ou *leak* paravalvar (PVL) após implante da valva aórtica transcateter (TAVI) está associada com prognóstico fatal em longo prazo.[1-5] A incidência de PVL moderada a grave após TAVI varia entre 0 a 24% e a de PVL leve entre 7 e 70%.[6] A PBD é realizada em 21 a 28% dos casos com THV de primeira geração.[7,8] Apesar de gerações mais recentes de THV terem sido desenvolvidas com intuito de se reduzir a ocorrência de PVL, a PDB ainda é realizada em até 17% dos casos com THVs de nova geração.[7,9,10] Assim, a PBD continua sendo uma importante técnica para se otimizar a implantação de THV.

O *Valve Academic Research Consortium-2* (VARC-2) recomenda realizar avaliações hemodinâmicas quantitativas e semi-quantitativas da gravidade do PVL e estabelecer outras definições para insuficiência valvar além de PVL leve.[11] O TAVI sob sedação consciente tem sido amplamente realizado na prática clínica (abordagem minimalista), restringindo a utilização da ecocardiografia transesofágica (ETE) no TAVI e aumentando o papel da aortografia como ferramenta para determinar a gravidade do PVL durante o procedimento. Recentemente, relatamos a validação *in vitro* e *in vivo* da avaliação angiográfica quantitativa da regurgitação aórtica (RA) por videodensitometria (VD) após implante de THV, mostrando excelente reprodutibilidade e acurácia.[12] Essa técnica possibilita uma avaliação precisa da gravidade do PVL e tem mostrado que uma RA > 17% avaliada pelo método (VD-AR) está correlacionada com aumento da mortalidade e remodelamento reverso prejudicado, como evidenciado pela ecocardiografia pós TAVI.[13,14] Esse ponto de corte prognóstico (VD-AR > 17%) do momento anterior à PDB ao momento pós-PDB ainda não foi estudado. O objetivo do presente estudo foi avaliar uma abordagem aortográfica quantitativa do PVL por VD antes e após PDB.

Métodos

Delineamento do estudo

Este é um relatório de pacientes incluídos entre janeiro de 2008 e janeiro de 2013 no registro brasileiro de TAVI. A lista dos centros participantes, os critérios de inclusão e exclusão, e a descrição técnica do procedimento de TAVI foram apresentados anteriormente.[15] O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética de cada centro participante, e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento. Um total de 399 pacientes foram incluídos no registro brasileiro de TAVI nesse período. Foi possível a análise dos resultados da VD-RA de 288 pacientes.[16] Entre esses, 102 pacientes foram submetidos à PDB e, em 17 casos, não havia angiografia disponível antes da PDB. Dos 85 casos com aortografias antes e após a PDB, a análise dos exames de VD-AR foi possível em 61 casos (Figura 1). As razões para impossibilidade de análise estão descritas na Figura 1.

Avaliação aortográfica da RA

A angiografia da raiz aórtica foi realizada antes e após a PDB, usando-se o mínimo de 20mL de contraste não iônico injetado por um cateter *pigtail* posicionado acima da válvula protética (no caso de um *stent* expansível por balão) ou no interior do terço distal do dispositivo (no caso de um *stent* auto-expansível). O volume total de contraste e velocidade de injeção, o tamanho do cateter e a projeção foram decididos pelos cirurgiões. A avaliação visual da RA foi realizada por observadores experientes com base na classificação de Sellers.[17] A avaliação dos aortogramas pós-PDB foi realizada às cegas por observadores diferentes daqueles que analisaram os aortogramas pré-PDB.

Quantificação da RA por tecnologia videodensitométrica

Resultados das VD-AR antes e após a PDB foram analisados em um laboratório central independente (*Cardialysis Clinical*

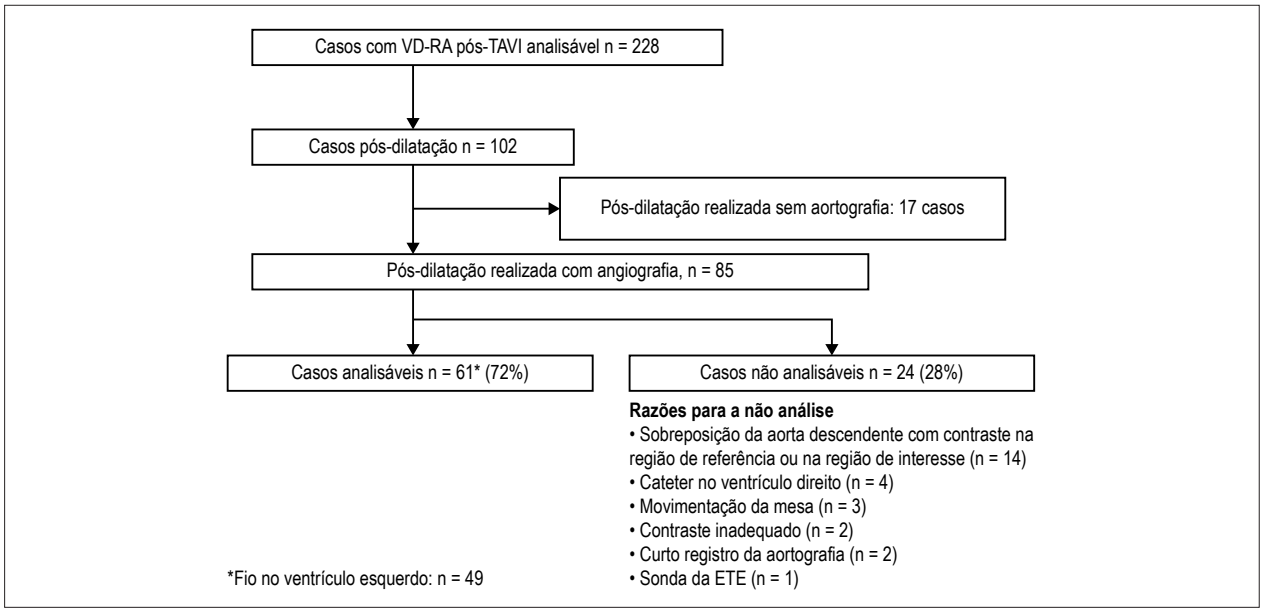


Figura 1 – *Fluxograma do estudo. TAVI: implante da valva aórtica transcateter; VD-RA: avaliação da regurgitação aórtica por videodensitometria; ETE: ecocardiografia transesofágica.*

Trials Management and Core Laboratories, Roterdã, Holanda) por observadores experientes por meio de um software específico (CAAS A-Valve 2.0.2; Pie Medical Imaging, Maastricht, Holanda). Os detalhes dessa técnica foram previamente descritos.[12-14,16,18] Após o delineamento da raiz aórtica (i.e., a região de referência) e do terço subaórtico do ventrículo esquerdo (i.e., região de interesse, ROI) foram geradas curvas tempo x densidade do contraste para ambas as regiões durante três ou mais ciclos cardíacos após a injeção do contraste. As áreas sob as curvas (AUCs) foram calculadas automaticamente e representam a integral tempo x densidade. A VD-RA é automaticamente calculada como a razão entre a AUC da ROI para a AUC da região de referência (Figura 2). Teoricamente, o valor da VD-AR pode variar de 0% a 100%. O valor do delta relativo da VD-RA foi calculado como: (VD-RA após PDB - VD-RA antes da PDB)/ VD-RA antes da PDB, onde um valor negativo indicou uma melhora da gravidade da RA.

THV e razão entre o diâmetro do balão pós-dilatação / diâmetro do anel

Tomografia computadorizada *multislice* foi realizada seguindo o protocolo local. O "*cover index*" foi calculado como (diâmetro nominal da prótese – diâmetro do anel) / (diâmetro nominal da prótese) x 100. A razão tamanho do balão de pós-dilatação / diâmetro do anel foi calculada como (diâmetro nominal do balão – diâmetro do anel)/(diâmetro nominal do balão) x 100.

Análise estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média ± desvio padrão,[19] e aquelas sem distribuição normal expressas em mediana e intervalo interquartil (IIQ). O teste de Mann-Whitney foi usado para comparar as variáveis contínuas entre amostras independentes. O teste de Wilcoxon foi usado para comparações das medidas antes e após a PDB. Todas as análises foram realizadas com o programa SPSS 23 (IBM, Armonk, NY, EUA). Um valor de $p < 0,05$ bilateral foi estabelecido para significância estatística.

Resultados

As características basais e os dados ecocardiográficos dos pacientes (n = 61) são apresentados na Tabela 1. A idade média foi 81,6 ± 7,6 anos, e os pacientes apresentavam um elevado risco de mortalidade – 8.8(4,6-16,3) – segundo a *Society of Thoracic Surgeons-Predicted Risk Of Mortality* (STS) – 8,8(4.6-16.3). Foi utilizada a prótese CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN, EUA) (72%) ou SapienXT (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EUA) (28%). Na maioria dos casos, o TAVI foi realizado sob anestesia geral (98%) por acesso transfemoral (97%).

Influência da PDB sobre a VD-RA

Resultados de VD-RA de cada indivíduo antes e após a PDB estão apresentados na Figura 3, e um dos casos encontra-se representado na Figura 2 e no Vídeo 1. Houve diminuição significativa na VD-RA, de 24,0% (18,0-30,5%) (antes da PDB) para 12,0% (5,5-19,0%) (após a PDB) ($p < 0,001$). Os valores absolutos medianos do delta VD-RA foi -10,0%, correspondendo a um delta relativo de -46,2% (-100% a +40%). Houve melhora ou piora da RA (definido pelo exame de VD-RA) em 82% (n = 50) e 18% (n = 11%), respectivamente (Figura 4). O percentil 25 do delta relativo do VD-RA foi 20%, e esse ponto de corte foi arbitrariamente usado para definir a ocorrência de mudança significativa – um delta relativo > +20% como "piora significativa". Quarenta e três (70%) pacientes apresentaram melhora significativa, em 15 pacientes (25%)

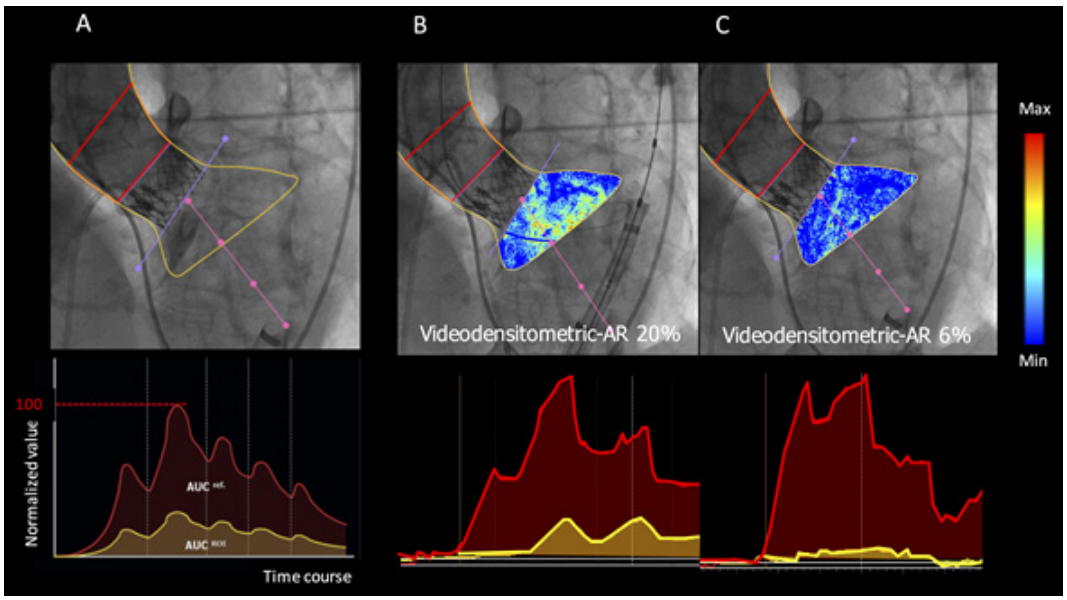


Figura 2 – *Avaliação videodensitométrica da regurgitação aórtica. A) Delineamento da raiz aórtica (região de referência: área vermelha na aortografia) e do terço sub-aórtico do ventrículo esquerdo (ROI, região de interesse: região em amarelo na aortografia) exibido pelo analisador. Curvas tempo-densidade são fornecidas para ambas as regiões: ROI (em amarelo) e região de referência (em vermelho) e a área sob a curva (AUC) é automaticamente computada pelo programa de integrais tempo-densidade. A avaliação da regurgitação aórtica por videodensitrometria corresponde à AUC relativa, a qual é automaticamente calculada como a razão entre a AUC relativa na ROI (amarela) e aquela na área de referência (vermelha). Teoricamente, o valor da VD-RA varia de 0 a 1. B) Exemplo da medida de VD-RA antes da PDB. C) Exemplo de medida de VD-RA após a PDB. Reproduzido de Tateishi et al. EuroIntervention 2016.*[14]

não houve mudança, e 2 pacientes (5%) apresentaram piora significativa. O *cover index* do THV foi de 11,5 (4,1 – 15,9), variando de 0,0% a 22,8% nos pacientes com melhora significativa no RA, e 13,8 (3,3 – 16,5), variando entre -29,0% e 1,3% naqueles sem mudanças e naqueles com piora significativa no RA. A razão tamanho do balão pós-dilatação/diâmetro do anel foi de 0,0(-7,9 – 7,6), variando de -25,0% a 14,3% em pacientes com melhora significativa no RA, e 0,0(-5,6 – 13,4), com variação entre -33,3% e 16,4% naqueles sem mudanças ou com piora significativa no RA.

Mudanças no RA segundo classificação de Sellers

Antes da PDB, a partir de um exame visual, o RA foi classificado como grau III de Sellers em 36 pacientes (50%), e grau II em 25 pacientes (41%). Após a pós-dilatação, havia 3 casos (5%) com grau III de Sellers, 19 (31%) com grau II, 34 (56%) com grau I de Sellers e 5 (8%) com grau 0. Em 34 dos 36 pacientes com grau III de Sellers antes da PDB, houve diminuição do grau em 34 pacientes – para grau II de Sellers em 16, para grau I em 17, e grau 0 em um paciente). Em 25 pacientes com grau II de Sellers antes da PDB, houve melhora no EP para grau I de Sellers em 17 pacientes e para Sellers 0 em 4 pacientes, e piora para grau III em um paciente, não observando mudanças em 3 pacientes com grau II (Figura 5).

Eficácia da PDB

Antes da PDB, uma VD-RA > 17%, valor com importância prognóstica em longo prazo, foi observada em 47 pacientes (77%); 14 casos (23%) apresentaram VD-RA ≤ 17%, 11 desses (79%) avaliados como grau II de Sellers antes da PDB e 3 (21%) como grau III de Sellers. Após a PDB, VD-RA > 17% foi observada em 19 pacientes (com diminuição de 77% a 31% dos indivíduos), 3 (16%) apresentaram grau III de Sellers, 10 (53%) com grau II de Sellers, e 6 com grau I (32%) (Figura 6). Além disso, entre os pacientes com VD-RA > 17%, houve 7 mortes (35%) durante o período de acompanhamento, ao passo que naqueles com VD-RA ≤ 17% (n = 42), 8 pacientes (19%) morreram.

A pré-dilatação foi realizada em 18 pacientes e não teve efeito sobre a RA avaliada por VD. A VD-RA foi de 25,5% (19,5%-36,0%) com pré-dilatação e 23,0% (16,0%-29,0%) naqueles sem dilatação (p = 0,159) antes da PDB, e 16,5% (9,5%-22,8%) com pré-dilatação e 11,0% (5,0%-17,0%) sem dilatação (p = 0,106) após a PDB. O delta de VD-RA normalizado foi -44,5 (-60,1 – -13,0) com pré-dilatação e -50,0 (-75,0 – -17,9) sem pré-dilatação (p = 0,569).

Discussão

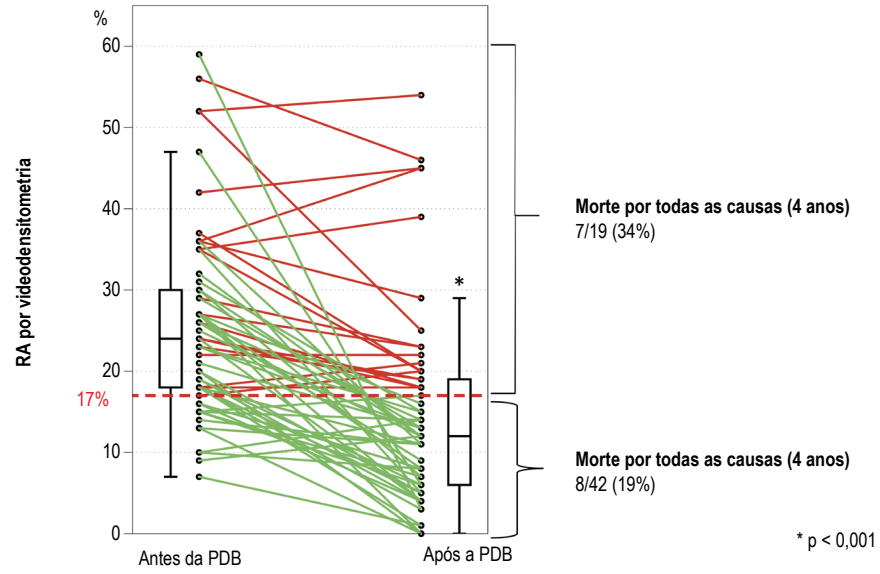
Este é o primeiro estudo a descrever o valor da VD-RA na avaliação da RA antes, durante e após o procedimento de TAVI. Na prática clínica, a ecocardiografia e a aortografia são os métodos padrões para avaliar o sucesso do dispositivo. O consenso do *Valve Academic Research Consortium-2* (VARC-2) recomenda a avaliação hemodinâmica quantitativa e semi-quantitativa da gravidade da RA por ecocardiograma e a definição de RA moderada ou grave como insuficiência valvar.[11,20]

Nombela-Franco et al.,[8] usaram uma classificação semi-quantitativa baseada na ecocardiografia e mostraram uma redução de pelo menos um grau na RA em 71%. Para decidir

Tabela 1 – Características basais e ecocardiográficas da população do estudo (n = 61)

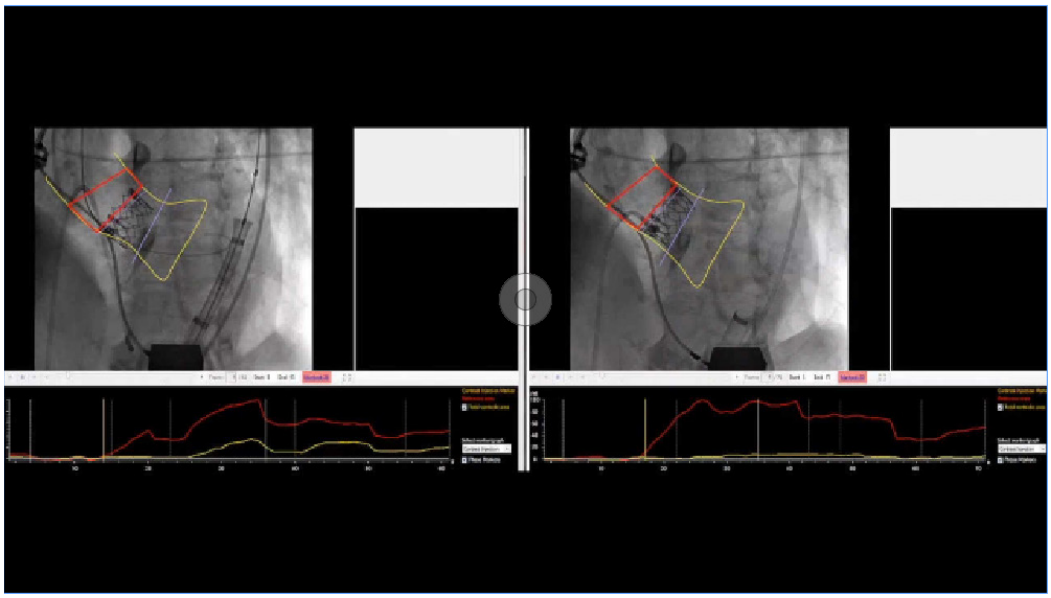
Variáveis	Mediana (IIQ) /Frequência
Características clínicas	
Idade, anos	81,6 ± 7,6
Sexo masculino, n (%)	37(60,7)
IMC, kg/m^2	24,6 ± 3,9
NYHA II, n (%)	13(21,3)
NYHA III, n (%)	27(44,3)
NYHA IV, n (%)	21(34,4)
Hipertensão, n (%)	47(77,0)
DM, n (%)	15(24,6)
Insuficiência renal*, n (%)	51(83,6)
DAC, n (%)	31(50,8)
DAP, n (%)	13(21,3)
DPOC, n (%)	15(24,6)
HP**, n (%)	12(19,7)
ICP prévia, n (%)	15(24,6)
Bypass coronário crônico, n (%)	10(16,4)
IM prévio, n (%)	6(9,8)
Infarto prévio, n (%)	6(9,8)
VAB prévia, n (%)	4(6,6)
Substituição da VA, n (%)	1(1,6)
Marcapasso prévio, n (%)	7(11,5)
FA/FLA, n (%)	9(15,0)
STS-PROM, %	8,8[4,6-16,3]
EuroSCORE, %	15,9[9,2-25,4]
Parâmetros ecocardiográficos pré-procedimento	
dDVE, mm	50,0[46,0-55,0]
FEVE, %	61,0[45,0-68,0]
Índice MVE, %	136,9[114,2-162,9]
AVA, cm^2	0,6[0,5-0,8]
GP máximo, mmHg	75,0[64,0-92,5]
GP, mmHg	47,0[41,0-61,0]
RM >leve, n (%)	16(26,2)
Orientação por ETE, n (%)	56(91,8)
Anestesia geral, n (%)	60(98,4)
Abordagem transfemoral, n (%)	59(96,7)
Características do procedimento	
CoreValve, n (%)	44(72)
CoreValve 26mm, n (%)	9(20,5)
CoreValve 29mm, n (%)	17(38,6)
CoreValve 31mm, n (%)	18(40,9)
Sapien-XT, n (%)	17(28)
Sapien-XT 23mm, n (%)	7(41,2)
Sapien-XT 26mm, n (%)	8(47,1)
Sapien-XT 29mm, n (%)	2(11,8)
Pré-dilatação realizada, n (%)	18(29,5%)

*IMC: índice de massas corporal; NYHA: New York Heart Association, DM: diabetes mellitus, DAC: doença arterial coronariana; DAP: doença arterial periférica; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica, HP: hipertensão pulmonar; ICP: intervenção coronária percutânea; IM: infarto do miocárdio; VAB: valvuloplastia aórtica por balão, VA: válvula aórtica, FA: fibrilação atrial, FLA: flutter atrial, STS-PROM: the Society of Thoracic Surgeons - predicted risk of mortality (risco previsto de mortalidade segundo a Sociedade de Cirurgiões Torácicos); dDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; AVA: área valvar aórtica; GP: gradiente de pressão; RM: regurgitação mitral; ETE: ecocardiografia transesofágica * definido como taxa de filtração glomerular < 60 mL/min, ** Definido como pressão arterial pulmonar sistólica de repouso ≥ 60 mm Hg*



	Antes da PDB (n = 61)	Após a PDB (n = 61)
RA por videodensitometria, mediana (IIQ)	24,0[18,0-30,5]	12,0[5,5-19,0]
RA por videodensitometria > 17%, n (%)	47(77%)	19(31%)
RA por videodensitometria ≤ 17%, n (%)	14(23%)	42(69%)

Figura 3 – *Mudanças em série da avaliação da regurgitação atrial por videodensitometria (VD-RA). Mudanças individuais antes e após da pós-dilatação com balão (PDB). Em pacientes com VD-AR > 17% e em pacientes com VD-AR ≤ 17%, foram observadas 7 (34%) e 8 (19%) mortes, respectivamente.*



Vídeo 1 – *Avaliação videodensitométrica da regurgitação aórtica (VD-RA) antes (painel esquerdo, VD-RA = 20%) e após (painel direito, VD-AR = 6%) a pós-dilatação com balão.*

se a PDB é necessária ou não, a ecorcardiografia é um exame importante para avaliar a gravidade da RA. No entanto, devemos considerar que, com o aumento de técnicas minimalistas de TAVI, o uso de ETE para orientar o TAVI tem se tornado inviável. Ainda, foi relatada uma baixa concordância entre observadores para a classificação do PVL baseada em 4 e em 7 classes (kappa 0,481e 0,517, respectivamente),[21] aumentando a necessidade de uma técnica mais confiável.[18] Esses dados corroboram a importância da aortografia combinada com a VD como uma ferramenta prática e objetiva para identificar a gravidade do PVL durante o procedimento. Essa técnica tem um tempo mediano de execução de 3 minutos.

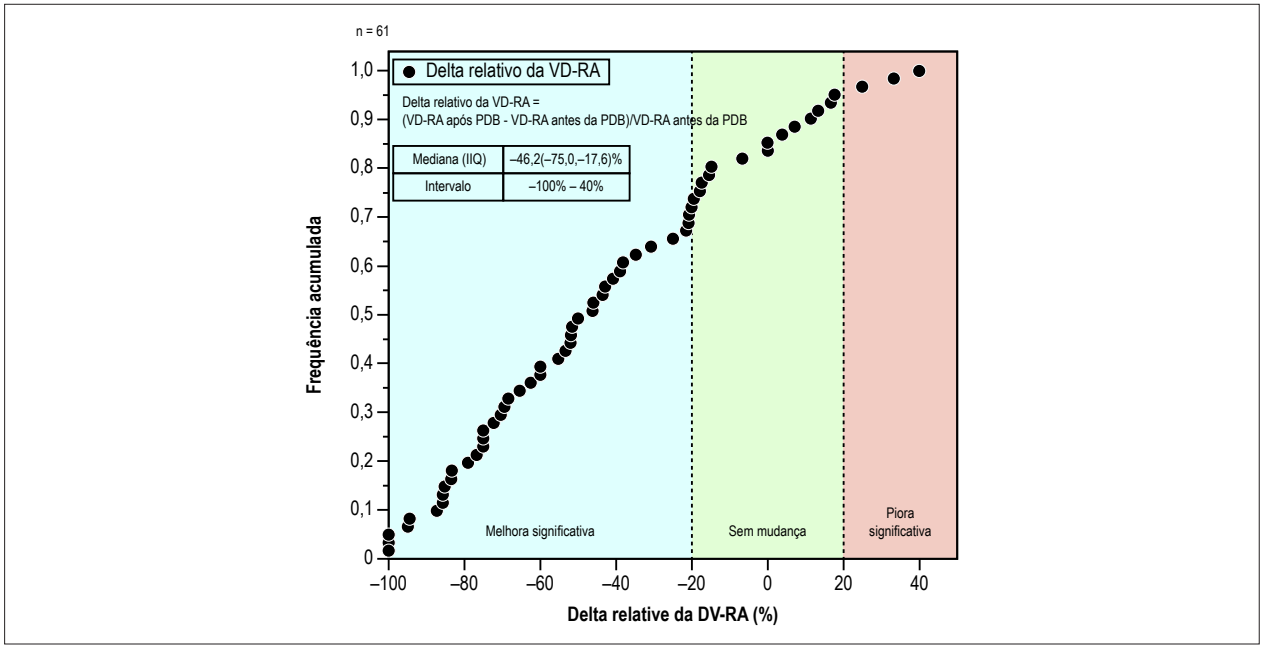


Figura 4 – *Curva da frequência acumulada da taxa de melhora ou piora da regurgitação aórtica (RA) pela pós-dilatação com balão (PDB). A fórmula do delta relativo da avaliação da RA por videodensitometria (VD-RA) foi: (VD-RA após PDB - VD-RA antes da PDB)/VD-RA antes da PDB. Valores negativos indicam melhora da RA após a PDB, enquanto valores positivos indicam piora da RA após a PDB. Com base no percentil 25 do valor absoluto do delta VD-RA, definimos, arbitrariamente, um delta relativo de <-20% como melhora significativa (azul), de -20 a 20% como ausência de mudança (verde), e 20% como piora significativa (laranja).*

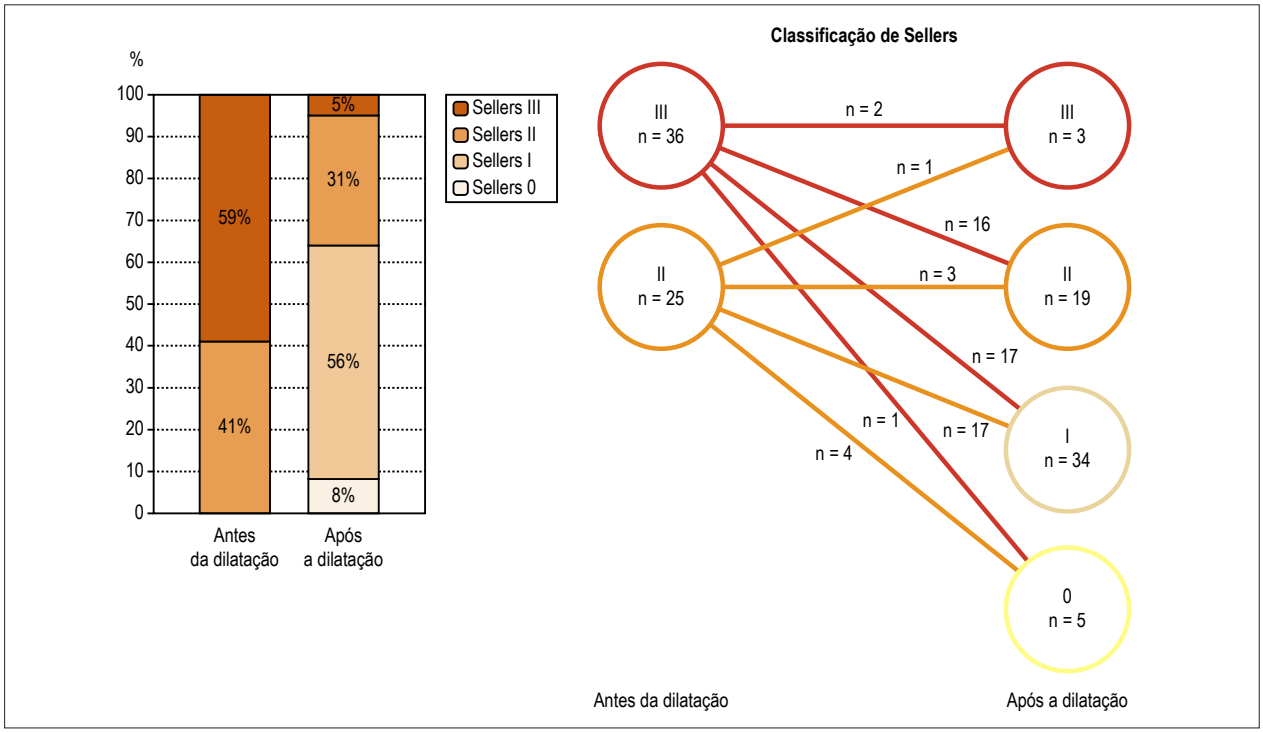


Figura 5 – *Mudanças em série da avaliação aortográfica visual.*

Em um estudo prévio, mostramos que uma VD-RA > 17% correlaciona-se com maior mortalidade e remodelamento reverso prejudicado, conforme evidenciado pela ecocardiografia pós-TAVI, com excelente reprodutibilidade.[13,14] Esse valor (VD-RA > 17%) poderia ser decisivo na tomada de decisão sobre a realização ou não de PDB durante o procedimento. Quando a PDB foi realizada, mostramos que antes da PDB, 77% dos pacientes apresentaram uma VD-RA > 17%, e os

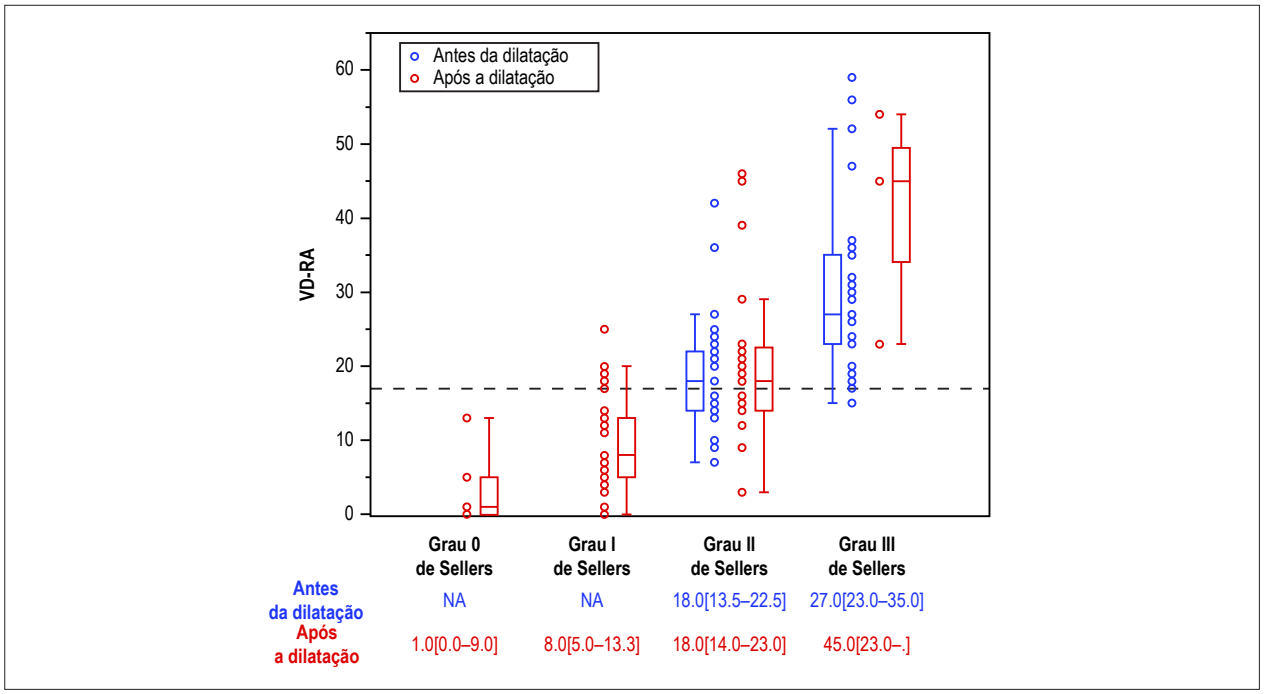


Figura 6 – *Avaliação videodensitométrica da regurgitação aórtica (VD-RA) e classificação de Sellers antes e após a pós-dilatação com balão (PDB).*

outros pacientes (VD-RA ≤ 17%) (23%) não necessitariam de PDB. Esse resultado é importante, uma vez que a PDB está associada com maior taxa de eventos cerebrovasculares em comparação a pacientes sem PDB.[8,22] Ao evitar a realização desnecessária de PDB reduziria possivelmente o risco de eventos cerebrovasculares e custos do procedimento. Além disso, a maioria dos casos com VD-RA < 17% antes da PDB encontravam-se em pacientes com grau II de Sellers, sugerindo que a avaliação visual da classificação de Sellers poderia levar à PDB desnecessária.

Após a PDB, VD-AR > 17% ainda era observada em 31% dos pacientes. Com base nos dados disponíveis atualmente, outras medidas deverão ser realizadas para pacientes com RA residual (VD-AR > 17%). Encontramos uma maior mortalidade em pacientes com VD-RA > 17% em comparação àqueles com VD-RA ≤ 17% durante o período de acompanhamento (34% vs.19%). Apesar de a diferença na mortalidade não ter sido significativa (log rank 0,273) nessa pequena população com PDB, estudos prévios relataram uma tendência de alta mortalidade em pacientes com VD-RA > 17% em uma grande população.[14,16]

Em 11 pacientes, houve piora da VD-RA numericamente, e de maneira significativa em 3. Esse dado está de acordo com estudos prévios que também relataram piora da RA em uma pequena proporção de pacientes após a PDB,[8] e pode ser explicado por uma expansão excessiva da prótese e consequente má-adaptação da cúspide e regurgitação transvalvar.[23]

Mudanças da série da VD-RA apresentaram predominantemente uma melhora na RA. Uma redução da regurgitação pela PDB foi relatada em 68%-91% na literatura.[8,24] Os mecanismos da regurgitação após implante de THV são multifatoriais. Por exemplo, a calcificação do anel da valva nativa e na via de saída do ventrículo esquerdo e o *cover index* são fatores predisponentes bem conhecidos de regurgitação após o implante de THV.[19,26-34]

Para se decidir se a PDB é necessária ou não, bem como avaliar sua eficiência, seriam necessárias injeções repetidas de altas doses de contraste. O volume de contraste usado nessa população foi de 150[131-209] mL/procedimento. Em TAVI, a lesão renal aguda (LRA) ocorre em 12% a 57% dos casos, indicando um aumento significativo na mortalidade em curto e em longo prazo.[34,35] Os mecanismos da LRA após o TAVI são multifatoriais, e o papel do volume do contraste é controverso.[36] No entanto, há evidência de que um maior volume de contraste esteja relacionado com um risco aumentado de LRA após TAVI.[34,37] Considerando o importante papel da aortografia em uma era de TAVI minimalista, a realização repetida de aortografias não pode ser evitada. Contudo, a possibilidade de se reduzir o meio contraste foi relatada *in vitro*, usando-se uma injeção de apenas 8 mL de contraste, sincronizada com a fase diastólica.[12] Essa técnica possibilitaria a redução da quantidade total de contraste durante o procedimento.

Limitações

Após o implante de THV, o fio-guia é frequentemente deixado no ventrículo esquerdo, podendo produzir regurgitação artificial transvalvar.[38] No entanto, o efeito do fio-guia sobre a RA durante o TAVI é variável de acordo com o peso do fio. A maioria dos cirurgiões decidem em realizar a PDB com ou sem um fio-guia no ventrículo esquerdo por ecocardiografia e aortografia. De fato, no presente estudo, a VD-RA antes da PBD foi analisada com (n = 40) e sem (n = 12) fio-guia remanescente no ventrículo esquerdo.

Uma limitação de nosso estudo é a ausência do índice de regurgitação aórtica, o que impossibilita sua comparação com o nosso método. Limitações da avaliação por VD-RA incluem sua viabilidade. Por ser um estudo retrospectivo, a aquisição da aortografia não foi específica para a avaliação da RA por VD. Para a realização da VD de maneira adequada, a aquisição da aortografia deveria ser feita sem sobreposição de ROIs com contraste preenchendo a aorta ascendente/descendente. Recentemente, Teng et al.,[39] relataram como planejar uma projeção livre de sobreposições para a avaliação da RA por VD.[39] Um protocolo de aquisição específico possibilitaria maior viabilidade da avaliação. Nós tentamos contornar essa limitação escolhendo os casos que realmente apresentaram adequada aquisição de imagens, o que acarretou diminuição do tamanho da nossa amostra. Um estudo clínico prospectivo é necessário para confirmar essa hipótese. Até o momento, o programa *CAAS-A-valve* está apenas disponível como um sistema *offline*. Tentativas estão sendo feitas para permitir uma avaliação *online*.[40] Em um futuro próximo, um sistema *online* provavelmente possibilitará o uso da VD-RA como guia para TAVI.

Neste estudo, nenhum parâmetro ecocardiográfico foi registrado após implante de THV, e sim após a PDB. Informações sobre calcificação do anel, da valva nativa e na via de saída do ventrículo por tomografia computadorizada não estavam disponíveis.

Conclusão

VD-RA após implante de THV permite que o operador avalie quantitativamente a regurgitação, racionalize a realização da PDB e avalie sua eficácia.

Agradecimentos

Agradecemos a Jean-Paul Aben pelo preparo do vídeo de apoio.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Miyazaki Y, Modolo R, Abdelghani M, Tateishi H, Cavalcante R, Collet C, Asano T, Tenekecioglu E, Mangione JA, Abizaid A, Soliman OII, Onuma Y, Serruys PW, Lemos PA, Brito Jr. FS; Obtenção de dados: Miyazaki Y, Modolo R, Abdelghani M, Tateishi H, Cavalcante R, Katagiri Y, Sarmento-Leite R, Mangione JA, Abizaid A, Soliman OII, Onuma Y, Serruys PW, Lemos PA, Brito Jr. FS; Análise e interpretação dos dados: Miyazaki Y, Modolo R, Abdelghani M, Tateishi H, Cavalcante R, Collet C, Asano T, Katagiri Y, Tenekecioglu E, Mangione JA, Abizaid A, Soliman OII, Onuma Y, Serruys PW; Análise estatística: Miyazaki Y, Modolo R, Abdelghani M, Cavalcante R, Collet C, Asano T, Katagiri Y, Mangione JA, Abizaid A, Soliman OII, Serruys PW, Brito Jr. FS; Redação do manuscrito: Miyazaki Y, Modolo R, Abdelghani M, Asano T, Mangione JA, Serruys PW; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Miyazaki Y, Modolo R, Abdelghani M, Tateishi H, Cavalcante R, Collet C, Asano T, Katagiri Y, Tenekecioglu E, Sarmento-Leite R, Mangione JA, Abizaid A, Soliman OII, Onuma Y, Serruys PW, Lemos PA, Brito Jr. FS.

Potencial conflito de interesses

Rogério Sarmento-Leite, José A. Mangione, e Fabio S. de Brito Jr são proctors da Medtronic e Edwards Lifesciences. Pedro A. Lemos proctor da Edwards Lifesciences e Boston Scientific. Todos os demais autores não têm conflitos de interesse relevantes a declarar.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Yosuke Miyazaki pela Erasmus University.

Aprovação ética e consentimento informado

Para este estudo foram usados dados do Registro brasileiro de TAVI. Este registro foi aprovado pelo comitê de ética de todas as instituições participantes, e todos os pacientes incluídos prospectivamente assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os procedimentos realizados estavam de acordo com a Declaração de Helsinki.

Referências

1. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svenson LG, Webb JG, Makkan RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. N Engl J Med. 2012; 366(18): 1686-95.
2. Kodali S, Pibarot P, Douglas PS,Williams M, Yu K, Thourani V, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *Eur Heart J*. 2015; 36(7): 449-56.
3. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svenson LG, Lemos PA, Fraccaro C, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. J Am Coll Cardiol. 2013; 61(15): 1585-95.
4. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleimar NS, Sondergaacd L,et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med. 2017; 376(14): 1321-31.
5. Abdelghani M, Serruys PW. Transcatheter Aortic Valve Implantation in Lower-Risk Patients With Aortic Stenosis: Is It Justified to Be the Preferred Treatment? Circ Cardiovasc Interv.2016;9(4): e002944.
6. Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Monaghan MJ. Assessment of paravalvular regurgitation following TAVR: a proposal of unifying grading scheme. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(3):340-60.
7. Schulz E, Jabs A, Gori T, von Bardeleben S, Hink U, Kasper-Konig W, et al. Transcatheter aortic valve implantation with the new-generation Evolut R: Comparison with CoreValve(R) in a single center cohort. *Int.J Cardiol Heart Vasc.* 2016 Jul 5;12: 52-6.
8. Nombela-Franco L, Rodes-Cabau J, DeLarochelliere R, Larose F, Doyle D, Villeneuve J, et al. Predictive factors, efficacy, and safety of balloon post-dilation after transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012; 5(5): 499-512.

9. Schymik G, Schrofel H, Heimeshoff M, Luik A, Thoenes M, Mandinov L. How to adapt the implantation technique for the new SAPIEN 3 transcatheter heart valve design. J Interv Cardiol. 2015; 28(1): 82-9.

10. Soliman OI, El Faquir N, Ren B,Spitzer E, van Gils L, Jonker H, et al. et al. Comparison of valve performance of the mechanically expanding Lotus and the balloon-expanded SAPIEN3 transcatheter heart valves: an observational study with independent core laboratory analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(2):157-67.

11. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;145(1):6-23.

12. Soliman OII, Miyazaki Y, Abdelghani M, Brugmans M, Witsenburg M, Onuma Y, et al. Mid-term performance of a novel restorative pulmonary valved-conduit: preclinical results. *EuroIntervention*. 2017;13(12):e1418-27.

13. Abdelghani M, Tateishi H, Miyazaki Y, cavalcante R, Soliman OI, Tijssen JG, et al. Angiographic assessment of aortic regurgitation by video-densitometry in the setting of TAVI: Echocardiographic and clinical correlates. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90(4):650-9.

14. Tateishi H, Campos CM, Abdelghani M, Leite RS, Mangione JÁ, Bary L, et al. Video densitometric assessment of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: results from the Brazilian TAVI registry. *EuroIntervention*. 2016; 11(12): 1409-18.

15. de Brito FS Jr, Carvalho LA, Sarmento-Leite R, Mangione JÁ, Lemos P, Siciliano A, et al. Outcomes and predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: Results of the Brazilian registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015; 85(5): E153-62.

16. Tateishi H, Abdelghani M, Cavalcante R, Miyazaki Y, Campos CM, Collet C, et al. The interaction of de-novo and pre-existing aortic regurgitation after TAVI: Insights from a new quantitative aortographic technique. *EuroIntervention*. 2017;13(1):60-8.

17. Sellers RD, Levy MJ, Amplatz K , Lillehei CW. Left Retrograde Cardioangiography in Acquired Cardiac Disease: Technic, Indications and Interpretations in 700 Cases. *Am J Cardiol*. 1964 Oct 14(12):14:437-47.

18. Schultz CJ, Slots TL, Yong G,Aben JP, Van Mieghem, Swamaans M, et al. An objective and reproducible method for quantification of aortic regurgitation after TAVI. *EuroIntervention*. 2014;10(3):3 55-63.

19. Reinohl J, Psyrakis D, Kaier K,Kodinov V, Siepe M, Gutmann A, et al. et al. Aortic root volume is associated with contained rupture of the aortic annulus in balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016; 87(4): 807-17.

20. Abdelghani M, Tateishi H, Spitzer E, Kodirov V, Siepe M, Gutmann A, et al. Echocardiographic and angiographic assessment of paravalvular regurgitation after TAVI: optimizing inter-technique reproducibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016; 17(8): 852-60.

21. Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Rodriguez L, Jaber WA. Assessment of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: intra-core laboratory variability. J Am Soc Echocardiogr. 2015; 28(4):415-22.

22. Wang N, Lal S. Post-dilation in transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. J Interv Cardiol. 2017; 30(3): 204-11.

23. Shibayama K, Mihara H, Jilaihawi H, Berdeio J, Harada K, Itabashi Y, et al.et al. 3D Assessment of Features Associated With Transvalvular Aortic Regurgitation After TAVR: A Real-Time 3D TEE Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9(2):114-23.

24. Hahn RT, Pibarot P, Webb J, Rodes Cabau J, Hermann HC, Williamset al. Outcomes with post-dilation following transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER I trial (placement of aortic transcatheter valve). *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(7): 781-9.

25. Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, Babaliaros V, Douglas OS, El Chami ES, et al. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) trial and registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(1Part A):60-9.

26. Pasic M, Unbehaun A, Buz S, Drews T, Hetzer R. Annular rupture during transcatheter aortic valve replacement: classification, pathophysiology, diagnostics, treatment approaches, and prevention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(1 Part A):1-9.

27. Condado JF, Corrigan FE, 3rd, Lerakis S, Parastatidis I, Stellman AE, Binongo JN, et al. Anatomical risk models for paravalvular leak and landing zone complications for balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017; 30(4):690-700.

28. Barbanti M, Yang TH, Rodes Cabau J, Tamburino C, Wood DA, Jilaihawi H, et al. Anatomical and procedural features associated with aortic root rupture during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *Circulation*. 2013; 128(3):244-53.

29. Buellesfeld L, Stortecky S, Kalesan B, Gloekler S, Khattab AA, Nietlispach F, et al. et al. Aortic root dimensions among patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(1):72-83.

30. Mihara H, Shibayama K, Berdejo J, Haradak K, Itabashi Y, Siegel RJ, et al. t al. Impact of device landing zone calcification on paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: a real-time three-dimensional transesophageal echocardiographic study. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(4):404-14.

31. Ewe SH, Ng AC, Schuijf JD, van der Kley F, Colli A, Palmen M, et al. Location and severity of aortic valve calcium and implications for aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2011;108(10):1470-7.

32. Yang TH, Webb JG, Blanke P, Dvir D, Hansson NC, Norgaard BL, et al. Incidence and severity of paravalvular aortic regurgitation with multidetector computed tomography nominal area oversizing or undersizing after transcatheter heart valve replacement with the Sapien 3: a comparison with the Sapien XT. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(3):462-71.

33. Binder RK, Webb JG, Willson AB, Urena M, Hannson NC, Norgaard BL, et al. The impact of integration of a multidetector computed tomography annulus area sizing algorithm on outcomes of transcatheter aortic valve replacement: a prospective, multicenter, controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(5):431-8.

34. Yamamoto M, Hayashida K, Mouillet G, Chevalier B, Meguro K, Watanabe Y. Renal function-based contrast dosing predicts acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(5):479-86.

35. Dvir D, Webb JG, Piazza N, Blanke P, Barbanti M, Bleizffer S, et al. Multicenter evaluation of transcatheter aortic valve replacement using either SAPIEN XT or CoreValve: Degree of device oversizing by computed-tomography and clinical outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86(3):508-15.

36. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Podboy AJ, Gillaspie EA, Greason KL , Kashani KB. The effects of contrast media volume on acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2016; 9(4):188-93.

37. Giannini F, Latib A, Jabbour RJ, Slarvich M, Benincasa S, Chieffo A, et al. The ratio of contrast volume to glomerular filtration rate predicts acute kidney injury and mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Revasc Med*. 201;18(5)349-55.

38. Otto CM, Kumbhani DJ, Alexander KP, Calhoon JH, Desai MY, Kaul S, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Management of Adults With Aortic Stenosis: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol. 2017;69(10):1313-46.

39. Teng J, Nijenhuis V, Swaans M, Yong G, Schultz C. How to plan an Overlap Free Projection on CTA or fluoroscopy to facilitate quantitative analysis. *EuroIntervention.* 2018;13(14):1652-4.

40. Abdelghani M, MacCarthy P, Miyazaki Y, Piazza N, Sahyoun C, Serruys PW. TAVI procedural guidance by angiography-Quantification by video-densitometry (Video-densitometric assessment of aortic regurgitation. Standardising acquisition and implementation into daily practice). In:*EuroPCR 2017*_ 16-19 May 2017. Paris: European Association of Percutaneous Cardiovascular Intervention(EAPCI);2017.

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

Novo Método Melhora a Avaliação do Grau de Regurgitação Aórtica durante TAVI por Aortografia

New Method Improves the Assessment of Aortic Regurgitation Grade during TAVR by Aortography

Henrique B. Ribeiro

Instituto do Coração de São Paulo - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

O implante transcateter de válvula aórtica (TAVI) é uma alternativa em rápida expansão à substituição cirúrgica da valva aórtica em pacientes considerados inoperáveis ou com risco operatório alto ou intermediário. Entretanto, a regurgitação aórtica residual (RA) secundária ao vazamento paravalvar (PVL) continua sendo uma limitação do procedimento.[1] Embora a RA residual após a TAVI seja frequente, afetando até cerca de 70% dos pacientes tratados,[2-4] ela pode ser de moderada a grave em aproximadamente 12% deles,[4] ficando constantemente abaixo de 5% quando se utilizam dispositivos de geração atual, os quais possuem características específicas de vedação.[1] Convém destacar que a RA moderada/grave apresenta impacto clínico negativo após o TAVI, com aumento de 3 vezes na mortalidade em 30 dias, e aumento de 2,3 vezes na mortalidade em 1 ano.[4] Assim, sua avaliação e quantificação precisas por meio de uma abordagem multimodal são fundamentais para a utilização apropriada de procedimentos adicionais visando à redução da PVL, tais como pós-dilatação com balão (PDB), valve-in-valve ou oclusão percutânea do vazamento.[1,5]

Embora a ecocardiografia com Doppler tenha sido, até o momento, o método mais comum para avaliar a RA após o TAVI, sua quantificação precisa constitui um desafio, pois os jatos de RA são frequentemente múltiplos e excêntricos.[3,5-7] Portanto, outros métodos para quantificação adequada da RA têm sido avaliados nos últimos anos, como a ecocardiografia 3D, o índice de RA hemodinâmico, a aortografia e até a ressonância magnética cardiovascular, cada um com suas vantagens e desvantagens específicas.[1,5,7]

Nesta edição da revista, Miyazaki et al.,[8] investigaram uma avaliação angiográfica quantitativa da RA por videodensitometria (VD-AR) antes e depois da realização de PDB. A VD-AR produziu uma redução significativa de 24,0 [18,0 a 30,5]% para 12,0 [5,5 a 19,0]% ($p < 0,001$) após a PDB, com algum nível de melhora do grau de RA em até 70% dos pacientes tratados. É importante ressaltar que se observou uma RA significativa (VD-AR > 17%) em 47 pacientes (77%) antes, e em 19 pacientes (31%) após a PDB; além disso, em até um quarto deles, a VD-AR pré-PDB ficou abaixo de 17%, indicando que essa manobra adicional poderia ter sido evitada. O estudo tem suas limitações inerentes, como, por exemplo, o tamanho relativamente pequeno da coorte, a realização retrospectiva de seleção de pacientes e aquisição de imagens, e o fato de a decisão de realizar ou não a PDB ter ficado a critério dos operadores. Assim, o estudo compreende apenas casos em que a PDB foi considerada necessária, e foram selecionadas apenas aortografias com imagens de boa qualidade.

De modo notável, a técnica utilizada para quantificar a VD-AR constitui um novo método para determinar com precisão a fração de regurgitação em aortografias realizadas durante o TAVI; ela inclui a utilização de um software especializado e demonstrou excelentes reprodutibilidade e acurácia.[9,10] Essa técnica oferece uma avaliação precisa da gravidade da PVL, e um índice de VD-AR maior do que 17% foi correlacionado ao aumento da mortalidade e ao remodelamento cardíaco reverso prejudicado após o TAVI.[11,12] Embora as medições da VD-AR sejam realizadas apenas offline, já está em curso o desenvolvimento de uma avaliação on-line em tempo real, de modo a permitir que esse método ajude a guiar o TAVI em um futuro próximo. Isso porque a PDB é atualmente realizada em cerca de 10% a 20% dos pacientes após o TAVI, e reduz a gravidade da PVL em pelo menos um grau em mais de dois terços dos pacientes.[13,14] No entanto, a PDB pode estar associada ao aumento do risco de eventos cerebrovasculares e lesão do anel valvar aórtico portanto, recomenda-se a utilização criteriosa desse procedimento.[13,14]

Em conclusão, uma vez que a PVL tem um impacto negativo nos desfechos clínicos após o TAVI, sua avaliação adequada por meio de uma abordagem integrativa multimodalidades e multiparamétrica é fundamental. Deve-se priorizar a prevenção da PVL pelo dimensionamento preciso do anel aórtico por meio de técnicas de imagem 3D, uso de dispositivos transcateter com características aprimoradas de vedação e posicionamento e dimensionamento ótimos do dispositivo. Ainda assim, se a PVL ocorrer após o TAVI, o cardiologista intervencionista pode considerar procedimentos corretivos, tais como a PDB, valve-in-valve ou a oclusão percutânea do vazamento periprotético. A nova técnica de VD-AR após o TAVI também permite avaliar quantitativamente a regurgitação pós-TAVI, e pode auxiliar nas decisões sobre realizar ou não a PDB, bem como determinar sua eficácia. Futuros estudos prospectivos são necessários para confirmar os presentes resultados.

Palavras-chave

Substituição da Valva Aórtica Transcateter/métodos; Insuficiência da Valva Aórtica/mortalidade; Insuficiência da Valva Aórtica/diagnóstico por imagem; Ecocardiografia Tridimensional/métodos; Aortografia/métodos.

Correspondência: Henrique B. Ribeiro •
Instituto do Coração (InCor) de São Paulo, Universidade de São Paulo – Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 55. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: hbribeiro@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20180158

Referências

1. Dahou A, Ribeiro HB, Rodes-Cabau J, Pibarot P. Impact and management of paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. Interv Cardiol Clin. 2015;4(1):67-82.
2. Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Osten M, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. J Am Coll Cardiol. 2012;60(19):1864-75.
3. Hahn RT, Pibarot P, Stewart WJ, Weissman NJ, Gopalakrishnan D, Keane MG, et al. Comparison of transcatheter and surgical aortic valve replacement in severe aortic stenosis: A Longitudinal Study of Echocardiography Parameters in cohort A of the PARTNER trial (placement of aortic transcatheter valves). J Am Coll Cardiol. 2013;61(25):2514-21.
4. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. J Am Coll Cardiol. 2013;61(15):1585-95.
5. Ribeiro HB, Orwat S, Hayek SS, Larose E, Babaliaros V, Dahou A, et al. Cardiovascular magnetic resonance to evaluate aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol. 2016;68(6):577-85.
6. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22(9):975-1014.
7. Ribeiro HB, Le Ven F, Larose E, Dahou A, Nombela-Franco L, Urena M, et al. Cardiac magnetic resonance versus transthoracic echocardiography for the assessment and quantification of aortic regurgitation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. Heart. 2014;100(24):1924-32.
8. Miyazaki Y, Modolo R, Abdelghani M, Tateishi H, Cavalcante R, Collet C, et al. Papel da avaliação aortográfica quantitativa da regurgitação aórtica por videodensitometria na orientação do implante da valva aórtica transcateter. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):193-202.
9. Abdel-Wahab M, Abdelghani M, Miyazaki Y, Holy EW, Merten C, Zachow D, et al. A novel angiographic quantification of aortic regurgitation after TAVR provides an accurate estimation of regurgitation fraction derived from cardiac magnetic resonance imaging. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11(3):287-97.
10. Abdelghani M, Miyazaki Y, de Boer ES, Aben JP, van Sloun M, Suchecki T, et al. Videodensitometric quantification of paravalvular regurgitation of a transcatheter aortic valve: in vitro validation. EuroIntervention. 2018;13(13):1527-35.
11. Tateishi H, Campos CM, Abdelghani M, Leite RS, Mangione JA, Bary L, et al. Video densitometric assessment of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: results from the Brazilian TAVI registry. EuroIntervention. 2016;11(12):1409-18.
12. Abdelghani M, Tateishi H, Miyazaki Y, Cavalcante R, Soliman OI, Tijssen JG, et al. Angiographic assessment of aortic regurgitation by video-densitometry in the setting of TAVI: echocardiographic and clinical correlates. Catheter Cardiovasc Interv. 2017;90(4):650-9.
13. Nombela-Franco L, Barbosa Ribeiro H, Allende R, Urena M, Doyle D, Dumont E, et al. Role of balloon postdilation following trancatheter aortic valve implantation. Minerva Cardioangiol. 2013;61(5):499-512.
14. Nombela-Franco L, Rodes-Cabau J, Delarochelliere R, Larose E, Doyle D, Villeneuve J, et al. Predictive factors, efficacy, and safety of balloon post-dilation after transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. JACC Cardiovasc Interv. 2012;5(5):499-512.

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

Terapia Antiplaquetária em Pacientes com Câncer de Mama em Uso de Terapia Hormonal: Mitos, Evidências e Potencialidades – Revisão Sistemática

Antiplatelet Therapy in Breast Cancer Patients Using Hormonal Therapy: Myths, Evidence and Potentialities – Systematic Review

Andréa de Melo Leite,[1,2] Ariane Vieira Scarlatelli Macedo,[3] Antonio José Lagoeiro Jorge,[1] Wolney de Andrade Martins[1]

Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense (UFF),[1] Niterói, RJ - Brasil

Rede D'Or São Luiz,[2] Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Grupo Oncoclínicas do Brasil,[3] Belo Horizonte, MG - Brasil

Resumo

O câncer de mama é o tumor mais frequentemente diagnosticado em mulheres de todo o mundo, com impacto importante na morbimortalidade. A quimioterapia e a terapia hormonal reduziram significativamente a mortalidade, mas os efeitos adversos são consideráveis. A aspirina está incorporada à prática clínica há mais de 100 anos, com baixo custo, tornando-a particularmente atraente como potencial agente na prevenção do câncer de mama e auxiliar durante o tratamento endócrino, na profilaxia de complicações cardiovasculares. Objetivou-se avaliar o papel da aspirina na redução da incidência do câncer de mama e avaliar o impacto de seu uso na morbimortalidade e na redução de eventos cardiovasculares como terapia adjuvante durante o tratamento do câncer de mama com moduladores seletivos do receptor do estrogênio. Procedeu-se à revisão sistemática utilizando-se a metodologia PRISMA e os critérios PICO, nas bases MEDLINE, EMBASE e LILACS. Foram considerados os artigos originais do tipo ensaio clínico, coorte, caso-controle e metanálises, publicados no período de janeiro de 1998 até junho de 2017. Na maioria dos estudos, houve relação entre o uso dos moduladores seletivos do receptor do estrogênio e o aumento de eventos tromboembólicos. Os estudos sugerem efeito protetor da aspirina para eventos cardiovasculares em uso concomitante aos moduladores seletivos do receptor do estrogênio e na prevenção do câncer de mama. Esta revisão sistemática sugere que o tratamento com aspirina combina o benefício da proteção contra eventos cardiovasculares com a potencial redução do risco de câncer de mama, e que a avaliação dos benefícios da interação da terapia endócrina com a aspirina deve ser melhor investigada.

Palavras-chave

Neoplasias da Mama/tratamento farmacológico; Indicadores de Morbimortalidade; Aspirina; Tamoxifeno; Cloridrato de Raloxifeno; Doenças Cardiovasculares/prevenção & controle; Moduladores Seletivos do Receptor Estrogênio.

Correspondência: Andréa de Melo Leite •
Rua Marques do Paraná, 303. CEP 24030-215, Niterói, RJ - Brasil
E-mail: andreamelo@cardiol.br, andreamelocardiologia@gmail.com
Artigo recebido em 25/10/2017, revisado em 06/06/2018, aceito em 12/06/2018

DOI: 10.5935/abc.20180138

Introdução

O câncer de mama é o tumor mais frequentemente diagnosticado em mulheres de todo o mundo, com impacto importante na morbimortalidade. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, estima-se que mais de 1,5 milhão de novos casos de câncer de mama sejam diagnosticados anualmente em todo o mundo. Apesar dos avanços no tratamento, a mortalidade por câncer de mama ainda é alta, com 570 mil óbitos em 2015. A doença, recorrente ou metastática, permanece incurável na maioria dos casos.[1]

A quimioterapia e a terapia hormonal reduziram significativamente a mortalidade, porém os efeitos adversos são consideráveis. A terapia endócrina revolucionou o tratamento de pacientes com câncer de mama com Receptor de Estrogênio (RE) positivo, embora existam casos de desenvolvimento de resistência a esta terapia. Uma estratégia adequada seria a combinação dos Moduladores Seletivos de Receptores de Estrogênio (MSRE) ou outra classe hormonal com outros agentes terapêuticos, visando à realização do efeito antitumoral sinérgico. O uso de Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs), incluindo a aspirina, tem sido associado à redução do risco de câncer de mama.[2,3] Esta terapia poderia também antagonizar os efeitos trombogênicos em mulheres tratadas com tamoxifeno.

O número crescente de sobreviventes de câncer de mama é confrontado com a escassez de informação entre os clínicos sobre o tema.

O objetivo do presente estudo é avaliar o papel da aspirina na redução da incidência do câncer de mama e avaliar o impacto de seu uso na redução de eventos cardiovasculares, como terapia adjuvante durante o tratamento do câncer de mama com MSRE.

Métodos

Esta revisão sistemática foi conduzida conforme a metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).[4] A pesquisa incluiu artigos originais do tipo ensaio clínico, *coorte*, caso-controle e metanálises publicados no período de janeiro de 1998 até junho de 2017, com textos na íntegra, em inglês, espanhol e português, nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS. A pesquisa foi realizada com os seguintes descritores: *(selective estrogen receptor modulators OR tamoxifen OR*

raloxifene hydrochloride OR toremifene) AND (platelet aggregation inhibitors OR aspirin) AND (cardiovascular disease) AND (breast CA).

Este estudo baseou-se nos critérios PICO (acrônimo para População, Intervenção, Controle e Resultados). Objetivou-se avaliar se o uso da aspirina implica na redução de eventos, especialmente os eventos cardiovasculares em mulheres com câncer de mama em uso de MSRE. Os estudos foram selecionados conforme os seguintes critérios: uso de MSRE em mulheres com câncer de mama; uso regular de aspirina; e avaliação de mortalidade, metástases e efeitos adversos com uso de MSRE e/ou aspirina. Foram excluídos relatos de caso, artigos com outros tipos de terapia endócrina e modelos experimentais animais.

Preencheram os critérios de pesquisa 221 resumos, outros 15 foram recuperados manualmente. Foram eliminados 159 artigos em duplicata entre as bases de dados. Foram avaliados 77 resumos. Destes, foram selecionados 57. Foram excluídos 25 por se apresentarem fora dos critérios previamente estabelecidos, resultando em 32 artigos de texto completo, os quais foram avaliados em relação à qualidade científica. Cinco artigos foram excluídos conforme os critérios de inclusão/exclusão. Foram analisados 27 artigos, conforme a figura 1.

Moduladores seletivos do receptor do estrogênio e redução da morbimortalidade no câncer de mama

A maioria dos cânceres de mama apresenta RE positivo e três principais medicamentos estão em uso para seu tratamento e/ou prevenção, a saber: tamoxifeno, raloxifeno e toremifeno. Todos estes agentes são inibidores competitivos da ligação de estrogênio a seus receptores, e têm atividade mista agonista e antagonista, dependendo do tecido-alvo.[5] O tamoxifeno é o MSRE mais bem estudado e, frequentemente, o medicamento de escolha para o tratamento do câncer de mama. Seu mecanismo de ação envolve a inibição do crescimento das células tumorais por inibição competitiva do RE.[6]

Os benefícios do tamoxifeno foram consolidados por meio da metanálise da *US Financial Service Task Force* (USPSTF).[7] Em comparação com o placebo, o uso do tamoxifeno resultou em: redução no risco de câncer de mama invasivo (Risco Relativo – RR de 0,70; Intervalo de Confiança de 95% – IC95% 0,59-0,82); redução na incidência de fraturas não vertebrais (RR de 0,66; IC95% 0,45-0,98); e ausência de diferença na mortalidade por câncer de mama ou por todas as causas. Por outro lado, está descrito um efeito pró-coagulante quando o tamoxifeno é adicionado à quimioterapia – em especial um aumento de eventos tromboembólicos.[8,9]

O raloxifeno difere do tamoxifeno por não estimular o tecido endometrial, apesar de exercer as mesmas propriedades benéficas do tamoxifeno sobre o tecido mamário. Em estudos pré-clínicos, o raloxifeno mostrou prevenir o surgimento de novos cânceres mamários, assim como impedir o crescimento de cânceres preexistentes.[10] No estudo STAR (*Study of Tamoxifen and Raloxifen*),[11] 19.747 mulheres foram randomizadas para receber 20 mg ao dia de tamoxifeno ou 60 mg ao dia de raloxifeno por 5 anos. Os resultados demonstraram que o raloxifeno apresenta a mesma eficácia que o tamoxifeno na prevenção do câncer de mama *in situ*, ambos com diminuição de risco de 50% (RR de 1,02; IC95% 0,82-1,28). Porém, o raloxifeno não apresentou proteção contra os tipos invasores de câncer de mama, enquanto que o tamoxifeno reduziu sua incidência em torno de 50%. Foi observado que o grupo tratado com raloxifeno apresentou quase 30% a menos de eventos tromboembólicos como Trombose Venosa Profunda (TVP) e Embolia Pulmonar (EP) (RR de 0,70; IC95% 0,54-0,91). Os dois grupos apresentaram a mesma incidência de acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio e fraturas.

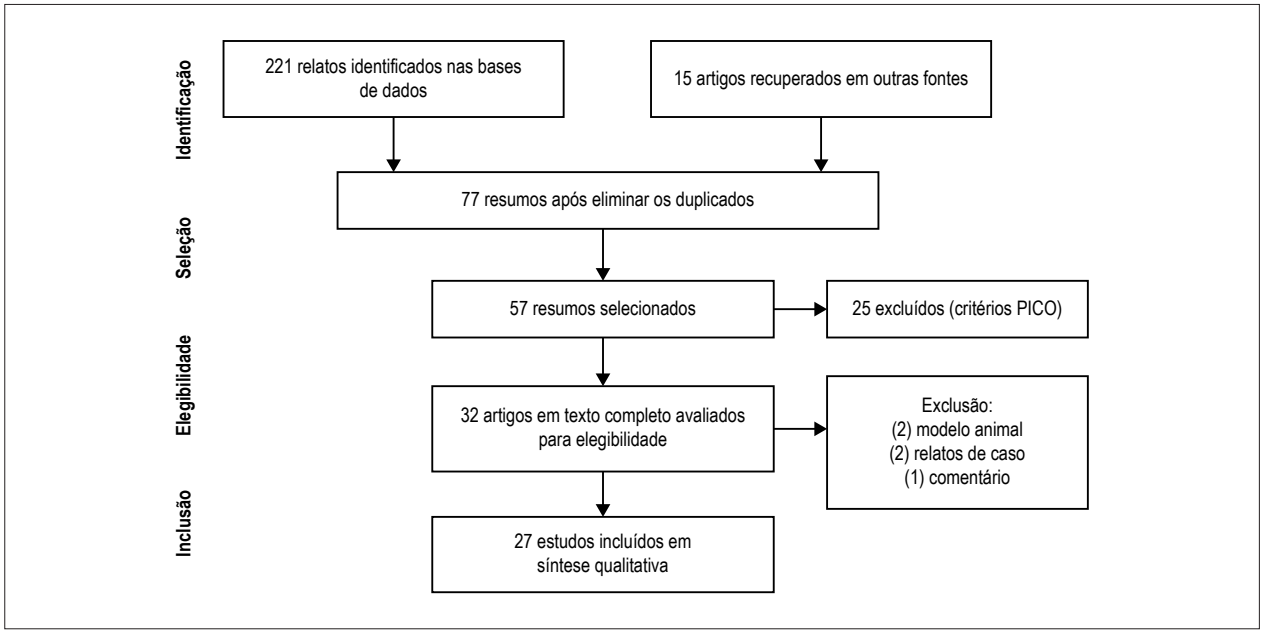


Figura 1 – *Fluxograma dos estudos avaliados.*

O estudo MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation*)[12] randomizou 7,705 pacientes pós-menopáusicas, que tinham osteoporose e não apresentavam história de câncer de mama ou de endométrio para o uso de placebo ou 60 mg ao dia ou 120 mg ao dia de raloxifeno. Após 4 anos de seguimento, observou-se redução em 72% no risco de câncer de mama.[13] No estudo CORE (*Continuing Outcomes relevant to Evista*),[14] as pacientes foram randomizadas para o uso de raloxifeno 60 mg ao dia ou placebo. Foram observadas redução de 59% (RR de 0,41; IC95% 0,24-0,71) na incidência de câncer de mama e diminuição de 66% (RR de 0,34; IC95% 0,18-0,66) de câncer de mama invasor RE positivo, quando comparadas com o grupo placebo. Na análise dos dois estudos em conjunto, a incidência de câncer de mama invasor foi reduzida em 66% (RR de 0,34; IC95% 0,22-0,50) e, para os casos RE positivos, em 76% (RR de 0,24; IC95% 0,15-0,40), em relação ao grupo placebo. Não foi observada proteção frente aos cânceres não invasivos.

Foi observada redução significativa da quantidade de microvasos no câncer de mama após tratamento com raloxifeno 60 mg ao dia, por 28 dias, em mulheres após menopausa sem tratamento endócrino prévio.[15] Existem evidências de que os benefícios do tratamento com MSRE foram vistos não somente durante os 5 anos ativos de tratamento, como também nos 5 anos após o término do tratamento, indicando efeito a longo prazo na prevenção do câncer de mama. Os efeitos adversos, notadamente os eventos tromboembólicos e o câncer de endométrio, devem ser levados em consideração ao avaliar a relação risco-benefício para cada paciente.[16]

Moduladores seletivos do receptor do estrogênio e eventos tromboembólicos

Uma série de estudos demonstrou que o uso de tamoxifeno está associado à taxa aumentada de eventos Tromboembólicos Venosos (TEV) e que existe um efeito pró-coagulante adicional quando o tamoxifeno é adicionado à quimioterapia.[6,8,9] O raloxifeno também está associado ao maior risco de TEV, porém com menor incidência que o tamoxifeno. O NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) Tamoxifen Prevention Trial*[9] alocou 13.388 mulheres com alto risco de câncer de mama para receber tamoxifeno ou placebo. As incidências de EP e TVP aumentaram nas mulheres que receberam tamoxifeno, especialmente nas pacientes com mais de 50 anos de idade (RR para EP de 3,0; IC95% 1,1-11,2; RR para TVP de 1,6; IC95% 0,9-2,9). O IBIS-1(*International Breast Cancer Intervention Study*)[8] alocou 7.154 mulheres em risco de câncer de mama para receber tamoxifeno ou placebo. O uso de tamoxifeno foi associado a um risco aumentado de desenvolver TEV (Razão de Chance – RC 2,1; IC95% 1,1-4,1). O risco de desenvolver TEP ou EP foi significativamente maior durante os 5 anos de tratamento ativo com tamoxifeno (RR de 2,3; IC95% 1,4-3,9), mas não se manteve após sua interrupção.

Uma metanálise de sete ensaios clínicos e 30.023 pacientes, que comparou resultados em mulheres com câncer de mama designadas para tratamento com tamoxifeno ou um inibidor de aromatase, encontrou maior taxa de TEV naqueles que receberam tamoxifeno (2,8% vs. 1,6%).[16] Uma análise de 13 ensaios do NSABP,[17] que avaliou o risco de câncer de mama contralateral em 20.878 mulheres que receberam tamoxifeno após o tratamento primário para esta doença, encontrou risco aumentado de TEV com uso de tamoxifeno. Os riscos de EP, TVP e flebite superficial aumentaram duas a três vezes nas pacientes tratadas com tamoxifeno, e 11 a 15 vezes nas pacientes tratadas com tamoxifeno mais quimioterapia.[18] O STAR (*Study of Tamoxifen and Raloxifene*)[11] sugere menor incidência de TVP e EP em mulheres que recebem raloxifeno vs. as tratadas com tamoxifeno. Este estudo randomizou 19.747 mulheres com risco de câncer de mama para uso do raloxifeno e tamoxifeno por 5 anos.

Moduladores seletivos do receptor do estrogênio e acidente vascular cerebral

Na metanálise EBCTCG (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*),[6] que comparou 21.457 mulheres para receberem tamoxifeno ou placebo, houve aumento de AVC, porém sem significância estatística. Em estudo caso-controle de 11.045 mulheres com câncer de mama, o risco de AVC não foi aumentado pelo uso de tamoxifeno.[19] Em metanálise que avaliou o uso de tamoxifeno na prevenção primária ou secundária em 39.601 pacientes com câncer de mama, a frequência de AVC isquêmico foi maior naqueles que receberam tamoxifeno do que nos controles.[20] O tamoxifeno esteve associado a um aumento do risco de AVC, porém com risco absoluto pequeno.

No estudo RUTH (*Raloxifene Use for The Heart*),[21] o raloxifeno foi associado a um risco aumentado de AVC fatal em comparação com o placebo. O IBIS-1[22] não demonstrou significância estatística entre os grupos de tratamento (tamoxifeno vs. placebo) nos eventos cerebrovasculares ou cardiovasculares. Subanálise do estudo MORE[12] sugeriu que, em mulheres com alto risco para eventos arteriais, o raloxifeno reduziu a incidência de eventos coronários e AVC. Porém, após 8 anos de tratamento, a incidência de eventos cardiovasculares, coronarianos ou cerebrovasculares não diferiu significativamente entre os grupos tratados com raloxifeno e placebo. No estudo STAR,[11] o risco de AVC foi semelhante nos grupos raloxifeno e tamoxifeno.

Moduladores seletivos do receptor do estrogênio e perfil lipídico

Existem evidências de mudanças no perfil lipídico com o uso de MSRE. A redução do nível sérico de colesterol total e Lipoproteína de Baixa Densidade-Colesterol (LDL-c) é um consenso. No entanto, também foi relatado aumento do nível sérico de triglicerídeos. Sawada e Sato,[23] relataram que o tamoxifeno reduziu os níveis de colesterol total e de LDL, assim como o aumento significativo dos triglicerídeos. Atalay et al.,[24] não encontraram efeito significativo do tamoxifeno sobre o colesterol total ou Lipoproteína de Alta Densidade-Colesterol (HDL-c), mas relataram aumento limítrofe dos triglicerídeos. Em conjunto, estes estudos sugerem que, embora o tamoxifeno tenha reduzido a LDL-c de forma consistente, os efeitos sobre a HDL-c são discretos, e o uso do tamoxifeno aumenta o nível sérico de triglicerídeos. As alterações no perfil lipídico associadas ao uso do tamoxifeno estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1 – Tamoxifeno e perfil lipídico

Alterações	Colesterol total	LDL-c	HDL-c	Triglicerídeos
Tamoxifeno	Redução	Redução	Alteração Discreta	Aumento

LDL-c: lipoproteína de baixa densidade-colesterol; HDL-c: lipoproteína de alta densidade colesterol.

Moduladores seletivos do receptor do estrogênio e doença arterial coronariana

Mesmo após a consolidação do uso clínico do tamoxifeno, não há evidência definitiva sobre seu efeito na Doença Arterial Coronariana (DAC). As evidências sugerem discreto efeito protetor do tamoxifeno para a morte por DAC. Existe controvérsia sobre os efeitos dos MSRE na aterosclerose e suas complicações (Tabela 2). A publicação do estudo RUTH (*Raloxifene Use for The Heart*)[21] confirmou efeito neutro para o raloxifeno. As evidências disponíveis na literatura mundial sugerem efeitos neutros ou discretos benefícios do uso dos MSRE no risco cardiovascular global.[25]

No NSABP,[26] 13.388 mulheres com maior risco de câncer de mama foram distribuídas para receber tamoxifeno 20 mg ao dia ou placebo. O acompanhamento cardiovascular estava disponível para 13.194 mulheres, das quais 1.048 tinham DAC clinicamente manifesta. As taxas de eventos cardiovasculares não foram significativamente diferentes entre as mulheres que receberam tamoxifeno e as que receberam placebo, independentemente da doença preexistente. Estudo caso-controle de mulheres diagnosticadas com câncer de mama encontrou que o uso de tamoxifeno não esteve associado ao risco reduzido de infarto do miocárdio para os 137 casos de infarto observados.[27] Outro estudo de caso-controle demonstrou que as mulheres com câncer de mama que receberam tamoxifeno tiveram risco reduzido de *angina pectoris* ou infarto do miocárdio (RC 0,4; IC95%, 0,2-0,7) em comparação com as pacientes que não receberam.[28]

Nordenskjold et al.,[29] relataram redução significativa da mortalidade por DAC em mulheres que receberam 5 anos vs. 2 anos de tamoxifeno, com dose superior de 40 mg ao dia. O estudo conduzido pelo *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*[30] relatou redução na mortalidade por DAC em mais de 15 mil mulheres randomizadas para receber aproximadamente 5 anos de tamoxifeno vs. placebo, porém sem significância estatística (120 vs. 132 mortes; p = 0,06).

Moduladores seletivos do receptor do estrogênio e aspirina

O câncer pode levar a um estado de hipercoagulabilidade, anormalidades plaquetárias e eventos tromboembólicos. As plaquetas podem contribuir com o processo de metástase pela promoção de angiogênese e pela liberação do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF).[31,32] As plaquetas e os componentes da cascata de coagulação envolvem as células tumorais, o que impede a lise por células *natural killer*, permitindo a propagação de metástases.

O tamoxifeno aumenta rapidamente o cálcio livre em plaquetas humanas.[33,34] Jhonson et al.,[35] demonstraram que o tamoxifeno e seu metabólito 4-hidroxitoxiferaxifeno alteraram a função plaquetária, com redução do potencial angiogênico e metastático. As proteínas angiogênicas são liberadas durante o processo de ativação plaquetária, e a deposição de plaquetas é observada na localização do tumor.[36] As formas alfa e beta do RE foram encontradas na membrana plaquetária.[37,38] Alguns estudos sugeriram que o estradiol, bem como os metabólitos do tamoxifeno, pode aumentar a agregação plaquetária, sugerindo que a ocupação do RE pode influenciar na liberação de proteínas intraplaquetárias, como o VEGF e a endostatina, quando as plaquetas são estimuladas no ambiente tumoral.[39]

Holmes et al.,[40] realizaram estudo que avaliou as concentrações de VEGF e endostatina antes e após tamoxifeno ou inibidores da aromatase em 30 mulheres com câncer de mama. A terapia com tamoxifeno resultou em aumento das concentrações de VEGF nas plaquetas, mas sem alteração no VEGF plasmático. O uso de aspirina atenuou o aumento de VEGF associado ao tamoxifeno e reduziu os níveis séricos de VEGF. Os dados deste estudo sugerem que a terapia antiplaquetária pode interferir nos níveis de proteína angiogênica em mulheres tratadas com terapia endócrina.

Mulheres com câncer de mama, que usaram tamoxifeno e 45 dias de aspirina, tiveram redução dos níveis intraplaquetários de VEGF, além de aumento dos níveis séricos e intraplaquetários do fator antiangiogênico trombospondina-1.[41] Estas alterações se reverteram com a descontinuação da aspirina. Neste estudo, foi utilizada a dose de 325 mg ao dia. A aspirina diminuiu os efeitos pró-angiogênicos do tamoxifeno, sugerindo que a terapia antiplaquetária pode melhorar a eficácia do tamoxifeno. Cheng et al.,[42] conduziram estudo que demonstrou que a aspirina não só inibe o crescimento da linha celular de câncer de mama RE-positivo MCF-7, como também possui função potencial para superar a resistência ao tamoxifeno nas linhas celulares MCF-7/TAM. A ação concomitante da aspirina faz com que as células se tornem mais sensíveis ao tamoxifeno, indicando que a aspirina pode regular proteínas, para superar a resistência ao tamoxifeno.

O estudo RUTH[21] avaliou os efeitos da terapia antiplaquetária concomitante ao uso de raloxifeno no risco de TEV. O aumento do risco de TEV com o raloxifeno em comparação com o placebo não foi diferente entre as mulheres que usaram agentes antiplaquetários e aquelas que não usaram.[43] As principais conclusões dos estudos citados estão sumarizadas na Tabela 3.

Aspirina e prevenção do câncer

Estudo prospectivo observacional com 4.164 mulheres com câncer de mama, demonstrou que, entre as mulheres que vivem pelo menos 1 ano após o diagnóstico de câncer de mama, o uso de aspirina foi associado com redução no

Tabela 2 – Eventos associados ao uso dos moduladores seletivos de receptor do estrogênio (MSRE)

Estudo, ano	Tipo de estudo	Pacientes (n)	MSRE avaliado/ comparação	Câncer de mama	TEV	AVC	DAC
STAR / Vogel et al.[11] / 2006	Ensaio clínico	19.747 em pós-menopausa	Tamoxifeno e raloxifeno	Redução do risco em 50% (*in situ* – tamoxifeno e raloxifeno e invasor – tamoxifeno)	Aumento, raloxifeno < tamoxifeno em 30%	Redução (tamoxifeno e raloxifeno)	Aumento (tamoxifeno e raloxifeno)
MORE / Cauley et al.[13] / 2001	Ensaio clínico	7.705 em pós-menopausa	Raloxifeno e placebo	Redução do risco em 72% após 4 anos	Aumento	Neutro	Neutro
CORE / Martino et al.[14] / 2004	Ensaio clínico	5.213 em pós-menopausa	Raloxifeno e placebo	Redução do risco em 59%	Aumento		
NSABP / Fisher et al.[9] / 1998	Ensaio clínico	13.388 com risco de câncer de mama	Tamoxifeno e placebo	Redução do risco em 49%	Aumento	Aumento	Neutro
IBIS-1 / Cuzick et al.[8] / 2002	Ensaio clínico	7.152 com risco de câncer de mama	Tamoxifeno e placebo	Redução do risco 32%	Aumento	neutro	neutro
RUTH / Barret-Connor et al.[21] / 2006	Ensaio Clínico	10.101 em pós-menopausa	Raloxifeno e placebo	Redução do risco de câncer inavasor 55%	Aumento de 44%	Aumento de 49%	Neutro

TEV: tromboembolismo venoso; AVC: acidente vascular cerebral; DAC: doença arterial coronariana.

Tabela 3 – Aspirina e moduladores seletivos de receptores de estrogênio (MSRE)

Autor, ano	Tipo de estudo	Pacientes (n)	MSRE e/ou aspirina	Principais Conclusões
Holmes et al.,[40] 2008	Ensaio clínico	30	Tamoxifeno ou inibidor da aromatase + AAS	AAS atenuou o aumento de VEGF associado ao tamoxifeno
Holmes et al.,[44] 2010	Coorte prospectiva	4.164	AAS	Redução de recorrência e morte por câncer de mama
Holmes et al.,[41] 2013	Ensaio clínico	12	Tamoxifeno + AAS	Redução de VEGF e aumento de TSP-1
Holmes et al.,[45] 2014	Caso-controle	27.426	AAS	Não há beneficio durante doença terminal
Yang et al.,[46] 2017	Coorte retrospectiva	148.739	AAS	Redução de risco de câncer de mama em diabéticos
Fraser et al.,[47] 2014	Coorte	4.627	AAS	Redução do risco de morte por todas as causas
Jhonson et al.,[48] 2002	Coorte prospectiva	27.616	AAS	Redução de risco de câncer de mama
Harris et al.,[53] 1999	Coorte prospectiva	32.505	AAS/ ibuprofeno	Redução de risco de câncer de mama
Duvernoy et al.,[43] 2010 (RUTH Trial)	Ensaio clínico	10.101	Raloxifeno + AAS	Não alterou o risco de TEV

AAS: ácido acetilsalicílico; VEGF: fator de crescimento do endotélio vascular; TSP-1: trombospondina-1; TEV: tromboembolismo venoso.

risco de recorrência e morte por câncer de mama.[44] De modo oposto, outro estudo, com 27.426 mulheres com câncer de mama, demonstrou que não houve associação entre o uso de aspirina e a morte por câncer de mama.[45]

Um estudo de coorte retrospectivo foi realizado em Taiwan com 148.739 mulheres diabéticas, das quais 27.378 com uso de aspirina entre 75 mg e 165 mg ao dia foram comparadas com mulheres sem o uso de aspirina. Em geral, o uso de aspirina reduziu o risco de câncer de mama em 18% (Hazard Ratio – HR de 0,82; IC95% 0,71-0,94). Especificamente, observou-se dose cumulativa de aspirina superior a 88.900 mg para reduzir o risco de câncer de mama em 47%.[46] Uma coorte na Escócia identificou 4.627 mulheres com câncer de mama ao longo de 11 anos. O uso da aspirina após o diagnóstico foi identificado em 1.035 mulheres (22,4%). A maioria usou a dose de 75 mg ao dia. Concluiu-se que a aspirina em baixa dose esteve associada à redução do risco de morte por todas as causas e câncer de mama.[47] Outra coorte, com 27.616 mulheres na pós-menopausa, identificou 938 casos de câncer de mama em 6 anos de seguimento, traduzindo RR de 0,71 (IC95% 0,58-0,87) para aquelas que fizeram uso de aspirina no mínimo seis vezes por semana, quando comparadas com as que não usaram esta medicação.[48] Evidências de estudos de caso-controle e coorte sugerem redução do risco de câncer de mama em cerca de 10% para a aspirina.[49,50] Resultados semelhantes foram encontrados com outros AINEs e inibidores da Ciclo-Oxigenase 2 (COX-2).[51]

Rothwell et al.,[52] analisaram sete ensaios randomizados para o uso regular de aspirina com duração mínima de 4 anos para determinar o efeito da aspirina sobre o risco de morte por câncer. A aspirina diária reduziu mortes devido a vários tipos de câncer durante e após os estudos. O benefício aumentou com a duração do tratamento e foi consistente em todas as diferentes populações estudadas.

Harris et al.,[53] encontraram 393 casos de câncer de mama em 32.505 pacientes após 5 anos de seguimento. Este estudo relatou redução de 50% na incidência de câncer de mama com uso de ibuprofeno ($p < 0,01$) e de 40% com uso regular de aspirina ($p < 0,05$), sugerindo que outros AINEs também podem ser efetivos na profilaxia do câncer de mama.

A aspirina emergiu como o AINE mais provável para uso em quimioprevenção pelos benefícios também na prevenção de eventos cardiovasculares. Outros AINEs são também estudados como adjuvantes na quimioprevenção de diversos tipos de câncer, especialmente o colorretal, de mama e de estômago, embora estes medicamentos não ofereçam cardioproteção.[54] A redução na mortalidade é mais evidenciada no câncer de colón, provavelmente no de próstata e, possivelmente, também no de mama.[55,56]

Discussão

Os ensaios clínicos citados nesta revisão relataram aumento de TEV com o uso de MSRE e, em relação aos eventos cerebrovasculares e coronarianos, os resultados foram discordantes. A terapêutica atualmente empregada com quimioterapia e terapia hormonal tem reduzido a mortalidade por câncer de mama, porém a morbimortalidade ainda é alta, com efeitos colaterais consideráveis e elevados custos financeiros. Existe grande expectativa por novos tratamentos com baixa toxicidade e redução de custos.

A aspirina está incorporada à prática clínica há mais de 100 anos, com baixo custo, tornando-a atraente como um potencial tratamento adjuvante. Os estudos observacionais incluídos nesta revisão sugerem redução de risco de câncer de mama nas pacientes em uso regular de aspirina. Ensaios clínicos randomizados são necessários para avaliar o impacto do uso de aspirina na prevenção do câncer de mama, seja na associação com a terapia endócrina, ou na sobrevida sem doença, em pacientes com câncer de mama.

O uso da aspirina é consensual para a prevenção secundária de infarto do miocárdio e do AVC isquêmico em pacientes com doença cardiovascular preexistente e para prevenção primária em grupos de alto risco. As indicações atuais para o uso profilático da aspirina são baseadas no risco cardiovascular diante dos efeitos colaterais, especialmente sangramento gastrintestinal, cuja incidência aumenta com a idade. Outros benefícios potenciais do uso da aspirina precisam ser comprovados no contexto do câncer.

Conclusão

O câncer de mama é o tumor mais frequentemente diagnosticado em mulheres de todo o mundo, com impacto importante na morbimortalidade. Embora existam controvérsias entre os estudos analisados, considerando os possíveis benefícios na prevenção do câncer de mama e na redução de eventos cardiovasculares, esta revisão sistemática sugere que a terapêutica com moduladores seletivos de receptores de estrogênio e aspirina deve ser melhor investigada, e ressalta a necessidade da realização de estudos randomizados. Estudos futuros devem abordar questões como dose, idade para início, duração, eficácia e segurança de um regime de tratamento claramente definido.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Leite AM, Martins WA; Análise e interpretação dos dados: Leite AM, Macedo AVS, Jorge AJL, Martins WA; Redação do manuscrito: Leite AM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Macedo AVS, Jorge AJL, Martins WA.

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 produto de pesquisa em Cardio-oncologia do Mestrado de Andréa de Melo Leite pela Universidade Federal Fluminense.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Ch Yiannakopoulou E. Interaction of salicylates and the other nonsteroidal anti-inflammatory agents with breast cancer endocrine treatment: systematic review. Am J Clin Oncol. 2015;38(6):641-4.
2. Harris RE, Chlebowski RT, Jackson RD, Frid DJ, Ascenseo JL, Anderson G, et al; Women's Health Initiative. Breast cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prospective results from the Women's Health Initiative. Cancer Res. 2003;63(18):6096-101.
3. Takkouche B, Regueira-Mendez C, Etminan M. Breast cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2008;100(20):1439-47.
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009;151(4):264-9.
5. Cosman F, Lindsay R. Selective estrogen receptor modulators: clinical spectrum. Endocr Rev. 1999;20(3):418-34.
6. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al; Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. Lancet. 2011;378(9793):771-84.

7. Nelson HD, Smith ME, Griffin JC, Fu R. Use of medications to reduce risk for primary breast cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2013;158(8):604-14.

8. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Edwards R, Baum M, Cawthorn S, et al; IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomized prevention trial. Lancet. 2002;360(9336):817-24.

9. Fisher B, Costantino JP, Wickerkam LD, Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst. 1998;90(18):1371-88.

10. Jordan, VC, Morrow M. Tamoxifen, raloxifen, and the prevention of breast cancer. Endocr Rev. 1999;20(3):253-78.

11. Vogel V, Constantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA. 2006;295(23):2727-41.

12. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. JAMA. 1999;281(23):2189-97.

13. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifen: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. Breast Cancer Res Treat. 2001;65(2):125-34. Erratum in: Breast Cancer Res Treat 2001;67(2):191.

14. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al; CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. J Natl Cancer Inst. 2004;96(23):1751-61.

15. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino, JP, Cummings S, DeCensi A, et al; SERM Chemoprevention of Breast Cancer Overview Group. Selective estrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. Lancet. 2013;381(9880):1827-34.

16. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2011;103(17):1299-309.

17. McCaskill-Stevens W, Wilson J, Bryant J, Mamounas E, Garvey L, James J, et al. Contralateral breast cancer and thromboembolic events in African American women treated with tamoxifen. J Natl Cancer Inst. 2004;96(23):1762-9. Erratum in: J Natl Cancer Inst. 2005;97(1):71.

18. Onitilo AA, McCarty CA, Wilke RA, Glurich I, Engel JM, Flockhart DA, et al. Estrogen receptor genotype is associated with risk of venous thromboembolism during tamoxifen therapy. Breast Cancer Res Treat. 2009;115(3):643-50.

19. Geiger AM, Fischberg GM, Chen W, Bernstein L. Stroke risk and tamoxifen therapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2004;96(20):1528-36.

20. Bushnell CD, Goldstein LB. Risk of ischemic stroke with tamoxifen treatment for breast cancer: a meta-analysis. Neurology. 2004;63(7):1230-3.

21. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al; Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med. 2006;355(2):125-37.

22. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawtohorn S, Hamed H, Holli K, et al; International Breast Cancer Intervention Study I Investigators. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer - 96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. J Natl Cancer Inst. 2007;99(4):272-82.

23. Sawada S, Sato K. Effect of anastrozole and tamoxifen on serum lipid levels in Japanese postmenopausal women with early breast câncer. [abstract]. Breast Cancer Res Treat. 2003;82(Suppl 1):S31-S32.

24. Atalay G, Dirix L, Biganzoli L, Beex L, Nooij M, Cameron D, et al. The effect of exemestane on serum lipid profile in postmenopausal women with metastatic breast cancer: a companion study to EORTC Trial 10951, "Randomised phase II study in first line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients". Ann Oncol. 2004;15(2):211-7.

25. Cano A, Hermenegildo C, Oviedo P, Tarín JJ. Selective estrogen receptor modulators and risk for coronary heart disease. Climacteric. 2007;10(2):97-111.

26. Reis SE, Costantino JP, Wickerham DL, Tan-Chiu E, Wang J, Kavanah M. Cardiovascular effects of tamoxifen in women with and without heart disease: breast cancer prevention trial. J Natl Cancer Inst. 2001;93(1):16-21.

27. Geiger AM, Chen W, Bernstein L. Myocardial infarction risk and tamoxifen therapy for breast cancer. Br J Cancer. 2005;92(9):1614-20.

28. Bradbury BD, Lash TL, Kaye JA, Jick SS. Tamoxifen-treated breast carcinoma patients and the risk of acute myocardial infarction and newly-diagnosed angina. Cancer. 2005;103(6):1114-21.

29. Nordenskjold B, Rosell J, Rutqvist LE, Malmström PO, Bergh J, Bengtsson NO, et al. Coronary heart disease mortality after 5 years of adjuvant tamoxifen therapy: results from a randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2005;97(21):1609-10.

30. Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet. 2005;365(9472):1687-717.

31. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. Nat Rev Cancer. 2011;11(2):123-34.

32. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR, Arepally GM, et al; 2009 Platelet Colloquium Participants. Platelet functions beyond hemostasis. J Thromb Haemost. 2009;7(11):1759-66.

33. Dobrydneva Y, Weatherman RV, Trebley JP, Morrell MM, Fitzgerald MC, Fichandler CE, et al. Tamoxifen stimulates calcium entry into human platelets. J Cardiovasc Pharmacol. 2007;50(4):380-90.

34. Shah VP, Chegini HA, Vishneski SR, Weatherman RV, Blackmore PF, Dobrydneva Y. Tamoxifen promotes superoxide production in platelets by activation of PI3kinase and NADPH oxidase pathways. Thromb Res. 2012;129(1):36-42.

35. Johnson KE, Forward JA, Tippy MD, Ceglowski JR, El-Husayni S, Kulenthirarajan R, et al. Tamoxifen Directly Inhibits Platelet Angiogenic Potential and Platelet-Mediated Metastasis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017;37(4):664-74.

36. Boudreau N, Myers C. Breast cancer-induced angiogenesis: multiple mechanisms and the role of the microenvironment. Breast Cancer Res. 2003;5(3):140-6.

37. Jayachandran M, Miller VM. Human platelets contain estrogen receptor α, caveolin-1 and estrogen receptor associated proteins. Platelets. 2003;14(2):75-81.

38. Khetawat G, Faraday N, Nealen ML, Vijayan, KV, Bolton E, Noga SJ, et al. Human megakaryocytes and platelets contain the estrogen receptor β and androgen receptor (AR): testosterone regulates AR expression. Blood. 2000;95(7):2289-96.

39. Moro L, Reineri S, Piranda D, Pietrapiana D, Lova P, Bertoni A, et al. Nongenomic effects of 17β-estradiol in human platelets: potentiation of thrombin-induced aggregation through estrogen receptor β and Src kinase. Blood. 2005;105(1):115-21.

40. Holmes CE, Huang JC, Pace TR, Howard AB, Muss HB. Tamoxifen and aromatase inhibitors differentially affect vascular endothelial growth factor and endostatin levels in women with breast cancer. Clin Cancer Res. 2008;14(10):3070-6.

41. Holmes CE, Jasielec J, Levis JE, Skelly J, Muss HB. Initiation of aspirin therapy modulates angiogenic protein levels in women with breast cancer receiving tamoxifen therapy. Clin Transl Sci. 2013;6(5):386-90.

42. Cheng R, Liu YJ, Cui JW, Yang M, Liu XL, Li P, et al. Aspirin regulation of c-myc and cyclinD1 proteins to overcome tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive breast câncer cells. Oncotarget. 2017;8(18):30252-64.

43. Duvernoy CS, Yeo AA, Wong M, Cox DA, Kim HM. Antiplatelet therapy use and the risk of venous thromboembolic events in the Raloxifene Use for the Heart (RUTH) trial. J Womens Health (Larchmt). 2010;19(8):1459-65.

44. Holmes MD, Chen WY, Li L, Hertzmark E, Spiegelman D, Hankinson SE, et al. Aspirin intake and survival after breast cancer. J Clin Oncol. 2010;28(9):1467-72.

45. Holmes MD, Olsson H, Pawitan Y, Holm J, Lundholm C, Andersson TM, et al. Aspirin intake and breast cancer survival - a nation-wide study using prospectively recorded data in Sweden. BMC Cancer. 2014 Jun 2;14:391-2.

46. Yang YS, Kornelius E, Chiou JY, Lai YR, Lo SC, Peng CH, et al. Low-dose aspirin reduces breast cancer risk in women with diabetes: a Nationwide Retrospective Cohort Study in Taiwan. J Womens Health (Larchmt). 2017;26(12):1278-84.

47. Fraser DM, Sullivan FM, Thompson AM, McCowan C. Aspirin use and survival after the diagnosis of breast cancer: a population-based cohort study. Br J Cancer. 2014;111(3):623-7.

48. Johnson TW, Anderson KE, Lazovich D, Folsom AR. Association of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use with breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002;11(12):1586-91.

49. Bosetti C, Rosato V, Gallus S, Cuzick J, La Vecchia C. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. Ann Oncol. 2012;23(6):1403-15.

50. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. Lancet Oncol. 2012;13(5):518-27.

51. Li Y, Brasky TM, Nie J, Ambrosone CB, McCann SE, Shields PG, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and survival following breast cancer diagnosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21(1):239-42.

52. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomized trials. Lancet. 2011;377(9759):31-41.

53. Harris RE, Kasbari S, Farrar WB. Prospective study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer. Oncol Rep. 1999;6:71-3.

54. Cuzick J, Otto F, Baron JA, Brown PH, Burn J, Greenwald P, et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. Lancet Oncol. 2009;10(5):501-7.

55. Elwood PC, Morgan G, Pickering JE, Galante J, Weightman AL, et al. Aspirin in the treatment of cancer: reductions in metastatic spread and in mortality: a systematic review and meta-analyses of published studies. PLoS One. 2016;11(4):e0152402.

56. Chen WY, Holmes MD. Role of aspirin in breast câncer survival. Curr Oncol Rep. 2017;19(7):48.

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

Mudança do Desfecho Primário na Reta Final do Estudo ISCHEMIA: o Elefante na Sala

Downstream Change of the Primary Endpoint in the ISCHEMIA Trial: the Elephant in the Room

Luis Cláudio Lemos Correia[1] *e Anis Rassi Junior*[2]

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Hospital São Rafael, Fundação Monte Tabor,[1] *Salvador, BA - Brasil*
Hospital do Coração - Anis Rassi,[2] *Goiânia, GO - Brasil*

O estudo ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches*, NCT01471522),[1,2] tem como objetivo superar as limitações de estudos anteriores na identificação da melhor estratégia de tratamento de pacientes com doença coronária estável. A intervenção coronária percutânea, e a *cirurg*ia de revascularização miocárdica têm sido utilizados com sucesso para melhorar os sintomas de angina e a qualidade de vida dos pacientes com obstruções graves das artérias coronárias.

Resultados de estudos prévios, tais como o COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*), o BARI 2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes*), e o FAME 2 (*Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation*) não demonstraram qualquer diferença na mortalidade ou ocorrência de infarto do miocárdio entre pacientes com doença coronária estável tratados com procedimentos invasivos e pacientes que receberam tratamento medicamentoso. Contudo, esses estudos tinham uma proporção considerável de pacientes sem isquemia miocárdica importante, o que pode ter subestimado os efeitos positivos da revascularização. Assim, o estudo ISCHEMIA foi planejado para resolver essa questão, incluindo somente pacientes com isquemia moderada ou grave.

O principal objetivo do estudo ISCHEMIA[1,2] é testar a hipótese de que o uso de uma estratégia invasiva de rotina com cateterismo cardíaco seguido de revascularização (intervenção coronária percutânea ou a cirurgia de revascularização miocárdica) mais tratamento clínico é superior à estratégia conservadora do tratamento clínico. O ISCHEMIA é um estudo financiado pelo *National Institutes of Health* e consiste no maior ensaio clínico que compara estratégias alternativas de tratamentos em pacientes com doença coronária estável. Com um tempo médio de acompanhamento de aproximadamente 3,5 anos (mínimo de 12 meses), o estudo foi delineado para detectar (com poder de 83% e alfa bicaudal de 5%) uma redução relativa de 18% (de 20% para 16,4%) no desfecho primário composto com a estratégia invasiva em comparação à estratégia conservadora. A inclusão dos pacientes iniciou-se em meados de 2012 e terminou recentemente (31 de janeiro de 2018), com 5179 participantes randomizados em 328 locais em 37 países.[1,2]

Palavras-chave

Isquemia Miocárdica/fisiopatologia; Cateterismo Cardíaco; Revascularização Miocárdica; Estudos de Avaliação; Resultado do Tratamento.

Correspondência: Luís Cláudio Lemos Correia •
Av. Princesa Leopoldina, 19/402. CEP 40150-080, Graça, Salvador, BA – Brasil
E-mail: lccorreia@cardiol.br, lccorreia@terra.com.br
Artigo recebido em 09/05/2018, revisado em 16/05/2018, aceito em 16/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180145

Mudança no protocolo do estudo

Recentemente, soubemos que o protocolo do estudo ISCHEMIA publicado no ClinicalTrials.gov sofreu uma importante modificação em janeiro de 2018, apenas 11 meses antes do período estimado de conclusão do estudo (7 anos). O desfecho primário composto foi modificado de morte cardiovascular ou infarto não fatal (versão 2012) para um desfecho de 5 componentes que incluiu parada cardíaca com ressuscitação, internação por angina instável e internação por insuficiência cardíaca (versão de janeiro de 2018).[1,2]

Em fevereiro de 2018, a versão completa do protocolo do estudo ISCHEMIA 2012 foi publicado no ClinicalTrials.gov. Nessa versão, afirmou-se que se a incidência do desfecho primário nos grupos randomizados fosse menor que a esperada, um comitê consultivo poderia decidir prolongar o acompanhamento ou modificar o desfecho primário.

Adesão rigorosa ao protocolo é um aspecto essencial da metodologia de um ensaio clínico. Estender o período de acompanhamento melhora a precisão do efeito real e preserva a hipótese principal do estudo. No entanto, uma vez que o desfecho primário é selecionado, o ensaio deve proceder sem alterações. Apesar de os pesquisadores afirmarem que a reformulação dos desfechos poderia vir a ser necessária após o início do estudo,[3] tais mudanças aumentam o risco de erro tipo I.[4]

A decisão de mudar o desfecho primário é considerada apropriada e livre de viés quando realizada com base em informações externas, independentes dos dados do estudo, como, por exemplo, resultados de outros estudos. Por outro lado, a modificação no desfecho primário baseada em dados do próprio promove efeito negativo sobre a validade dos resultados encontrados. Uma decisão tomada com base no incidência geral de eventos permite uma predição razoável do resultado principal e induz ao viés operacional.[3]

O Elefante na sala

A decisão de modificar o desfecho primário do estudo ISCHEMIA abandona a hipótese original do trabalho e ignora o elefante na sala – o fato de que a incidência de morte e infarto

foi mais baixa que a esperada, sugerindo que o prognóstico de pacientes com doença coronariana estável é bom, independente da isquemia moderada-grave. Esse bom prognóstico reduz poder estatístico, mas também torna fútil a escolha por um procedimento invasivo a fim de proteger os pacientes de um desfecho pouco provável, à custa de estresse físico e emocional, consequências não intencionais, e custos financeiros. De fato, a necessidade de um poder estatístico superior ao esperado indica a intenção de detectar uma redução de risco absoluto que pode ser clinicamente irrelevante.

Os novos componentes do desfecho primário composto também têm implicações para os achados do estudo. Os desfechos originais de morte cardiovascular e infarto são objetivos, ao passo que a hospitalização por angina ou insuficiência cardíaca é mediada pela reação do médico à situação clínica. Em um estudo aberto tal como o ISCHEMIA, é possível que o conhecimento de que o paciente não tenha sido revascularizado possa influenciar na decisão (diminuindo seu "limiar") do médico pela admissão de pacientes por sintomas.

Apesar de angina instável e infarto pertencerem ao mesmo espectro de processos fisiopatológicos coletivamente descritos como síndromes coronárias agudas, o diagnóstico de angina instável envolve importante subjetividade por parte do médico responsável, do pesquisador e de comitês de julgamento.[5] Além disso, a importância prognóstica da angina instável é muito menor que a do infarto e, obviamente, que a de morte cardiovascular. Assim, a inclusão de hospitalização por angina instável no desfecho primário está susceptível ao viés de aferição e pode alterar os resultados sugerindo um efeito benéfico da estratégia invasiva.

A insuficiência cardíaca é uma síndrome heterogênea relacionada não só à aterosclerose como também à hipertensão, doença renal, e outras causas geralmente não discerníveis a partir dos registros disponíveis aos investigadores. Além disso, a distinção entre insuficiência cardíaca e outras causas de dispneia aguda é geralmente difícil.

Em conclusão, é questionável se melhorar o poder estatístico à custa de prejudicar a validade e a relevância justifica a modificação do protocolo. Mudar o desfecho primário de um ensaio geralmente desperta cinismo por parte da comunidade médica, e um estudo que utiliza um desfecho menos relevante pode não fornecer respostas a questões clinicamente importantes. Só o tempo dirá se tal estratégia foi uma decisão sábia.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Correia LCL, Rassi Junior A.

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.

Referências

1. ClinicalTrials.gov. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial. [Accessed in 2018 March 4]. Available at https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471522.
2. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial. [Accessed in 2018 March 4]. Available at https://www.ischemiatrial.org/
3. Evans S. When and how can endpoints be changed after initiation of a randomized clinical trial? *PLoS Clin Trials*. 2007;2(4):e18.
4. Ramagopalan SV, Skingsley AP, Handunnetthi L, Magnus D, Klingel M, Pakpoor J, et al. Funding source and primary outcome changes in clinical trials registered on ClinicalTrials.gov are associated with the reporting of a statistically significant primary outcome: a cross-sectional study. *F1000Res*. 2015;4:80.
5. Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, Chaitman BR, Cutlip DE, Farb A, et al. American College of Cardiology; American Heart Association. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards). *Circulation*. 2015;132(4):302–61.

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

Caso 4 - Mulher de 59 Anos com Dupla Lesão Mitral de Grau Acentuado com Dispneia Intensa, Choque e Condensação Pulmonar

Case 4 – A 59-Year-Old Woman with Rheumatic Mitral Valve Disease (Severe Stenosis and Regurgitation), Severe Dyspnea, Shock and Pulmonary Condensation

Desiderio Favarato e Vera Demarchi Aiello
Instituto do Coração (InCor) HC-FMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Paciente do sexo feminino com 59 anos de idade, portadora de dupla lesão mitral, foi internada por febre, tosse e piora da dispneia com choque.

Aos 58 anos a paciente referiu início de dispneia aos médios esforços por cinco meses, associada a tosse seca noturna com dispneia que se aliviavam com ortostatismo. Foi detectado sopro cardíaco e a paciente foi encaminhada ao InCor para tratamento (17/set/2010).

Não há referência a surtos reumáticos no passado, era portadora de hipertensão arterial e hipotireoidismo.

O exame físico no primeiro atendimento (17/set/2010) revelou peso de 73 kg, altura de 1,55 m, índice de massa corpórea 30,6 kg/m^2, frequência cardíaca 88 bpm, pressão arterial 140 x 90 mmHg; a ausculta pulmonar foi normal; a ausculta cardíaca revelou hipofonese de 1ª bulha em foco mitral, hiperfonese do componente pulmonar da 2ª bulha e sopro holossistólico mitral ++++/6+; o exame do abdome foi normal; não havia edema dos membros inferiores e a palpação dos pulsos foi normal.

O ECG (14/set/2010) revelou taquicardia sinusal, com frequência de 127 bpm, intervalo PR 200 ms, dQRS 92 ms, SÂQRS + 150º para trás, QTc 459 ms, sobrecarga atrial esquerda e sinais indiretos de sobrecarga atrial direta (sinal de Peñaloza-Tranchesi), baixa voltagem plano frontal e sobrecarga ventricular direita (Figura 1).

Os exames laboratoriais (14/set/2010) revelaram hemácias 5,0 milhões/mm^3, hemoglobina 14,6 g/dL, hematócrito 45%, creatinina 1,08 mg/dL (FG = 55 L/min/1,73 m^2), potássio 4,4 mEq/L e sódio 142 mEq/L.

O ecocardiograma (25/ago/2010) revelou diâmetro da aorta 25 mm, átrio esquerdo 52 mm, ventrículo direito 44 mm, ventrículo esquerdo 34/21 mm, fração de ejeção 70%, espessura do septo e parede posterior 11 mm; não havia alteração de contração segmentar do ventrículo esquerdo; a função sistólica do ventrículo direito era normal; a valva mitral apresentava espessamento das cúspides, com fusão comissural e redução de abertura, compatível com comprometimento reumático acentuado, e havia insuficiência valvar acentuada. O gradiente diastólico máximo entre átrio esquerdo e ventrículo foi estimado em 30 mmHg, o médio em 18 mmHg; a valva aórtica apresentava discretos sinais de fibrocalcificação sem alterações de funcionamento; a valva tricúspide apresentava insuficiência acentuada. A pressão sistólica da artéria pulmonar foi estimada em 140 mmHg.

Foram prescritos losartana 100 mg, furosemida 40 mg, digoxina 0,25 mg e ácido acetilsalicílico 100 mg diários.

Foi indicado tratamento cirúrgico da valva mitral.

Em dezembro de 2010 a paciente procurou atendimento médico de emergência por palpitações taquicárdicas e dispneia.

O ECG (16/dez/2010) revelou taquicardia por reentrada nodal, com frequência de 178 bpm (Figura 2). A paciente foi submetida à cardioversão química com uso de amiodarona intravenosa.

Em consulta ambulatorial (5/abr/2011) a paciente estava assintomática, com a pressão controlada (120/80 mmHg) e com frequência cardíaca de 84 bpm e exame físico normal, exceto pelas alterações da ausculta cardíaca pré-existentes. Fazia uso de 200 mg de amiodarona, 40 mg de furosemida, 100 mg de losartana e 60 mg de diltiazem.

A paciente continuou aguardando internação para cirurgia até que em 16/set/2011 procurou atendimento médico de emergência por dispneia aos pequenos esforços e tosse produtiva com esputo purulento, não referindo febre.

O exame físico de entrada revelou a paciente sonolenta, com extremidades frias e com frequência cardíaca de 98 bpm, pressão arterial 93 x 58 mmHg. A ausculta pulmonar revelou estertores crepitantes no terço inferior de ambos hemitórax; a ausculta cardíaca revelou bulhas rítmicas, sopro sistólico regurgitativo mitral +++/6+ e ruflar diastólico ++/6+; o abdome não apresentava anormalidades e havia edema ++/4+ nos membros inferiores.

O ECG (16/set/2011) revelou ritmo sinusal com frequência de 97 bpm, PR 168 ms, dQRS 89 ms, SÂQRS + 150º para trás, QTc 513 ms, sobrecarga biatrial, com onda P gigante e positiva em V_1 e sobrecarga ventricular direita (Figura 3).

O ecocardiograma (17/set/ 2011) revelou hipocinesia do ventrículos direito e esquerdo, este com fração de ejeção de 55%, insuficiência mitral de grau moderado a acentuado, gradiente transvalvar mitral máximo de 22 mmHg e médio

Palavras-chave

Valva Mitral/complicações; Sopros Cardíacos; Insuficiência da Valva Mitral; Arritmias Cardíacas; Embolia Pulmonar.

Editor da Seção: Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

Editores Associados: Desiderio Favarato (dclfavarato@incor.usp.br)
Vera Demarchi Aiello (anpvera@incor.usp.br)

Correspondência: Vera Demarchi Aiello •
Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, subsolo, bloco I, Cerqueira César. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: demarchi@cardiol.br, anpvera@incor.usp.br
Artigo recebido em 04/07/2018, revisado em 31/07/2018, aceito em 06/08/2018

DOI: 10.5935/abc.20180157

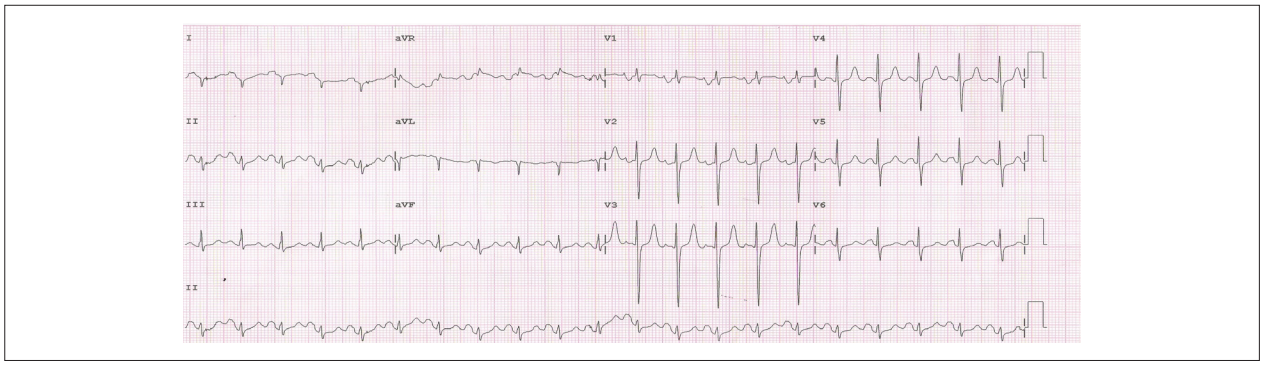


Figura 1 – *ECG. Taquicardia sinusal. Sobrecarga atrial esquerda e sinais indiretos de sobrecarga atrial direita (sinal de Peñaloza-Tranchesi), e sobrecarga ventricular direita.*

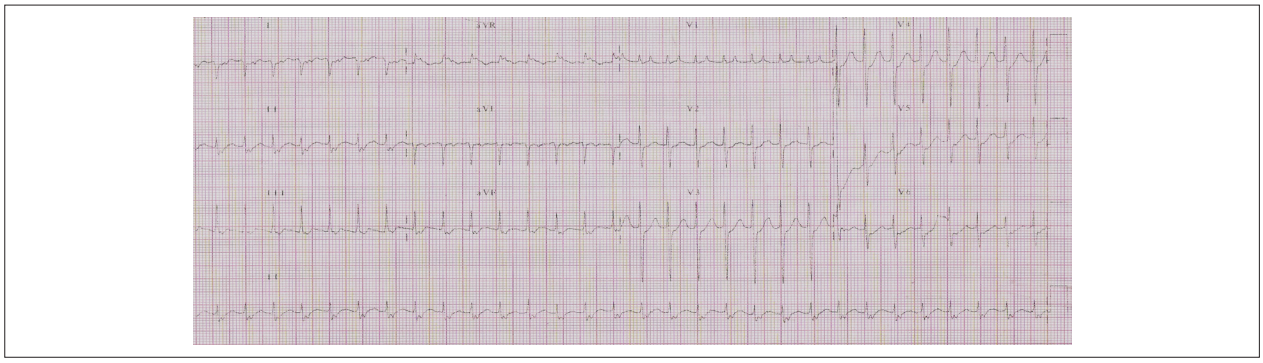


Figura 2 – *ECG. Taquicardia de reentrada nodal, onda P retrógada (negativa II, III e aVF) após QRS com intervalo RP curto (< 70 ms)*

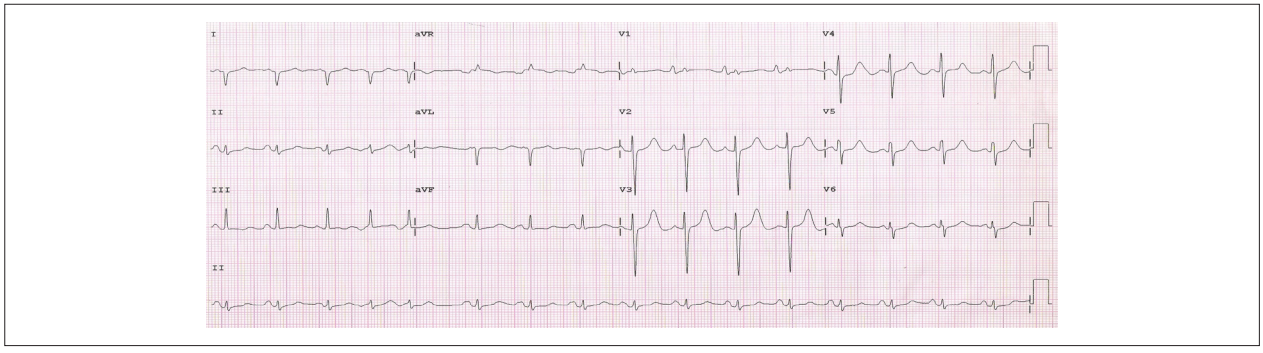


Figura 3 – *ECG. Ritmo sinusal;Sobrecarga biatrial com onda P gigante e positiva em V_1 e sobrecarga ventricular direita.*

13 mmHg. A pressão da artéria pulmonar foi estimada em 81 mmHg; contudo a paciente estava com hipotensão arterial sistêmica, pressão média de 53 mmHg.

Foram prescritos antibióticos (ceftriaxona e claritomicina), depois trocados pela associação piperacilina/tazobactam e vancomina, além de aminas vasoativas, oxigênio por máscara, e depois intubação orotraqueal para suporte respiratório.

Os exames laboratoriais (17/set/2011) revelaram – hemácias 4,2 milhões/mm^3, hemoglobina 12 g/dL, hematócrito 39%, VCM 93 fL, RDW-CV 17,9%, leucócitos 13840/mm^3 (90% neutrófilos, 7% linfócitos e 3% monócitos), plaquetas 161000/mm^3, ureia 63 mg/dL, creatinina 1,44 mg/dL (FG = 40 mL/min/1,73 m^2), magnésio 1,3 mEq/L, sódio 137 mEq/L, potássio 3,9 mEq/L, tempo de protrombina (INR) 1,7 e TTPA rel 1,26.

A radiografia de tórax (18/set/2011) revelou congestão pulmonar, opacificação na base direita e aumento da área cardíaca (presença de duplo contorno e abaulamento e desdobramento do arco médio) (Figura 4).

A cinecoronariografia (20/set/2011) não revelou obstruções coronárias; e havia acentuada calcificação da valva mitral.

Os exames laboratoriais (20/set/2011) revelaram hemoglobina 11 g/dL, hematócrito 36%, VCM 92 fL, RDW-CV 17,8%, leucócitos 13440/mm^3 (90% neutrófilos, 7% linfócitos, 3% monócitos), plaquetas 142000/mm^3, ureia 74 mg/dL, creatinina 1,97 mg/dL (FG = 28 mL/min/1,73 m^2), AST 34 U/L, ALT 34 U/L, cálcio 4 mEq/L, magnésio 1,3 mEq/L, lactato arterial 155 mg/dL.

Os exames de 21/set/2011 mostraram hemoglobina 10,5 g/dL, hematócrito 37%, VCM 102 fL, RDW-CV 16,8%,

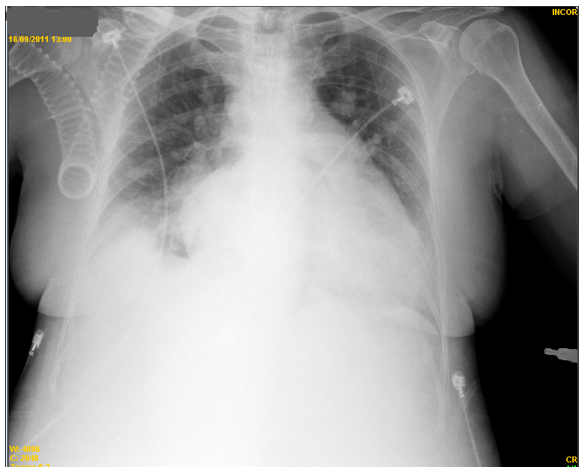


Figura 4 – *Radiografia do tórax. Congestão pulmonar, opacificação na base direita, e cardiomegalia com presença de duplo contorno (aumento do átrio esquerdo), e abaulamento e desdobramento do arco médio (aumento do ventrículo direito).*

leucócitos 17840 mm/mm^3 (93% neutrófilos, 5% linfócitos, 2% monócitos), plaquetas 148000/mm^3, ureia 104 mg/dL, creatinina 2,88 mg/dl (FG = 18 mL/min/1,73 m^2), sódio 145 mEq/L, potássio 4,5 mEq/L, AST 1863 U/L, ALT 426 U/L, gamaGT 87 U/L, fosfatase alcalina 152 U/L, magnésio 1,9 mEq/L, bilirrubinas total 4,05 mg/dL, bilirrubina direta 3,5 mg/dL, lactato arterial 173 mg/dL; gasimetria arterial: pH 7, 16, pCO_2 32,7 mmHg, pO_2 160 mmHg, Saturação de O_2 99%, bicarbonato 11mEq/L, excesso da base (-) 16,2 mEq/L; TP (INR) 3,2; TTPA rel tempos 3,13.

A radiografia de tórax (21/set/2011) mostrava hipotransparência na base direita pulmonar e aumento da área cardíaca (presença de duplo contorno e abalamento e desdobramento do arco médio) (Figura 5).

Durante a internação a paciente evoluiu com instabilidade hemodinâmica, coagulopatia de consumo, e apresentou parada cardíaca em atividade elétrica sem pulso, sem respostas às manobras de ressuscitação e faleceu (16h e 55 min; 21/set/2011).

Aspectos clínicos

Trata-se de mulher de 59 anos portadora de dupla lesão mitral com hipertensão pulmonar que, enquanto aguardava cirurgia, apresentou quadro de hipotensão arterial, insuficiência respiratória com hipotransparência no campo pulmonar direito. Evoluiu sem melhora com o uso de drogas vasoativas, intubação orotraqueal e antibioticoterapia, e faleceu em atividade elétrica sem pulso.

A etiologia da doença valvar da paciente deve ser atribuída à febre reumática, apesar de não haver descrição de surto agudo dessa doença. Este é um fato não infrequente na doença reumática, pois o uso do ecocardiograma eleva sua frequência de 5 a 10 vezes quando comparado ao diagnóstico clínico.[1-4]

Esta diferença de frequência entre o diagnóstico clínico e pelo ecocardiograma pode dever-se à resposta autoimune desencadeada pelo mimetismo molecular,[5] a qual pode seguir com predomínio de resposta humoral mediada pelos linfócitos Th2, ocasionando mais sintomas e levando mais facilmente ao uso da profilaxia secundária. Outros apresentam predomínio da resposta celular, mediada pelos linfócitos Th1 com formas mais leves de manifestações clínicas, mas aquelas onde o acometimento cardíaco predomina. Assim, os pacientes que mais se beneficiariam com o uso da profilaxia não o fazem, e ficam sujeitos a recidivas que agravam as lesões valvares.[6]

Esses subtipos de linfócitos CD4$^+$ (Th1 e Th2) produzem citocinas diferentes, os do tipo Th1 produzem as citocinas interleucina-2 e interferon-gama, e os do subtipo Th2 secretam Interleucinas 4, 5 e 10.[7-9]

As diretrizes da Organização Mundial de Saúde e do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH) definiram diagnóstico de doença reumática do coração pela presença de sopro cardíaco consistente com insuficiência mitral ou aórtica, e evidência ecocardiográfica de dano valvar reumático, ou história de febre reumática aguda sem ecocardiograma realizado no surto agudo.[10]

A manifestação clínica predominante da doença reumática do coração é a dispneia, que ocorre entre a terceira e a quinta década de vida, sendo mais prevalente em mulheres.[11]

No caso atual, as manifestações clínicas foram mais tardias, mas em comum com a doença reumática, apresentavam alterações na valva mitral, a mais frequente valva acometida na doença. Geralmente a insuficiência mitral é mais precoce do que a estenose, atribuída esta última à valvulite persistente ou recorrente.[12]

Apesar da instalação mais precoce, a insuficiência mitral geralmente tem um período assintomático mais longo devido ao aumento da complacência atrial pelo seu aumento progressivo, a manutenção do débito cardíaco pela dilatação do ventrículo esquerdo, e a diminuição da fração de regurgitação nos esforços pela diminuição da resistência periférica no esforço.

Ainda no caso em discussão, o quadro clínico inicial de descompensação pela presença de taquicardia, uma vez que o encurtamento da diástole é mais prejudicial à estenose mitral, sugere seu predomínio. E ainda, o primeiro ecocardiograma

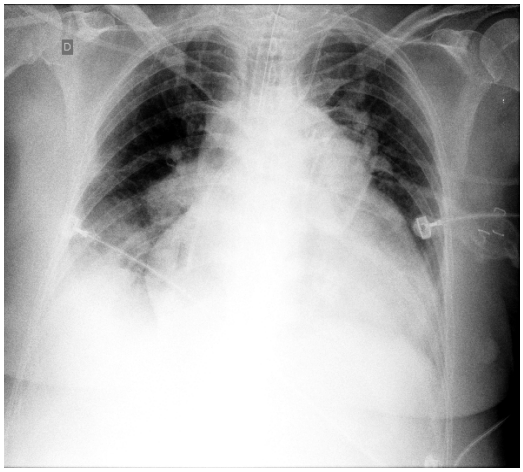


Figura 5 – *Radiografia do tórax. Mais penetrado que o anterior. Presença de cânula endotraqueal. Congestão pulmonar, opacificação na base direita e cardiomegalia com presença de duplo contorno (aumento do átrio esquerdo) e abaulamento e desdobramento do arco médio (aumento do ventrículo direito).*

(2010) era mais compatível com o predomínio da estenose mitral com grande repercussão hemodinâmica, pois as dimensões do ventrículo esquerdo eram normais, e havia aumento do átrio esquerdo e elevação da pressão sistólica pulmonar, bem como dilatação do ventrículo direito.

Os critérios ecocardiográficos da estenose acentuada estavam presentes, apesar de não ter havido cálculo da área valvar, que seria menor que 1,0 cm^2/m^2 ou < 1,5 cm^2, havia fusão das cúspides, além do gradiente de pressão entre átrio esquerdo e ventrículo superior a 10 mmHg, e hipertensão arterial pulmonar acima de 50 mmHg.[13,14]

A indicação de tratamento percutâneo e/ou cirúrgico é baseada na presença de sintomas ou fibrilação atrial, ou embolia sistêmica, em paciente em uso de anticoagulante e estenose mitral moderada ou acentuada, e em assintomáticos com pressão sistólica pulmonar ≥ 80 mmHg. A valvoplastia percutânea necessita ainda da presença de morfologia favorável – cúspides móveis, finas e livres de calcificação.

Já no segundo ecocardiograma, um ano após o início do acompanhamento, não se descartou predomínio da insuficiência mitral, pois havia disfunção do ventrículo esquerdo.

O tempo de indicação de cirurgia em pacientes com insuficiência mitral acentuada sempre foi controverso devido ao tardio aparecimento de sintomas. Está indicado o tratamento cirúrgico no aparecimento dos sintomas, da dilatação (diâmetro sistólico > 4,5 cm), ou da disfunção do ventrículo esquerdo (fração de ejeção < 60%). As diretrizes definem insuficiência mitral acentuada com base em vários parâmetros: morfologia valvar – dilatação do anel ≥ 3,5 cm; características do jato regurgitante – jato rotativo (multicolorido) que chega à parede atrial posterior, ou jato lateral que preenche pelo menos 40% da superfície atrial; a *vena contracta* – largura do jato junto à valva ≥ 0,7 cm; o orifício de regurgitação efetivo ≥ 0,4 cm^2; volume regurgitante ≥ 60 mL; fração de regurgitação ≥ 50%, padrão de enchimento ventricular – relação da integral da velocidade-tempo da valva mitral pela valva aórtica acima de 1,3; velocidade da onda E ≥ 150 cm/s; pressão sistólica da artéria pulmonar ≥ 50 mm Hg; volume atrial indexado 60 mL/m^2; e diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo >4,5 cm.[3,15]

Assim, qualquer que fosse o predomínio da disfunção valvar, a paciente já tinha indicação de tratamento cirúrgico da valva mitral, pois apresentava repercussão hemodinâmica acentuada e, como é comum na valvopatia de origem reumática, apresentava dupla lesão.

Outras formas de apresentação são as arritmias atriais, as mais comuns sendo fibrilação atrial, eventos embólicos, insuficiência cardíaca aguda, ou endocardite infecciosa.

No caso atual houve descompensação da insuficiência cardíaca por taquicardia de reentrada nodal, arritmia esta habitualmente não associada à valvopatia mitral. Na estenose mitral temos habitualmente o aparecimento de fibrilação atrial por dilatação e fibrose atrial, além do processo inflamatório na fase aguda (nódulos de Aschoff).

Os fenômenos atriais na insuficiência mitral são semelhantes aos da estenose como fibrose intersticial e inflamação, contudo não há hipertrofia, miólise e necrose de miócitos atriais.[16]

Quanto ao quadro final da paciente há três causas possíveis – endocardite infeciosa, infecção pulmonar ou tromboembolismo pulmonar.

Para o diagnóstico de endocardite somente teríamos a febre e a descompensação da insuficiência cardíaca, faltando caracterização de piora do sopro e vegetações nas valvas.

Isto é, o envolvimento do endocárdio em infecção sistêmica não foi comprovado. A hemocultura não é critério diagnóstico. Os critérios clínicos de alta suspeita são: nova lesão valvar (insuficiência), eventos embólicos de origem desconhecida, sepse de origem desconhecida, hematúria e febre em portador de prótese, valvopatia prévia e manipulação dentária ou endoscópica dos cólons, distúrbios de condução novos (bloqueio atrioventricular por abscesso perivalvar), primeiro episódio de descompensação cardíaca, hemoculturas positivas, complicações de pele (manchas de Osler, Janeway) ou oftálmicas (Roth), abscessos periféricos (rins, baço).[17]

Em ordem de frequência, as complicações mais comuns – insuficiência cardíaca > embolização sistêmica > acidente vascular cerebral > abscesso intracardíaco.[18]

Contudo, não se pode afastar endocardite, pois em valvopatia reumática pode ser difícil o diagnóstico das vegetações.

A infecção de qualquer lugar pode ser responsável pela descompensação da insuficiência cardíaca em portadores de valvopatia de grau acentuado. No caso atual, houve suspeita de pneumonia pela presença de imagem sugestiva na base direita (Figura 4) e leucocitose, e foi introduzida antibioticoterapia, contudo não houve qualquer alteração no quadro clínico que fosse compatível com a presença de pneumonia.

Como última e mais provável causa do desencadeamento do quadro hemodinâmico final da paciente temos o tromboembolismo pulmonar.

O quadro clínico é muito inespecífico e pode ser confundido com síndrome coronária aguda ou pneumonia. A seu favor temos a imagem na base do pulmão direito e a disfunção de ventrículo direito.

No "International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER)" o tromboembolismo pulmonar esteve associado à presença de insuficiência cardíaca (hazard ratio 2,4), hipocinesia do ventrículo direito (2,0), hipotensão arterial sistólica < 90 mm Hg (2,9), idade > 70 anos(1,6), câncer (2,3), doença pulmonar obstrutiva crônica (1,8). Neste mesmo registro, tromboembolismo pulmonar com hipocinesia do ventrículo direito dobrou a mortalidade em 3 meses.[19]

O exame considerado "padrão ouro" no diagnóstico de tromboembolismo pulmonar é a angiotomografia, mas na sua falta, ou por instabilidade hemodinâmica do paciente, a constatação de dilatação e disfunção do ventrículo direito no ecocardiograma podem ser alternativas diagnósticas.

E em relação às alterações hepáticas – elevação de transaminases e distúrbios da coagulação (elevação de TAP-INR- e relação dos tempos de TTPA) - são compatíveis com um quadro de hepatite isquêmica com necrose extensa do fígado devido ao baixo débito cardíaco em pacientes com pressões diastólicas ventriculares elevadas. A sua temporalidade de aparecimento é em média uma semana após o episódio de baixo fluxo hepático levando à necrose centrolobular.[20] (**Dr. Desiderio Favarato)**

Hipóteses diagnósticas: Valvopatia mitral reumática (dupla lesão), tromboembolismo pulmonar, choque cardiogênico, falência múltipla de órgãos. (**Dr. Desiderio Favarato)**

Necropsia

O exame do coração mostrou peso aumentado (470 g), bem como de moderado a acentuado aumento de volume de ambos os átrios. A valva mitral exibia lesão caracterizada por fusão de comissuras e acentuada calcificação das cúspides, compatível com seqüela de doença reumática (Figuras 6 e 7). As demais valvas não mostravam alterações morfológicas significativas. O ventrículo esquerdo mostrava volume preservado. Havia hemotórax à esquerda (cerca e 1000 ml). Os pulmões mostravam macroscopicamente tromboêmbolos em vasos hilares, além de áreas vinhosas e de consistência mais firme nos lobos inferiores (Figura 8). O exame histológico mostrou infartos pulmonares recentes, trombos em organização nas artérias pulmonares musculares, e sinais de congestão passiva crônica (Figura 9). Havia também espessamento da parede das veias pulmonares, com fibrose intimal (Figura 10) e hipertrofia da túnica média das artérias e arteríolas (Figura 11).

Nos outros órgãos encontramos sinais compatíveis com choque, como, por exemplo, necrose hepática centrolobular recente, necrose tubular aguda renal, e pequenos infartos sub-endocárdicos em paredes ventriculares.

Diagnósticos anatomopatológicos: cardiopatia reumática com sequela valvar mitral (estenose mitral calcificada); congestão passiva crônica pulmonar com sinais de hipertensão pulmonar passiva; hemotórax à esquerda sem fator causal definido.

Causa de óbito: Tromboembolismo pulmonar **(Profa. Dra. Vera Demarchi Aiello)**

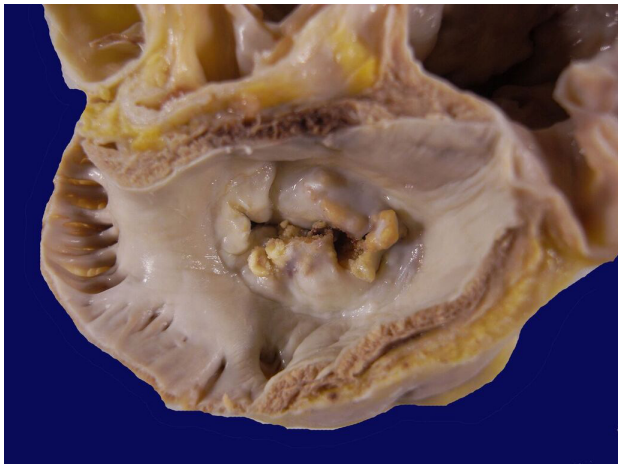


Figura 6 – *Átrio direito aberto mostrando a valva mitral com fusão das comissuras e múltiplos focos de calcificação.*

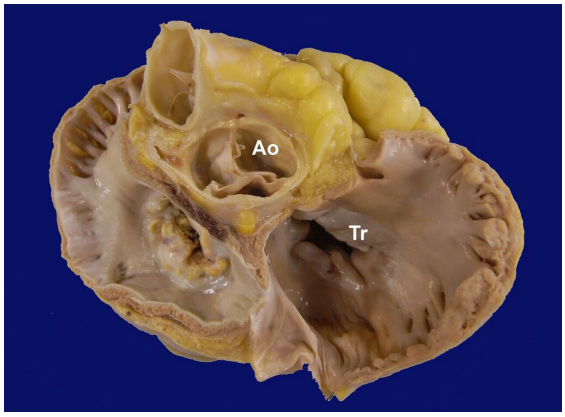


Figura 7 – *Base do coração, de onde foram retirados os átrios. Nota-se que a valva aórtica (Ao) se encontra preservada, e a valva tricúspide (Tr) mostra insuficiência secundária à dilatação do anel.*

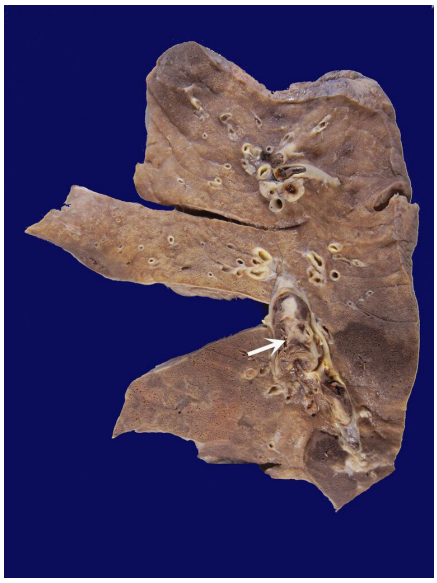


Figura 8 – *Superfície de corte de pulmão com trombo-êmbolo em artéria hilar (seta) e áreas vinhosas na base.*

Comentários

O comprometimento da valva mitral neste caso é típico de seqüela de doença reumática, e o coração mostrava sinais de descompensação, como dilatação acentuada dos átrios. Nos diversos órgãos foram encontrados sinais do choque terminal.

O comprometimento valvar mitral isolado é comum na doença reumática, estando presente em mais de 50% dos casos de doenças reumática crônica, sob a forma de dupla disfunção (estenose e insuficiência) ou de insuficiência pura.[21]

Não encontramos lesões em vasos torácicos arteriais ou venosos que pudessem explicar o quadro de hemotórax.

O quadro pulmonar juntava aspectos recentes, como tromboembolismo de vasos hilares e infartos pulmonares, com outros crônicos, caracterizados por congestão passiva crônica de longa evolução. A congestão passiva acaba por ocasionar hipertensão pulmonar passiva, que se origina no território venoso. O caso em discussão exibia lesões em vênulas que são características deste tipo de comprometimento. Na última classificação de hipertensão pulmonar, este grupo (de hipertensão secundária a lesões do coração esquerdo) é conhecido como hipertensão pulmonar do grupo 2.[22] Além das lesões de valvas cardíacas da esquerda, também as doenças miocárdicas podem evoluir cronicamente com comprometimento pulmonar hipertensivo secundário. Os indivíduos acometidos podem ter evolução conturbada no pós-operatório da cirurgia valvar, ou então do transplante cardíaco, quando este é uma opção terapêutica. Estudo recente do nosso laboratório revelou que as lesões venosas da hipertensão pulmonar do grupo 2 são frequentes, e que a expressão de fosfodiesterase 5 nos vasos pulmonares desses pacientes é maior do que nos normais.[23] **(Profa. Dra. Vera Demarchi Aiello)**

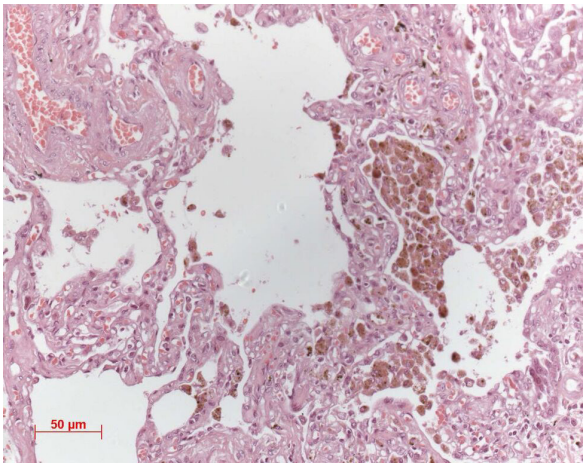


Figura 9 – *Fotomicrografia de pulmão exibindo histiócitos com pigmento hemossiderótico em luzes alveolares (células do vício cardíaco). Coloração pela hematoxilina-eosina, aumento da objetiva = 5X.*

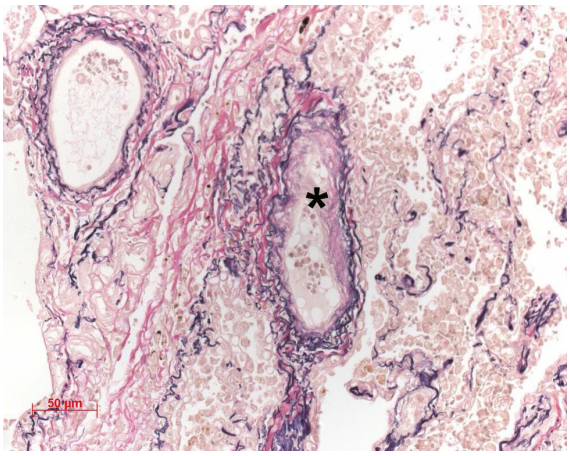


Figura 10 – *Fotomicrografia de vênulas pulmonares com lesões fibróticas da túnica íntima (asterisco). Coloração pela elastina de Miller, aumento da objetiva = 20X.*

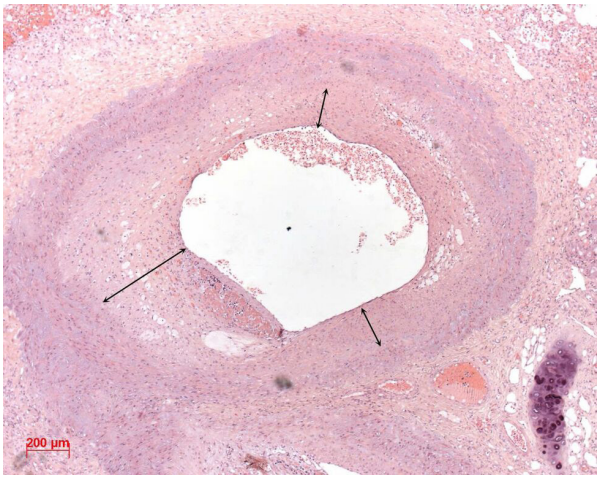


Figura 11 – *Fotomicrografia de uma artéria pulmonar muscular, mostrando hipertrofia da túnica média e lesão proliferativa da túnica íntima, concêntrica (setas duplas). Coloração pela hematoxilina-eosina, aumento da objetiva = 5X.*

Referências

1. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis 2005;5(11):685-94.
2. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Jani D, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. N Engl J Med. 2007;357(5):470 -6.
3. Carapetis JR, Hardy M, Fakakovikaetau T, Taib R, Wilkinson L, Penny DJ, et al. Evaluation of a screening protocol using auscultation and portable echocardiography to detect asymptomatic rheumatic heart disease in Tongan schoolchildren. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008;5(7):411-7.
4. Bhaya M, Panwar S, Beniwal R, Panwar RB. High prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiography in school children. Echocardiography. 2010;27(4):448-53.
5. Guilherme L, Kalil J, Cunningham M. Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease. Autoimmunity. 2006;39(1):31-9.
6. Meira ZM, Goulart EM, Rocha FD, Bragança CA, Mota CC. Acute rheumatic fever recurrences and their influence on the progress of chronic valvular disease in children and teenagers. Revista Med Minas Gerais. 2008;18(4):236-42.
7. Mossmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Gidlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T-cell clones I. Definition according to profiles of lymphokines, activities and secreted proteins. J Immunol. 1986;136(7):2348-57.
8. Bretscher PA. On the mechanism determining the Th1/Th2 phenotype of an immune response, and its pertinence to strategies for the prevention, and treatment, of certain infectious diseases. Scand J Immunol. 2014;79(6):361-76.
9. Bright PD, Mayosi BM, Martin WJ. An immunological perspective on rheumatic heart disease pathogenesis: More questions than answers. Heart. 2016;102(19):1527-32.
10. Reményi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease--an evidence-based guideline. Nat Rev Cardiol. 2012;9(5):297-309.
11. Sliwa K, Carrington M, Mayosi BM, Zigiriadis E, Mvungi R, Stewart S. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the heart of Soweto study. Eur Heart J. 2010;31(6):719-27.
12. Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, Barlow JB. The spectrum of severe rheumatic mitral valve disease in a developing country. Correlations among clinical presentation, surgical pathologic findings, and hemodynamic sequelae. Ann Intern Med. 1994;120(3):177-83.
13. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129(23):e521-643. Erratum in: Circulation. 2014;130(13):e120.
14. Oktay AA, Glilliland YE, Lavie CJ, Ramee SJ, Parrino PE, Bates M, et al. Echocadiographic assessment of degenerative mitral stenosis: a diagnostic challenge of an emerging cardiac disease. Curr Probl Cardiol. 2017;42(3):71-100.
15. 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. Eur J Echocardiogr. 2009;10(2):165-93.
16. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. Heart Rhythm. 2017;14(1):e3-40.
17. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Task Force Members on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: the task force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004;25(3):267-76.
18. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, et al; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Clinical presentation, etiology and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Arch Intern Med. 2009;169(5):463-73.
19. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) Lancet. 1999;353(9162):1386-9.
20. Tapper EB, Sengupta N, Bonder A. The incidence and outcomes of ischemic hepatitis: a systematic review with meta-analysis. Am J Med. 2015;128(12):1314-21.
21. Mota CC, Aiello VD, Anderson RH. Chronic rheumatic heart disease. In: Anderson RH, Baker EJ, Penny D, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G. (eds). Paediatric cardiology. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 1115-21.
22. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D34-41. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2014;63(7):746. J Am Coll Cardiol. 2014;63(7):746.
23. Ribeiro de Campos PT, Lopes AA, Issa VS, Aiello VD. Morphologic and immunohistochemical features of pulmonary vasculopathy in end-stage left ventricular systolic failure. J Heart Lung Transplant. 2018 Mar;37(3):422-5.

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

Fechamento Percutâneo de CIV Traumática com ASD Occluder

Transcatheter Closure of a Traumatic VSD with an ASD Occluder

Rui Alexandre Pontes dos Santos,[1] Henrique Guedes,[1] Leonor Marques,[1] Carolina Lourenço,[1] João Carlos Silva,[2] Paula Pinto[1]

Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa,[1] Penafiel - Portugal

Centro Hospitalar de São João,[2] Porto - Portugal

Introdução

As comunicações interventriculares traumáticas (CIV) são excepcionalmente raras. Podem ser consequência de um trauma contuso ou penetrante. Acredita-se que a maioria dos pacientes morre antes de chegar ao hospital, o que torna esta condição ainda mais desafiadora.

A oclusão percutânea da CIV traumática tem sido apresentada como uma alternativa à cirurgia convencional aberta.[1] A intervenção percutânea pode ter alguns benefícios. O objetivo deste relato de caso é apresentar uma situação em que a comunicação foi fechada usando um oclusor septal Amplatzer.

Relato de Caso

Um homem de 23 anos foi admitido no departamento de emergência após uma colisão frontal no carro. Sofreu traumatismo contuso grave, que incluía enfisema subcutâneo cervical, contusão pulmonar bilateral, hemotórax esquerdo, pneumomediastino e fraturas complexas de ambos os fêmures. Estava em choque hemorrágico e foi levado imediatamente para o centro cirúrgico. Após a fixação externa de ambos os fêmures e conseguida a estabilidade hemodinâmica, foi transferido para a Unidade de Terapia Intensiva. Na manhã seguinte, observou-se a presença de um sopro holossistólico alto. O eletrocardiograma de 12 derivações mostrou apenas taquicardia sinusal. Foi realizado ecocardiograma transtorácico e posteriormente um transesofágico (ETE) e ambos demonstraram uma grande comunicação interventricular muscular, localizada no segmento anteroseptal médio com sinais de dissecção através do septo basal (Figura 1). Media 19 mm no lado do ventrículo esquerdo (VE) e 7 mm no lado do ventrículo direito (VD). O pico de gradiente shunt de esquerda para direita foi estimado em 84 mmHg e a relação Qp/Qs foi estimada em 1,8/1,0. O cateterismo cardíaco mostrou repercussão hemodinâmica limitada (pressão sistólica da artéria pulmonar de 35 mmHg e relação Qp/Qs de 1,9/1,0) e o paciente permaneceu clinicamente estável, portanto uma estratégia conservadora foi decidida naquele momento para permitir que as bordas se curassem e criar uma comunicação mais delimitada.

Foi liberado depois de se recuperar da cirurgia ortopédica. Três meses depois, o paciente foi reavaliado e permaneceu assintomático.

Repetiu o cateterismo cardíaco, que mostrou uma relação Qp/Qs de 2,95/1,0. Como o shunt aumentou significativamente, se decidiu fechar a comunicação percutaneamente.

O procedimento foi feito sob anestesia geral e guiado por ecocardiografia transesofágica. O cateterismo cardíaco foi realizado utilizando a artéria femoral direita (bainha de 6 fr) e a veia (bainha de 7 fr) e foi administrada heparina não fraccionada. O angiograma do VE confirmou uma CIV com uma entrada oblíqua desde o VE para a via de saída do ventrículo direito. A CIV foi cruzada usando uma abordagem arterial retrógrada com um fio-guia flexível, que foi avançado na artéria pulmonar. O fio-guia, então, enrolou e trouxe a bainha venosa femoral. Isso criou um ciclo arteriovenoso para permitir a colocação do dispositivo de oclusão. Um cateter de balão de dimensionamento NuMed foi posteriormente utilizado para medir a comunicação, mas não foi possível mantê-lo estável. Portanto, cálculos ecocardiográficos foram utilizados para escolher o tamanho do dispositivo. Um oclusor septal Amplatzer de 8 mm foi primeiro selecionado e carregado na bainha. O dispositivo foi avançado através da CIV, mas prolapsou de volta ao VD quando estava sendo soltado. Após essa tentativa fracassada, utilizou-se uma abordagem ligeiramente diferente. A CIV foi cruzada mais uma vez usando o fio-guia, desta vez na direção oposta na artéria subclávia direita. Mais uma vez, foi enrolado para fazer um ciclo arteriovenoso, mas, nesta ocasião, puxou-se através da bainha arterial femoral. Para esta segunda tentativa, foi decidido empregar um oclusor septal Amplatzer de 10 mm. O dispositivo foi avançado através da bainha venosa e nesta vez foi colocado com sucesso (Figura 2). O angiograma do VE após o procedimento revelou um shunt residual leve e a relação Qp/Qs reduzida para 1,53/1,0.

O ecocardiograma transesofágico foi repetido um mês após o procedimento, o que mostrou o dispositivo bem adaptado à comunicação. No entanto, um shunt residual permaneceu na borda superior do dispositivo com um gradiente de pico estimado em 90 mmHg (Figura 2).

Outra complicação deste procedimento foi o aparecimento de hemólise autolimitada transitória. A análise sanguínea inicial mostrou um valor de LDH > 2000 UI/L e haptoglobina < 6 mg/dL. A condição permaneceu estável e resolvida sem a necessidade de transfusões de sangue.

O paciente continuou sendo assintomático e retornou à sua vida profissional anterior.

Palavras-chave

Comunicação Interventricular / complicações; Contusões Miocárdicas; Hemólise; Comunicação Interventricular / cirurgia.

Correspondência: Rui Alexandre Pontes dos Santos •
Avenida do Hospital Padre Américo, 210, Guilhufe. 4564-007, Penafiel – Portugal
E-mail: rui.pontes.santos@gmail.com
Artigo recebido em 19/12/2016, revisado em 08/09/2017, aceito em 09/11/2017

DOI: 10.5935/abc.20180122

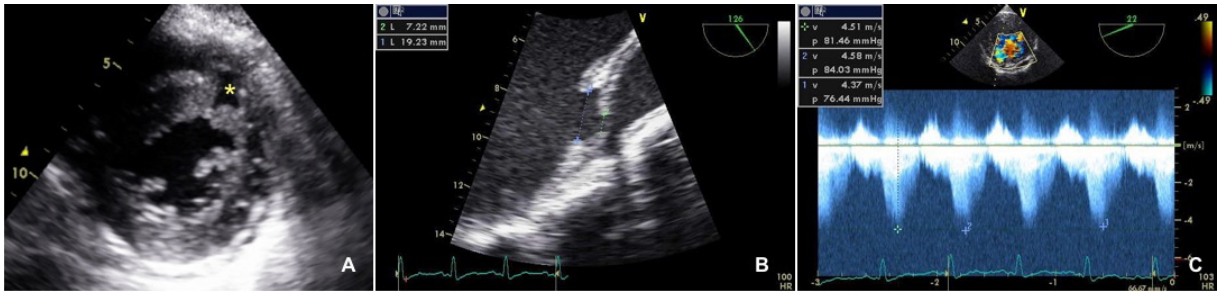


Figura 1 – *Imagens ecocardiográficas da CIV. Painel A: CIV localizada no segmento anteroseptal médio. Painel B: CIV medindo 19 mm no lado do VE e 7 mm no lado do VD. Painel C: onda contínua Doppler estimando gradiente de pico a 84 mmHg.*

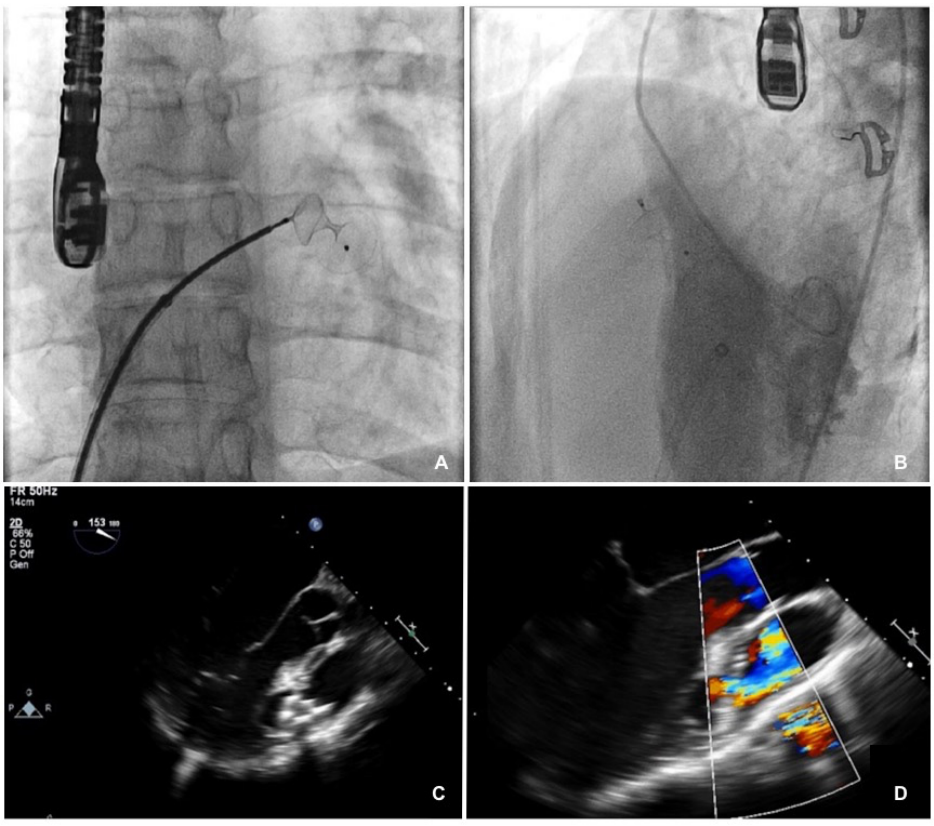


Figura 2 – *Oclusor ASD de 10 mm implantado na CIV. Painel A: posição do dispositivo na CIV. Painel B: angiograma do VE com shunt residual leve. Painel C e D: ETE exibindo o shunt residual através da borda superior do dispositivo.*

Discussão

Existem alguns poucos mecanismos possíveis que explicam o desenvolvimento de CIVs traumáticas. Neste caso, a contusão cardíaca após compressão entre o esterno e a coluna vertebral ou devido a altas pressões intratorácicas no impacto parecem ser as explicações mais prováveis.[1]

Durante a permanência nosso paciente estava melhorando clinicamente, o que levou a nossa decisão de atrasar a intervenção. Além disso, é sabido que nos DSVTs o tecido fibrótico facilita a colocação do dispositivo em oclusões eletivas.[2] No entanto, o shunt progressivamente crescente, levou à decisão de fechá-la. Foi inicialmente considerado para cirurgia, mas, considerando os riscos associados a este procedimento, a abordagem alternativa foi ponderada. A oclusão percutânea pode ser um substituto bem-sucedido com algumas vantagens. Ela remove o bypass cardiopulmonar, evita a formação de cicatrizes arritmogênicas relacionadas à ventriculotomia e reduz a internação hospitalar e o tempo de recuperação.

Devido a que estes são casos raros com características diversas, pode ser um desafio dimensionar com precisão a comunicação. Neste caso, medições ecocardiográficas imprecisas e a dificuldade em operar o cateter balão de dimensionamento, levaram à escolha inapropriada do primeiro dispositivo.

Uma possível complicação de selecionar este tipo de dispositivos é o aparecimento da hemólise. O mecanismo provável é a passagem do fluxo sanguíneo turbulento de alta velocidade através do dispositivo, o que causa a fragmentação mecânica dos eritrócitos. Embora existam relatos de hemólise crônica, geralmente é de auto-resolução.[3] Como nos casos anteriores,[4,5] encontramos a mesma complicação. Nosso paciente permaneceu assintomático e a hemólise resolvida sem a necessidade de transfusões de sangue.

Conclusão

Os dispositivos percutâneos podem ser selecionados como a primeira escolha para fechar uma CIV traumática. Demonstramos que o ASD Occluder pode ser implantado com sucesso e que a eficácia clínica aceitável pode ser alcançada.

Referências

1. Rollins MD, Koehler RP, Stevens MH, Walsh KJ, Doty DB, Price RS, et al. Traumatic ventricular septal defect: case report and review of the English literature since 1970. J Trauma. 2005;58(1):175-80.
2. Dehghani P, Ibrahim R, Collins N, Latter D, Cheema AN, Chisholm RJ. Post-traumatic ventricular septal defects--review of the literature and a novel technique for percutaneous closure. J Invasive Cardiol. 2009;21(9):483-7.
3. Martinez MW, Mookadam M, Mookadam F. A case of hemolysis after percutaneous ventricular septal defect closure with a device. J Invasive Cardiol. 2007;19(7):E192-4.
4. Pesenti-Rossi D, Godart F, Dubar A, Rey C. Transcatheter closure of traumatic ventricular septal defect: an alternative to surgery. Chest. 2003;123(6):2144-5.
5. Suh WM, Kern MJ. Transcatheter closure of a traumatic VSD in an adult requiring an ASD occluder device. Catheter Cardiovasc Interv. 2009;74(7):1120-5.

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

Massa Inesperada no Átrio Esquerdo

Unexpected Mass in the Left Atrium

Tatiana Guimarães,[1] Rui Plácido,[1] Ana Catarina Quadros,[2] José Marques da Costa,[1] Fausto J. Pinto[1]

Cardiology Department, Santa Maria University Hospital, CHLN, CAML, CCUL, Faculty of Medicine, University of Lisbon,[1] Lisboa - Portugal

Anatomopathology Department, Santa Maria University Hospital, CHLN, Faculty of Medicine, University of Lisbon,[2] Lisboa - Portugal

Uma mulher branca de 60 anos de idade, com história de estenose mitral reumática, fibrilação atrial permanente e leucemia linfocítica crônica foi internada devido à insuficiência cardíaca crônica descompensada. O ecocardiograma transtorácico mostrou estenose mitral grave (área valvar anatômica de 0,9 cm^2), insuficiência mitral leve, átrio esquerdo aneurismático e fração de ejeção do ventrículo esquerdo levemente comprometida. Dada a indicação de substituição valvar mitral, uma angiografia coronariana foi realizada, revelando a presença de uma massa vascularizada anormal ao nível do átrio esquerdo além das artérias coronárias normais (Painel A). Para melhor caracterização, uma angiotomografia foi solicitada. Foi identificada uma massa discreta hiperdensa, homogênea, de 7x4x3cm, bem delimitada, ao longo da porção lateral do teto atrial (Painéis B e C). A paciente foi submetida à ressecção cirúrgica da massa e troca valvar mitral, apresentando recuperação sem intercorrências. A análise anatomopatológica mostrou parede atrial esquerda multifocal e infiltração de gordura pericárdica com células linfoides CD20+, CD5+, bcl-2+, ciclina D1+, CD10 e CD23-, além de trombo aderente atrial esquerdo (Painéis D-I). Esses achados foram compatíveis com linfoma linfocítico / leucemia linfocítica crônica e a paciente permanece clinicamente estável.

Os tumores secundários ou metastáticos são muito mais comuns que os tumores primários do coração. Um recente estudo de necropsia revelou que metástases cardíacas em pacientes com leucemia e linfomas podem estar presentes em 25% dos pacientes.[1] Embora a maioria desses tumores seja clinicamente silenciosa, a melhora e a disponibilidade de imagens cardíacas levaram ao aumento da identificação incidental e conscientização.

Palavras-chave

Átrios Cardíacos; Neoplasias Cardíacas/cirurgia; Leucemia Linfóide/fisiopatologia; Estenose da Valva Mitral; Ecocardiografia; Angiografia Coronária.

Correspondência: Tatiana Guimarães •
Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte - Av. Prof. Egas Moniz, 1649-035 Lisboa – Portugal
E-mail: tatiana.oliveira.guimaraes@gmail.com
Artigo recebdio em 09/11/2017, revisado em 26/02/2018, aceito em 26/02/2018

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Guimarães TIO; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Plácido R, Quadros AC, Costa JM, Pinto FJ.

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.

DOI: 10.5935/abc.20180110

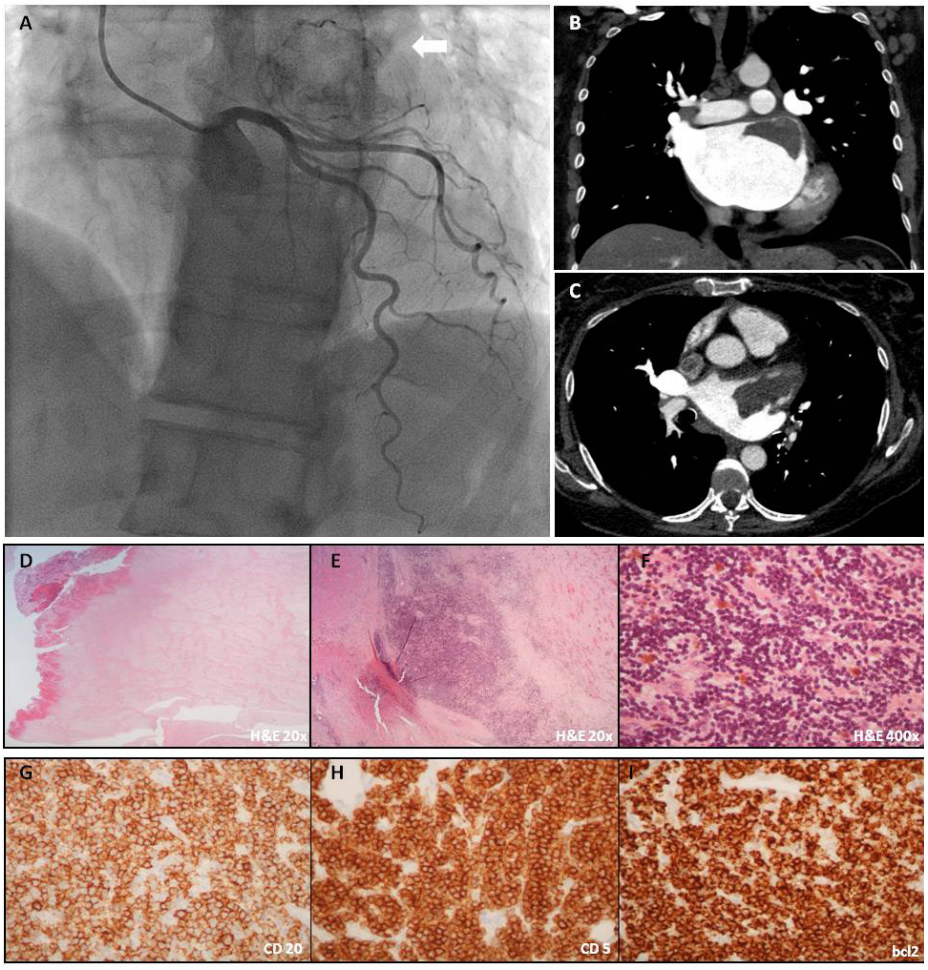


Figura 1 – *(Painel A) Angiografia coronária esquerda seletiva (posição oblíqua anterior esquerda de 30°) mostrando massa vascularizada anormal (seta) no átrio esquerdo. (Painéis B e C) Planos coronais e axiais da angiotomografia na fase arterial, respectivamente, demonstrando massa bem delimitada, homogênea e levemente hiperdensa, ao longo da porção lateral do teto atrial. (Painel D) Trombo recente parcialmente em organização (H&E 20x). (Painéis E e F) Miocárdio e tecido adiposo infiltrados por pequenas células linfoides, com citoplasma escasso e núcleos com cromatina condensada perifericamente (H&E 20x e 400x). (Painéis G a I) Imunorreatividade para CD20, CD5 e bcl2 (400x), respectivamente.*

Referência

1. Reynen R, Kocheritz U, Strasser RN. Metastases to the heart. Ann Oncol. 2004;15(3):375-81.

A Necessidade da Análise de Hormônios Sexuais além do Acompanhamento a Longo Prazo da Suplementação de Fitosteróis

The Need for Sex Hormone Analysis in Addition to Long-Term Follow-Up of Phytosterol Supplementation

Heitor Oliveira Santos
Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG - Brasil

Caro Editor,

Foi com grande prestígio que li o artigo "Fitosteróis no Tratamento da Hipercolesterolemia e Prevenção de Doenças Cardiovasculares", de Cabral e Klein, publicado nos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*.[1] Os autores discorrem sobre a posologia de fitosteróis no tratamento da hipercolesterolemia, mostrando o consenso atual de renomadas diretrizes e a aprovação por agências reguladoras mundiais.

Como mencionado, o principal mecanismo de ação dos fitosteróis é por meio da redução (30% a 50%) na absorção intestinal de colesterol.[1] Os autores, no entanto, deixam claro que é primordial o acompanhamento a longo prazo, para explorar a relação da suplementação de fitosteróis com o risco de doenças cardiovasculares. Adicionalmente, reforço outra investigação importante: a análises de hormônios sexuais séricos durante ensaios clínicos randomizados baseados na administração de fitosteróis.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/prevenção &controle; Hipercolesterolemia; Fitosteróis; Esteróides

Correspondência: Heitor Oliveira Santos •
Av. Pará, 1720. CEP 38400-902, Umuarama, Uberlândia, MG – Brasil
E-mail: heitoroliveirasantos@gmail.com, heitor13cam@hotmail.com
Artigo recebido em 07/01/2018, revisado em 23/05/2018, aceito em 23/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180132

Recentemente mostrei que a ingestão de colesterol pode estar relacionada com aumento da testosterona total em homens, ao passo que o uso de estatinas pode anular este potencial.[2] Talvez o uso de fitosteróis também pode atenuar os níveis séricos de testosterona total em homens (Figura 1).

Em um teste, a ingestão de 8,6 g/d de fitosteróis refletiu na excreção diária de 28 mg de colesterol/g de peso seco fecal, sendo resultante de um aumento em 20 mg/g em comparação com o período antecedente ao teste.[3] Tais proporções refletem na excreção de colesterol fecal diária aproximadamente em 230 mg sem a ingestão de fitosteróis e 810 mg com a ingestão de fitosteróis, pois a média de excreção fecal diária dos seres humanos é de 128 g de peso úmido, o qual corresponde a 29 g de peso seco.[4]

Aponto que a ingestão diária de 500 a 1.000 mg de colesterol pode resultar no aumento aproximadamente de 130 ng/dL de testosterona total em homens. Em ratos, a ingestão de fitosteróis durante 22 dias reduziu a testosterona sérica em 33%, em comparação com o controle.[5] De acordo com meu conhecimento, não há estudos que analisaram hormônios sexuais em associação com a administração de fitosteróis em humanos. Portanto, além da necessidade citada de analisar a longo prazo a administração de fitosteróis, também é substancial cogitar mensurações de hormônios sexuais neste âmbito.

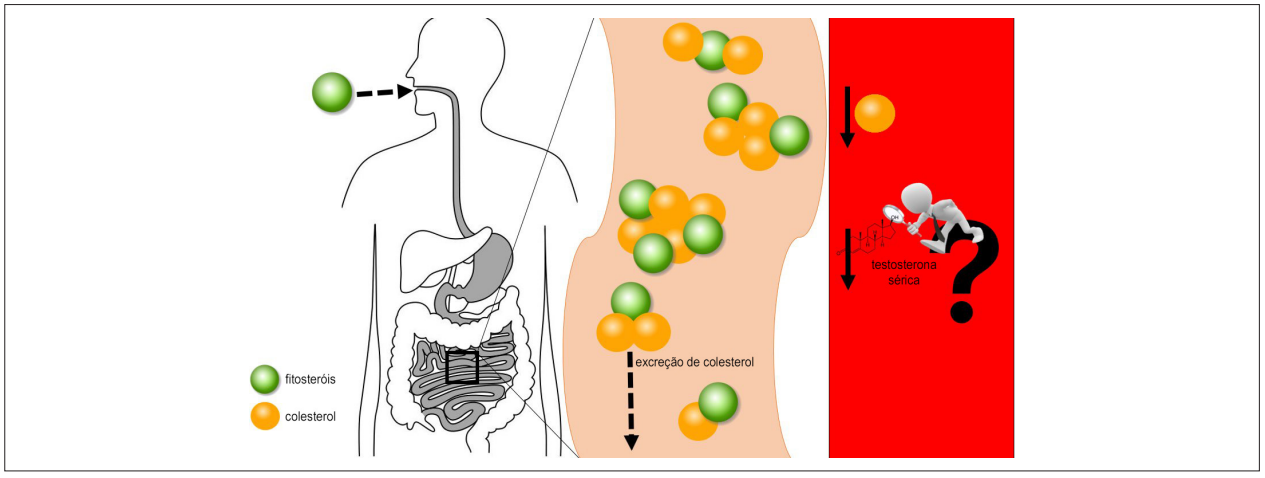


Figura 1 – *Proposta para analisar os níveis séricos de testosterona durante suplementação de fitosteróis. Os fitosteróis aumentam a excreção do colesterol, repercutindo na diminuição do colesterol sérico. Visto que o colesterol é importante na síntese de hormônios sexuais, a diminuição da testosterona sérica aliada à suplementação de fitosteróis é uma hipótese. Portanto, testar este conceito é útil e, a princípio, inovador. Setas pontilhadas significam a condução de fitosteróis; setas lisas significam diminuição de níveis séricos de colesterol e testosterona.*

Referências

1. Cabral CE, Klein MR. Phytosterols in the treatment of hypercholesterolemia and prevention of cardiovascular diseases. Arq Bras Cardiol. 2017;109(5):475–82.
2. Santos HO. Ketogenic diet and testosterone increase: Is the increased cholesterol intake responsible? To what extent and under what circumstances can there be benefits? Hormones(Athens).2017;16(3):150-60.
3. Weststrate JA, Ayesh R, Bauer-Plank C, Drewitt PN. Safety evaluation of phytosterol esters. Part 4. Faecal concentrations of bile acids and neutral sterols in healthy, normalipidaemic volunteers consuming a controlled diet either with or without a phytosterol ester-envirched margarine. Food Chem Toxicol. 1999;37(11):1063-71.
4. Rose C, Parker A, Jefferson B, Cartmell E. The Characterization of feces and urine: A review of the Literature to Inform Advanced Treatment Technology. Crit Rev Environ Sci Technol. 2015;45(17):1827-79.
5. Awada AB, Hartatia MS, Finka CS. Phytosterol feeding induces alteration in testosterone metabolism in rat tissues. J Nutr Biochem. 1998;9(17):712-7.

Carta-resposta

Agradecemos o interesse e os comentários relacionados ao nosso recente artigo de revisão "Fitosteróis no Tratamento da Hipercolesterolemia e Prevenção de Doenças Cardiovasculares",[1] que teve como objetivo abordar especificamente as evidências disponíveis na literatura sobre a relação entre fitosteróis e risco de doenças cardiovasculares.

Concordamos que seja importante investigar os efeitos dos fitosteróis sobre os níveis séricos de hormônios sexuais, em especial devido ao potencial risco de reduzir a concentração plasmática de testosterona. Não temos conhecimento de estudos conduzidos em seres humanos que tenham realizado tal avaliação. Os estudos experimentais com animais são escassos, tendo sido observada redução na testosterona plasmática em alguns,[2,3] porém não em todos.[4]

Atenciosamente,

Carlos Eduardo Cabral

Márcia Regina Simas Torres Klein

Referências

1. Cabral CE, Klein MR. Phytosterols in the Treatment of Hypercholesterolemia and Prevention of Cardiovascular Diseases. Arq Bras Cardiol. 2017;109(5):475-482.
2. Qasimi MI, Nagaoka K, Watanabe G. The effects of phytosterols on the sexual behavior and reproductive function in the Japanese quail (Coturnix coturnix japonica). Poult Sci. 20171;96(9):3436-44.
3. Awad AB, SriHartati M, Fink CS. Phytosterol feeding induces alteration in testosterone metabolism in rat tissues. J Nutr Biochem. 1998; 9(12):712–7
4. Ryökkynen A, Käyhkö UR, Mustonen AM, Kukkonen JV, Nieminen P. Multigenerational exposure to phytosterols in the mouse. Reprod Toxicol. 2005; 19(4): 535-40.

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

Diretrizes

3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco

Realização: Departamento de Estudos em Insuficiência Cardíaca (DEIC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (SBCCV)

Conselho de Normatizações e Diretrizes: Fernando Bacal, Leandro Ioschpe Zimerman, Paulo Ricardo Avancini Caramori e Pedro A. Lemos

Coordenador de Normatizações e Diretrizes: Ludhmila Abrahão Hajjar

Coordenadores da Diretriz: Fernando Bacal, Fabiana G. Marcondes-Braga, Luis Eduardo Paim Rohde

Comissão de Redação: José Leudo Xavier Júnior, Flávio de Souza Brito

Autores da Diretriz: *Fernando Bacal,[1] Fabiana G. Marcondes-Braga,[1] Luis Eduardo Paim Rohde,[2] José Leudo Xavier Júnior,[1] Flávio de Souza Brito,[3] Lídia Ana Zytynski Moura,[4] Alexandre Siciliano Colafranceschi,[5] Carlos Fernando Ramos Lavagnoli,[6] Cláudio Leo Gelape,[7] Dirceu Rodrigues Almeida,[8] Fábio Antônio Gaiotto,[1] Fernando Antibas Atik,[9] Fernando Augusto M. S. Figueira,[10] Germano Emílio Conceição Souza,[11] Hélcio Rodrigues,[1] Iáscara Wozniak Campos,[1] João David de Souza Neto,[12] João Manoel Rossi Neto,[13] Juliano Gasparetto,[4] Lívia Adams Goldraich,[2] Luiz Alberto Benvenuti,[1] Luis Fernando B. C. Seguro,[1] Marcelo Botelho Ulhôa Júnior,[9] Maria da Consolação V. Moreira,[7] Mônica Samuel Ávila,[1] Rodrigo Carneiro,[10] Sandrigo Mangini,[1] Sílvia Moreira Ayub Ferreira,[14] Tânia Mara Strabelli[1]*

Instituto do Coração Hospital das Clínicas FMUSP (InCor-HCFMUSP),[1] São Paulo, SP – Brasil
Hospital de Clínicas de Porto Alegre,[2] Porto Alegre, RS – Brasil
Hospital Israelita Albert Einstein,[3] São Paulo, SP – Brasil
Pontifícia Universidade Católica do Paraná,[4] Curitiba, PR – Brasil
Instituto Nacional de Cardiologia,[5] Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Universidade Estadual de Campinas,[6] Campinas, SP – Brasil
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais,[7] Belo Horizonte, MG – Brasil
Universidade Federal de São Paulo,[8] São Paulo, SP – Brasil
Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (ICDF),[9] Brasília – Brasil
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira,[10] Recife, PE – Brasil
Hospital Alemão Oswaldo Cruz,[11] São Paulo, SP – Brasil
Hospital de Messejana,[12] Fortaleza, CE – Brasil
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,[13] São Paulo, SP – Brasil
Hospital Sirio-Libanês,[14] São Paulo, SP – Brasil

Esta diretriz deverá ser citada como:
Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier Júnior JL, de Souza Brito F, Moura LZ, et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):230-289

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

DOI: 10.5935/abc.20180153

Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores da 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco

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 Siciliano Colafranceschi	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Carlos Fernando Ramos Lavagnoli	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cláudio Leo Gelape	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Dirceu Rodrigues Almeida	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fabiana G. Marcondes-Braga	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fábio Antônio Gaiotto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fernando Antibas Atik	Não	Não	Abbott	Não	Não	Não	Não
Fernando Augusto Marinho dos Santos Figueira	Não	Livanova, Gettinge, Nipro, Thoratec	Não	Não	Livanova, Gettinge, Nipro, Thoratec	Não	Não
Fernando Bacal	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Flávio de Souza Brito	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Germano Emílio Conceição Souza	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Hélcio Rodrigues	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Iascara Wozniak de Campos	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
João David de Souza Neto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
João Manoel Rossi Neto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
José Leudo Xavier Júnior	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Juliano Gasparetto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lídia Ana Zytynski Moura	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lívia Adams Goldraich	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luis Eduardo Paim Rohde	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luis Fernando Bernal da Costa Seguro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luiz Alberto Benvenuti	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcelo Botelho Ulhôa Júnior	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Maria da Consolação Vieira Moreira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Mônica Samuel Avila	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rodrigo Carneiro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Sandrigo Mangini	Não	Não	Não	Não	Novartis	Não	Não
Sílvia Moreira Ayub Ferreira	Não	Novartis	Abbott	Não	Baldacci, Abbott	Não	Não
Tânia Mara Varejão Strabelli	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Diretrizes

Sumário

1. Introdução 04

2. Pré-transplante Cardíaco 04

2.1. Receptor 04
2.1.1. Indicações de Transplante Cardíaco 04
2.1.2. Contraindicações ao Transplante Cardíaco 04
2.1.3. Avaliação do Candidato ao Transplante Cardíaco 04
2.1.3.1. Exames de Avaliação, Seleção e Acompanhamento dos Candidatos 04
2.1.3.2. Avaliação Imunológica Pré-transplante 05
A) Painel Imunológico 05
B) *Cross-match* Real e Virtual 06
C) Dessensibilização 07
2.1.3.3. Avaliação Hemodinâmica Pulmonar 07
2.1.3.4. Avaliação Renal 10
A) Transplante Duplo Coração-rim 10
2.1.4. Paciente em Fila de Transplante 10
2.1.4.1. Avaliação Prognóstica 10
A) Fragilidade 10
B) Classificação INTERMACS 11
2.1.4.2. Critérios de Priorização 11
A) Cardiomiopatias Restritivas 11
B) Dispositivos de Assistência Ventricular Mecânica de Longa Duração 11
C) Arritmia Incessante 11
2.1.4.3. Manejo Clínico-hemodinâmico do Paciente em Fila de Transplante 11
A) Drogas Vasoativas para Manutenção do Receptor 11
B) Dispositivos de Assistência Circulatória Mecânica 11
B.1) Tipos 11
B.2) Critérios de Indicação 13
B.2.1) Ponte para Transplante Cardíaco 13
B.2.2) Ponte para Candidatura 13
2.2. Doador 13
2.2.1. Avaliação do Candidato a Doador 13
2.2.1.1. Estratégias para Confirmação do Potencial Doador 15
2.2.1.2. Estratégias para Avaliação da Condição do Órgão 15
A) Idade 15
B) Tamanho 15
C) Anormalidades Estruturais 15
C.1) Hipertrofia Ventricular Esquerda 15
C.2) Anomalias Cardíacas Congênitas e Valvulares 15
D) Cateterismo Cardíaco e Doença Arterial Coronariana 15
D.1) Doador Masculino de 35 a 45 Anos e Doador Feminino com Idade Entre 35 e 50 Anos 15
D.2) Doador Masculino de 46 a 55 Anos e Doador Feminino com Idade Entre 51 e 55 Anos 15
D.3) Idade > 55 anos 15
E) Enzimas Cardíacas 15
F) Tempo de Isquemia Prolongado 15
G) Doadores Limítrofes (Marginais) 15
2.2.2. Cuidados ao Doador 16
2.2.2.1. Suporte Respiratório, Hemodinâmico e Drogas Vasoativas 16
2.2.2.2. Controle Infeccioso 16

3. Perioperatório em Transplante Cardíaco 16
3.1. Captação 16
3.1.1. Atuação das Organizações de Procura de Órgãos e Alocação de Órgãos 16
3.1.2. Captação à Distância 18
3.1.3. Técnica de Retirada do Enxerto e Peculiaridades na Retirada de Mais de Um Órgão 19
3.1.4. Solução de Preservação e Novas Técnicas de Preservação de Órgãos 20
3.2. Aspectos Cirúrgicos 20
3.3. Aspectos Anestésicos e Monitoração Perioperatória 20
3.3.1. Suporte Hemodinâmico 20
3.3.1.1. Ventilação Mecânica Durante o Procedimento Cirúrgico 21
3.3.2. Uso de Hemoderivados 21
3.4. Disfunção Primária do Enxerto 21
3.4.1. Definição 21
3.4.2. Importância 22
3.4.3. Patogenia e Fatores de Risco 22
3.4.5. Gravidade 22
3.4.6. Biomarcadores 22
3.4.7. Estratégias de Prevenção e Tratamento 23

4. Pós-transplante Cardíaco 23
4.1. Imunossupressão 23
4.1.1. Terapia de Indução 23
4.1.2. Terapia de Manutenção 24
4.1.2.1. Corticosteroides 24
4.1.2.2. Inibidores da Calcineurina 24
A) Ciclosporina 26
B) Tacrolimus 26
4.1.2.3. Antiproliferativos: Azatioprina e Micofenolato 26
A) Azatioprina 26
B) Micofenolato 26
4.1.2.4. Inibidores do Sinal de Proliferação: Sirolimus e Everolimus 26
A) Sirolimus 27
B) Everolimus 27
4.1.3. Terapia de Resgate 27
4.2. Profilaxia 27
4.2.1. Profilaxias Contra Bactérias 27
4.2.2. Profilaxias Contra Vírus 28
4.2.2.1. Citomegalovírus 28
4.2.2.2. Herpes Vírus 29
4.2.3. Profilaxias Contra Fungos e Protozoárioss 29
4.2.3.1. Toxoplasmose 29
4.2.3.2. Pneumocistose 29
4.2.3. Profilaxia Contra Estrongiloidíase 30
4.2.4. Imunização 30
4.3. Seguimento 30
4.3.1. Monitorização de Rejeição 30
4.3.2. Monitorização de Doença Vascular do Enxerto 31
4.3.3. Monitorização Imunológica 32
4.3.3.1. Detecção de Anticorpos Anti-HLA e Não HLA no Pós-transplante 32
4.3.3.2. Manejo de Pacientes Transplantados na Presença de Anticorpos 32
4.4. Complicações Pós-transplante 33
4.4.1. Complicações Precoces 33
4.4.1.1. Rejeição 33
A) Rejeição Hiperaguda 33
B) Rejeição Aguda Celular 34
B.1) Diagnóstico 34
B.2) Classificação 34
B.3) Tratamento 34
C) Rejeição Aguda Humoral ou Mediada por Anticorpos 35
4.4.1.2. Infecções 37
A) Aspectos Gerais 37
B) Abordagem de Acordo com o Período Pós-transplante 39
C) Abordagem Sindrômica das Infecções 39
D) Abordagem das Infecções por Citomegalovírus 39
4.4.1.3. Disfunção Renal 39
4.4.1.4. Disfunção de Ventrículo Direito 41
4.4.2. Complicações Tardias 44
4.4.2.1. Rejeição Humoral Crônica – Doença Vascular do Enxerto 44
A) Diagnóstico 44
B) Prevenção e Tratamento 46
4.4.2.2. Neoplasia 47

5. Transplante no Paciente Chagásico 48
5.1. Introdução 48
5.2. Peculiaridades na Avaliação do Receptor Chagásico 49
5.2.1. Hipertensão Pulmonar 49
5.2.2. Avaliação do Ventrículo Direito 49
5.2.3. Megacólon e Megaesôfago 49
5.3. Peculiaridades no Protocolo de Imunossupressão 50
5.4. Diagnóstico e Tratamento da Reativação 50
5.4.1 Apresentação Clínica 50
5.4.2. Diagnóstico Parasitológico da Reativação 50
5.4.3. Tratamento Etiológico da Reativação 51

Referências 52

1. Introdução

Prezados colegas,

Grandes avanços no diagnóstico, monitorização e tratamento da Insuficiência Cardíaca (IC) foram observados nos últimos anos, com impactos reais na qualidade de vida e na sobrevida dos pacientes. Nas fases mais avançadas da doença, ainda nos deparamos com altas taxas de mortalidade, hospitalizações e re-hospitalizações, impactando de forma clara no prognóstico dos pacientes. Neste contexto, o Transplante Cardíaco (TxC) ainda é o tratamento de escolha para a IC estágio D, com mais de 110 mil procedimentos realizados no mundo, especialmente a partir da década de 1980, com o advento da ciclosporina. Os problemas inerentes ao transplante, como baixa disponibilidade de órgãos, longa espera pelo procedimento, dificuldades na logística de captação, complicações relacionadas à imunossupressão, aumento de pacientes sensibilizados e em suporte circulatório mecânico são desafios diários enfrentados pelas equipes envolvidas com TxC.

Apresentamos aos senhores a *3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco*, que traz um panorama atual dos avanços adquiridos nos últimos anos e que foram incorporados na nossa rotina prática. Foram convidados a participar deste documento os profissionais atuantes na área, com comprovada experiência assistencial e de pesquisa, cujas contribuições foram determinantes para que tenhamos um documento atualizado e prático, que certamente será referência para médicos e profissionais de saúde interessados em TxC.

Passados 8 anos da última diretriz, vários conceitos novos foram incorporados, tanto na captação e cirurgia quanto nos pós-operatórios imediato e tardio. Na fase pré-operatória, destacamos a logística de captação à distância, as novas soluções cardioplégicas e de preservação do enxerto, a utilização do *cross-match* virtual para guiar a conduta e a aceitação de órgãos para pacientes sensibilizados. Na fase pós-operatória, temos a utilização de novos imunossupressores, os novos critérios de rejeição humoral e as estratégias de profilaxias infecciosas. Vários outros aspectos são também abordados e discutidos pelos profissionais que trabalham diretamente com o manejo clínico e cirúrgico dos pacientes com IC refratária, que têm no TxC a sua real esperança de conseguir viver mais e melhor.

Um grande abraço,

Fernando Bacal

Coordenador da 3ª Diretriz brasileira de Transplante Cardíaco do DEIC-SBC

2. Pré-transplante Cardíaco

2.1. Receptor

2.1.1. Indicações de Transplante Cardíaco

O TxC é opção terapêutica considerada em pacientes com IC avançada e refratária ao tratamento otimizado, de acordo com diretrizes nacionais e internacionais e com estimativa de prognóstico adverso.[1] Na indicação do TxC, deve-se contemplar a relação risco-benefício individual e, idealmente, populacional. A alocação de órgãos para transplante possui implicações éticas, pois são recursos escassos que devem ser preferencialmente ofertados para aqueles com maior probabilidade de sobrevida no longo prazo.[2] As principais considerações relacionadas às indicações clássicas para TxC estão resumidas na tabela 2.1. A tabela 2.2 apresenta indicações para o TxC em situações clínicas especiais.

2.1.2. Contraindicações ao Transplante Cardíaco

Ainda existem algumas contraindicações consideradas absolutas para o TxC, entretanto grande parte das contraindicações outrora consideradas relativas tem sido satisfatoriamente manejadas em centros de referência, devido aos avanços diagnósticos e terapêuticos crescentes nesta área. Na avaliação de potenciais receptores (descrita em subitem 2.1.3), procura-se identificar condições clínicas e comorbidades associadas a risco cirúrgico muito elevado e/ou redução significativa da sobrevida pós-transplante. A tabela 2.3 enumera as principais contraindicações a serem consideradas durante a avaliação de potenciais candidatos a TxC. Dentre elas, merece destaque a discussão da idade limite para a realização de TxC. Pacientes selecionados acima dos 70 anos podem se beneficiar do procedimento. Estudos recentes têm demonstrado que candidatos com mais de 60 anos apresentam menores taxas de rejeição após o TxC e menor incidência de Doença Vascular do Enxerto (DVE).[3] Em relação à sobrevida, ainda há controvérsia na literatura, porém considera-se atualmente que pacientes mais idosos não devem ser rotineiramente excluídos da avaliação para TxC.[4,5]

2.1.3. Avaliação do Candidato ao Transplante Cardíaco

O paciente com IC avançada geralmente necessita de acompanhamento médico e multidisciplinar periódico e rigoroso. Este seguimento abrange inúmeras avaliações prognósticas a fim de detectar se o paciente é candidato ao TxC e em que momento ele deve ser incluído na fila do transplante.

A avaliação do candidato deve ser clínica, laboratorial, imunológica, hemodinâmica, psicológica e social (Figura 2.1 e Tabela 2.4).

2.1.3.1. Exames de Avaliação, Seleção e Acompanhamento dos Candidatos

Os pacientes candidatos a um transplante cardíaco devem, obrigatoriamente, passar por uma extensa avaliação clínica, que inclui exames de várias naturezas, com a intenção de melhor averiguar a condição do paciente para a cirurgia,

Tabela 2.1 – Indicações de transplante cardíaco

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	IC avançada na dependência de drogas inotrópicas e/ou suporte circulatório mecânico	C
	IC avançada classe funcional III persistente e IV com tratamento otimizado na presença de outros fatores de mau prognóstico	
	IC avançada e VO_2 de pico ≤ 12mL/kg/minuto em pacientes em uso de betabloqueadores	B
	IC avançada e VO_2 de pico ≤ 14 mL/kg/minuto em pacientes intolerantes a betabloqueadores	
	Arritmias ventriculares sintomáticas e refratárias ao manejo com fármacos, dispositivos elétricos e procedimentos de ablação	C
IIa	IC refratária e VO_2 de pico ≤ 50% do previsto em pacientes com < 50 anos e mulheres	B
	Doença isquêmica com angina refratária sem possibilidade de revascularização	C
IIb	IC refratária e VO_2 de pico ajustado para massa magra ≤ 19 mL/kg/minuto em pacientes com índice de massa corporal > 30	B
	IC refratária e equivalente ventilatório de gás carbônico (relação VE/VCO_2) > 35 particularmente se VO_2 de pico ≤ 14 mL/kg/minuto e/ou teste cardiopulmonar submáximo (RER < 1,05)	
III	Disfunção sistólica isolada	C
	Prognóstico adverso estimado apenas por escores prognósticos ou VO_2 de pico isoladamente	
	IC classe funcional NYHA III-IV sem otimização terapêutica	

IC: insuficiência cardíaca; VO_2: consumo de oxigênio; VE/VCO_2: equivalente ventilatório de gás carbônico; RER: coeficiente respiratório: NYHA: New York Heart Association.

Tabela 2.2 – Indicações de transplantes em situações especiais

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	IC avançada e cardiomiopatia restritiva	C
IIa	Tumores cardíacos com potencial de cura com o explante do coração	C
	Amiloidose cardíaca relacionada a mutações da transtirretina (ATTR) sem perspectiva ou resposta a tratamentos específicos, associado ao transplante de fígado	B
	IC secundária à amiloidose AL com contraindicação para terapias específicas pelo envolvimento cardíaco, na ausência de envolvimento extracardíaco, seguido de transplante de medula	
IIb	IC refratária em pacientes com infecções crônicas por HBV ou HCV, na ausência de sinais clínicos, radiológicos ou bioquímicos de cirrose, hipertensão portal ou carcinoma hepatocelular	C
	IC refratária em pacientes HIV-positivos sem história de infecções oportunísticas, que estejam clinicamente estáveis, em uso de terapia antirretroviral combinada com carga viral indetectável e contagem de CD4 >200 células /µL	

IC: insuficiência cardíaca; ATTR: amiloidose por mutações da transtiretina; HIV: vírus da imunodeficiência humana adquirida; AL: amiloidose primária; HBV: vírus da hepatite B; HCV: vírus da hepatite C.

detecção de comorbidades que eventualmente possam contraindicar ou dificultar o transplante, além de preparar o candidato para deixá-lo na melhor condição possível para o procedimento. Uma vez listados, e como o tempo de espera na fila pode ser longo, esses pacientes precisam ser acompanhados periodicamente, e, eventualmente, a depender do tempo em fila, alguns exames precisam ser repetidos.

A rotina de exames que devem ser solicitados para avaliação do paciente e sua periodicidade estão na tabela 2.4.

2.1.3.2. Avaliação Imunológica Pré-transplante

A avaliação imunológica deve ser realizada em todos os potenciais receptores e consiste na detecção de anticorpos circulantes contra Antígenos Leucocitários Humanos (HLA, sigla do inglês *Human Leukocyte Antigen*), por meio do Painel Imunológico (PRA, do inglês *Panel-Reactive Antibodies*).

A) Painel Imunológico

O PRA determina anticorpos que reagem contra antígenos do complexo de histocompatibilidade HLA, os quais são classificados de acordo com a localização de seus genes precursores no braço curto do cromossomo 6. São eles: de classe I (A, B e C) e de classe II (DP, DQ, DR). Para detecção de anticorpos pré-formados, o soro do potencial receptor é testado contra um painel de antígenos HLA representativos da população a qual o paciente pertence (a plataforma Luminex, altamente sensível e específica é a mais utilizada atualmente).

Tabela 2.3 – Potenciais contraindicações para transplante cardíaco

Situação clínica	Considerações
Idade > 70 anos	Pacientes selecionados podem ser considerados para transplante
Comorbidades com baixa expectativa de vida	
Infecção sistêmica ativa	
Índice de massa corporal >35 kg/m^2	
Doença cerebrovascular grave sintomática	
Doença vascular periférica grave sem possibilidade de revascularização e/ou reabilitação	
Doença hepática ou pulmonar avançadas	Em candidatos apropriados e centros habilitados, transplante de múltiplos órgãos pode ser considerado
Doença psiquiátrica grave, dependência química e/ou baixo suporte social e/ou baixa adesão ao tratamento e recomendações vigentes	Avaliação cautelosa de especialistas é sugerida em pacientes com história recente de abuso de substâncias (últimos 2 anos), incluindo álcool Documentação de baixa adesão ao tratamento medicamentoso em múltiplas ocasiões deve ser considerada contraindicação para transplante
DM com lesões graves em órgão alvo e/ou controle glicêmico inadequado (HbA_{1c} > 7,5%)	
Incompatibilidade ABO	
Embolia pulmonar < 3 semanas	O risco é maior em caso de infarto pulmonar e/ou hipertensão pulmonar
Hipertensão pulmonar fixa	Persistência de resistência vascular pulmonar > 5 unidades Wood, apesar de testes de vasorreatividade pulmonar e descompressão cardíaca com dispositivos de assistência ventricular mecânica, indicam risco cirúrgico elevado e devem ser considerados no risco global do receptor Em candidatos apropriados e centros habilitados, dispositivo de assistência ventricular mecânica como ponte para candidatura/decisão à transplante, visando à redução das pressões pulmonares, pode ser considerado Em candidatos apropriados e centros habilitados, transplante cardiopulmonar ou heterotópico pode ser considerado
Neoplasia com risco de recorrência elevado ou incerto	Colaboração com o oncologista é fundamental para estratificar o risco de recorrência e definir o tempo em remissão necessário para que o transplante seja considerado
Perda de função renal intrínseca e irreversível apesar de tratamento clínico otimizado (taxa de filtração glomerular estimada < 30mL/min/1,73m^2)	Em candidatos selecionados e centros habilitados, transplante combinado de coração e rim pode ser considerado
Síndromes demenciais ou retardo mental graves	
Tabagismo ativo	O período de abstinência sugerido de 6 meses, pela associação com desfechos desfavoráveis no pós-transplante, deve ser individualizado conforme opções do centro transplantador e gravidade do caso

DM: diabetes melito; HbA1c: hemoglobina glicada.

O percentual de reatividade determina o PRA calculado (PRAc) e define o grau de sensibilização HLA do paciente. Quanto maior a variedade de anticorpos contra antígenos HLA, mais elevado o PRA. Quanto mais elevado o PRA, maior a dificuldade em se encontrar um doador compatível, resultando, por conseguinte, um maior tempo e maior risco de morte em fila. A sensibilização HLA pode ocorrer por meio de várias situações, incluindo gestação, transfusão sanguínea, dispositivo de assistência circulatória e transplante prévio. O PRA acima de 10% era considerado contraindicação ao transplante cardíaco, no entanto, mais importante que a porcentagem, é a especificidade do anticorpo; mesmo que um antígeno tenha frequência de 1% na população, caso o receptor tenha anticorpo específico contra o doador (DSA), este doador deve ser evitado. Outro detalhe importante para determinação da positividade do PRA, através da técnica do Luminex, é o valor de corte utilizado da média da intensidade da fluorescência (MFI- mean fluorescence intensity); cada serviço estabelece seu corte de positividade levando em consideração que quanto mais baixo o corte, maior a positividade do PRA, maior risco de falsos positivos e maior a dificuldade em se encontrar um doador, e quanto maior o corte, menor o PRA, porém, maior risco de falsos negativos e rejeição mediada por anticorpos. A maioria dos serviços tem utilizado corte de mfi entre 2000 e 5000, baseado em análises de segurança através do crossmatch real demonstrando baixa frequência de eventos.[6,7]

B) *Cross-match* Real e Virtual

A prova cruzada prospectiva (*crossmatch* real) é habitualmente realizada pela técnica da citotoxicidade dependente de complemento (CDC), na qual o soro do receptor é testado contra os linfócitos do doador obtidos de

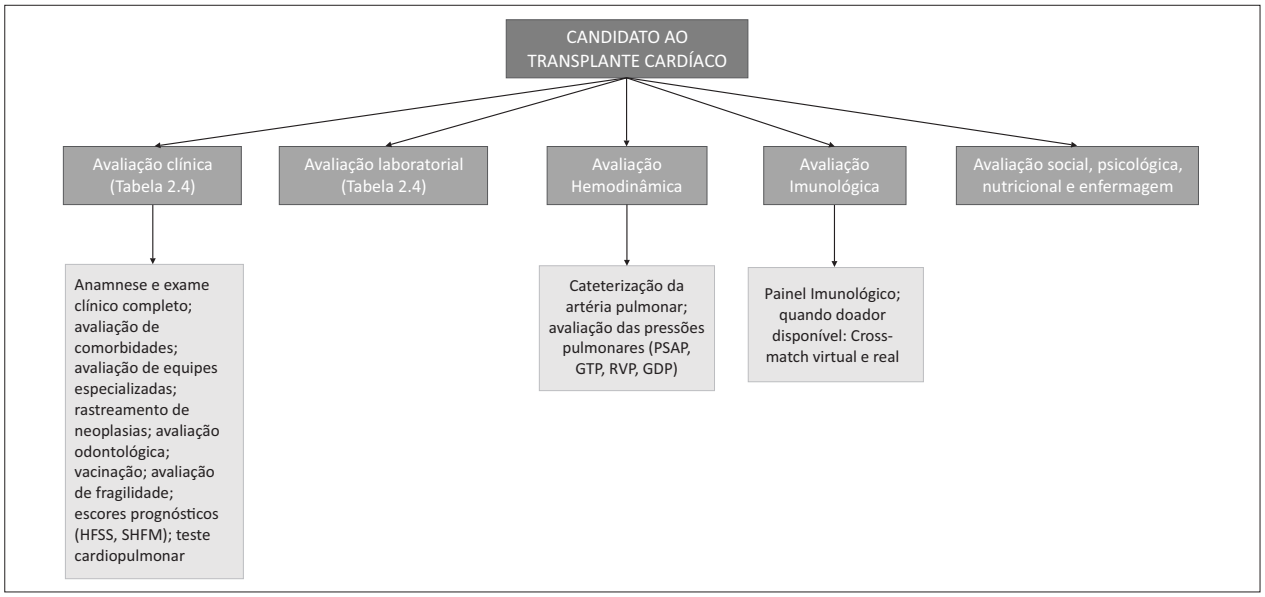


Figura 2.1 – *Avaliação do candidato ao transplante cardíaco. HFSS: Heart Failure Survival Score; SHFM: Seattle Heart Failure Model; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; GTP: gradiente transpulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; GDP: gradiente diastólico pulmonar.Fonte: Bacal et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco.*

linfonodos retirados no processo de captação. Este processo pode levar até 6 horas, inviabilizando a espera em relação ao tempo máximo de isquemia de 4 horas. Neste sentido, visando minimizar o impacto da sensibilização HLA para o paciente em fila, o crossmatch virtual pode ajudar, uma vez que, através da informação do HLA do doador e dos anticorpos do receptor, é possível estabelecer se existe a presença de DSA. Esta técnica possibilita o aumento do número de doadores e a diminuição do tempo de espera e do óbito em fila.[8]

C) Dessensibilização

A dessensibilização é uma opção para o aumento do número de doadores e uma maior chance do transplante em pacientes sensibilizados. O objetivo é reduzir ou eliminar os anticorpos HLA, facilitando o transplante, mesmo na presença de um DSA.[9]

O alvo são os componentes da resposta humoral: anticorpos, linfócitos B, plasmócitos e sistema complemento. As principais opções terapêuticas da dessensibilização estão descritas na tabela 2.5.

Os dados disponíveis sobre dessensibilização no TxC vêm de estudos observacionais, com populações pequenas, seguimento curto e diversidade de protocolos.[5] Existem duas abordagens: dessensibilização para reduzir os anticorpos do receptor com o objetivo de um *cross-match* virtual negativo, ou aceitar um doador cujo *cross-match* virtual é positivo e realizar a dessensibilização para minimizar o risco de uma Rejeição Hiperaguda (RHA). Ambas as abordagens demonstraram menor taxa de rejeição celular e humoral, sem diferença na mortalidade, aparecimento de DVE e infecção tratada.[10,11]

A figura 2.2 sugere um fluxograma e protocolo de dessensibilização baseado nas evidências atuais disponíveis na literatura.[12-19]

2.1.3.3. Avaliação Hemodinâmica Pulmonar

A cateterização da artéria pulmonar ainda é essencial para a inclusão do paciente na fila de TxC, a fim de determinar a existência e o grau da hipertensão pulmonar, e sua reversibilidade a vasodilatadores. Além disso, a manometria cardiopulmonar pode ser de grande auxílio no manejo desses pacientes, já que muitos estão em dependência de drogas vasoativas e/ou de assistência ventricular. Esta medida deve ser realizada antes da inclusão do paciente em fila de TxC, periodicamente, de acordo com o protocolo de cada serviço, ou quando há mudança do quadro clínico do paciente. As recomendações para a avaliação hemodinâmica estão na tabela 2.6

Especificamente quanto à avaliação pré-TxC, os principais dados fornecidos pelo Cateter de Artéria Pulmonar (CAP) a serem levados em consideração são a Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar (PSAP), a Pressão Média na Artéria Pulmonar (PMAP), a Pressão de Oclusão na Artéria Pulmonar (POAP) ou Pressão Capilar Pulmonar (PCP), o Gradiente Transpulmonar (GTP) e a Resistência Vascular Pulmonar (RVP) – este último obtido da divisão do GTP pelo Débito Cardíaco (DC). O GTP é definido como a diferença entre a PMAP e a POAP, e tem sido listado como indicador de remodelamento vascular pulmonar. A vasodilatação durante o exame, realizada com nitroprussiato de sódio, sildenafil ou óxido nítrico, visa à pronta redução da pressão na artéria pulmonar e da POAP. Como consequência, esperam-se uma redução do GTP e um aumento do DC (pela redução da pós-carga do ventrículo direito e da pré-carga do

Tabela 2.4 – Recomendações para avaliação e acompanhamento

Teste	Basal	Repetir
Anamnese e exame físico	X	A cada consulta
Imunocompatibilidade		
Tipagem ABO	X	
PRA	X	A critério do serviço e sempre que receber hemoderivados (15 dias após) ou implante de DAV
Tipagem HLA tecidual	X	
Avaliação da gravidade da IC		
Teste cardiopulmonar	X	A critério de cada serviço ou quando houver mudança de quadro clínico
Ecodopplercardiograma	X	A critério de cada serviço ou quando houver mudança de quadro clínico
Avaliação hemodinâmica pulmonar	X	Anual ou quando houver mudança de quadro clínico
ECG de repouso	X	A critério de cada serviço
Avaliação funcional de múltiplos órgãos		
Bioquímica de sangue, PFH, PFR, PFT e lipodgrama	X	A cada consulta
Urinálise	X	
TFG	X	
Proteinúria	X	
PFP e gasometria arterial	Se evidência de doença pulmonar	
Radiografia de tórax (PA e perfil)	X	A critério do serviço
Tomografia computadorizada de tórax	X	Casos selecionados
Ultrassonografia de abdome total	X	
Doppler de membros inferiores	Se evidência de doença aterosclerótica	
Doppler de carótidas	Se idade >50 anos, ou evidência de doença aterosclerótica	
Exame odontológico	X	
Exame oftalmológico	Se paciente diabético	
Sorologias		
Sorologias: HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, Anti-HCV, Anti-HIV, Anti-HTLV, VDRL, Chagas, IgM e IgG para toxoplasmose, CMV e EBV	X	Anti-HBs após 6 meses da vacinação
Rastreamento de neoplasias		
Pesquisa de sangue oculto nas fezes	X	
Colonoscopia	Acima de 50 anos ou história familiar de neoplasia	
Mamografia	Idade > 40 anos ou história familiar de neoplasia	
Citologia cérvico-vaginal	Se indicado pela equipe de ginecologia	
PSA	Idade > 40 anos	
Avaliação de equipe especializada	Quando necessário liberação de equipe para inclusão em fila (por exemplo: pneumologia, urologia e ginecologia, entre outros)	

PRA: reatividade contra painel de anticorpos; DAV: dispositivo de assistência ventricular; HLA: antígeno leucocitário humano; ECG: eletrocardiograma; PFH: provas de função hepática; PRF: provas de função renal; PFT: provas de função tireoidiana; TFG: taxa de filtração glomerular; PFP: prova de função pulmonar, PA: pressão arterial; CMV: citomegalovírus, EBV: Epstein-Barr vírus; PSA: antígeno prostático específico.

Tabela 2.5 – Opções terapêuticas para dessensibilização

Terapia	Mecanismo de ação	Efeito Imunológico
Imunoglobulina intravenosa	Efeito imunomodulador	Neutraliza os anticorpos circulantes, e inibe o complemento e as células B
Plasmaférese	Filtração extracorpórea de anticorpos no plasma	Remove as imunoglobulinas circulantes
Rituximabe	Anticorpo monoclonal contra CD20	Depleta células B
Bortezomibe	Inibidor reversível do protossoma 26S	Depleta plasmócitos
Eculizumabe	Inibidor do complemento C5	Inibe complemento

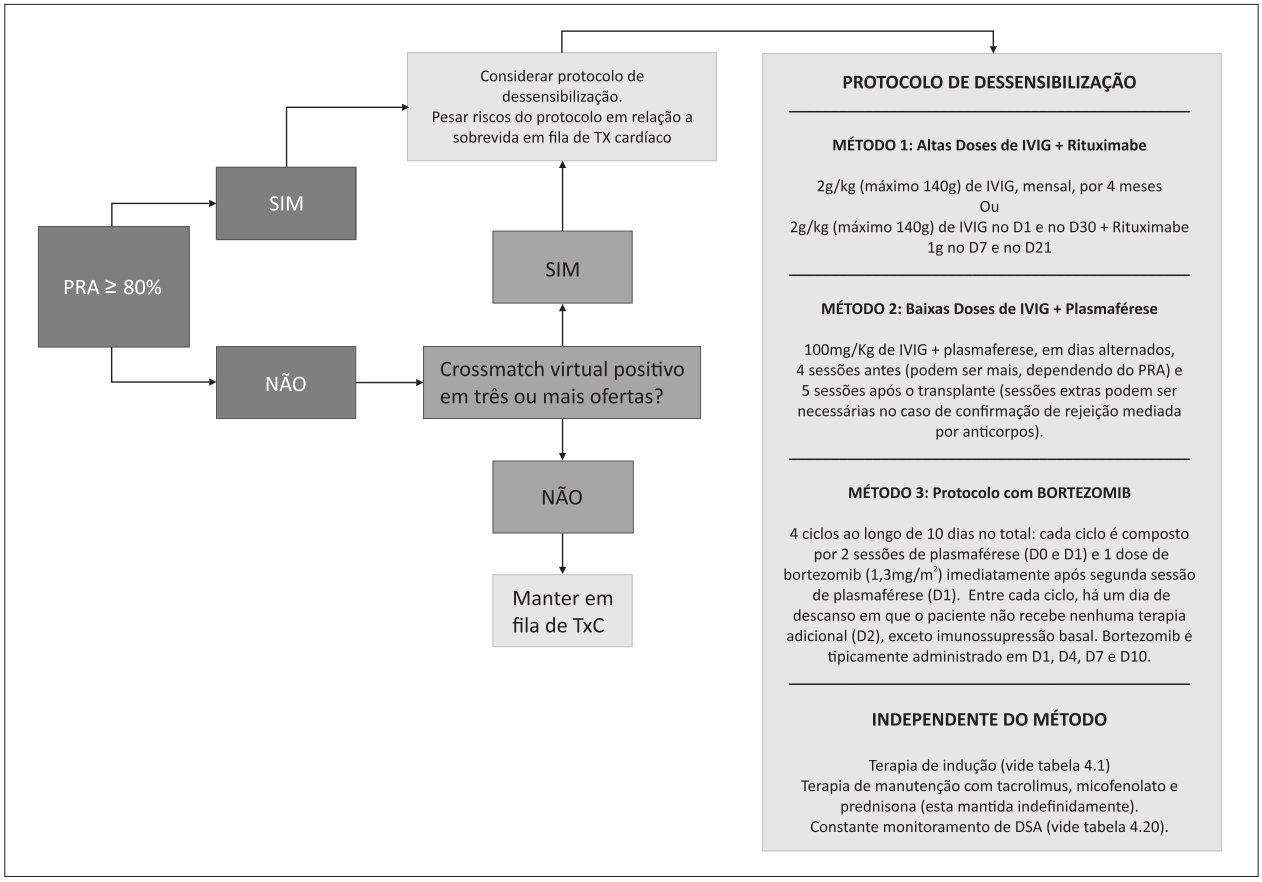


Figura 2.2 – *Fluxograma de dessensibilização. PRA: painel reatividade de anticorpos; TxC: transplante cardíaco; IVIG: imunoglobulina intravenosa; DSA: donor specific antibody. Fonte: Adaptado de Jordan SC et al.;[17] Vo AA et al.[19] e Patel J et al. JHLT 2011.[16]*

Tabela 2.6 – Recomendações para avaliação hemodinâmica pulmonar

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Para todos os candidatos em avaliação para transplante cardíaco	C
	Teste de vasorreatividade pulmonar quando PSAP ≥ 50 mmHg, ou GTP ≥ 15 ou RVP ≥ 3 woods, até PAS ≥ 85mmHg	
IIa	Monitoração hemodinâmica contínua e realização de medidas de RVP sequenciais e terapia escalonada objetivando queda das pressões pulmonares	C
	Considerar medida do GDP (> 7 mmHg) na avaliação da hipertensão pulmonar	

PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; GTP: gradiente transpulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; GDP: gradiente diastólico da artéria pulmonar.

ventrículo esquerdo) e, por conseguinte, da RVP. O teste é considerado positivo para vasorreatividade quando a PSAP cai para menos de 50 mmHg, o GTP para menos de 15 e a RVP para 3 ou menos, sem que haja, porém, queda do DC e da pressão arterial sistólica (< 85mmHg). Valores de RVP acima de 5 conferem contraindicação absoluta para o transplante cardíaco. A hipervolemia, constatada pela Pressão Venosa Central (PVC) elevada, também deve ser tratada, visando à redução das pressões pulmonares.[20]

Estudos recentes propõem o uso do Gradiente Diastólico Pulmonar (GDP), que é a diferença entre a Pressão Diastólica Pulmonar (PDAP) e a POAP, como alternativa ao GTP. Esta medida pode ser uma nova ferramenta de avaliação da pressão pulmonar nos pacientes em avaliação para transplante. Estudo recente demonstrou que GDP ≥ 7 mmHg em pacientes com IC e GTP elevado está associado a maior mortalidade quando comparado a GDP < 7 mmHg.[21,22]

2.1.3.4. Avaliação Renal

A Insuficiência Renal (IR) é comum nos pacientes com IC e tem importante papel prognóstico após o TxC. Todo paciente em avaliação para transplante deve ter a função renal avaliada por meio da estimativa da taxa de filtração glomerular ou do *clearance* de creatinina.

Os pacientes com IR necessitam de rastreamento de doença glomerular (proteinúria de 24 horas) e doença parenquimatosa (ultrassonografia de rins).

Na presença de doença renal estrutural, deve ser feita, se possível, uma avaliação em conjunto com transplante renal para definição de transplante único de coração ou duplo (coração-rim).

A) Transplante Duplo Coração-rim

No passado, doença renal concomitante era considerada uma contraindicação para o TxC. Por outro lado, nefropatas crônicos em diálise, que eram portadores de cardiopatia grave, também eram contraindicados para transplante renal. Com o avanço de técnicas operatórias e do manejo clínico destes pacientes, tem sido oferecida, em casos selecionados, a opção de Transplante Combinado Coração-Rim (TCCR).[23] Resultados favoráveis desta abordagem têm sido reproduzidos em diversas partes do mundo.[24]

Uma preocupação importante no contexto do TCCR é a escassez de órgãos, de modo que a seleção cuidadosa do paciente que idealmente se beneficiaria desta abordagem é crucial. Neste sentido, estudos direcionados para a seleção do candidato ideal para o TCCR têm sido conduzidos. Um estudo de coorte retrospectivo, que incluiu 19.373 transplantes cardíacos nos Estados Unidos, mostrou que 264 (1,4%) foram TCCR. Após análise multivariada, os fatores associados à sobrevida limitada e incluídos na elaboração de um escore de risco foram: doença vascular periférica avançada (peso 4), idade do receptor > 65 anos (peso 3,5), etiologia não isquêmica (peso 2), dependência de diálise no momento do transplante (peso 2) e uso de assistência ventricular esquerda no momento do transplante (peso 2,5). Os pacientes foram classificados em risco baixo (< 4 pontos), moderado (4 a 6 pontos) ou alto (> 6 pontos). A sobrevida após 1 ano do transplante dos pacientes com risco baixo (93,2%) foi comparável à de pacientes com TxC isolado, enquanto no grupo de alto risco foi de 61,9%. A combinação da taxa de filtração glomerular < 33 mL/min/1,73m2 e escore de baixo risco definiu o subgrupo com melhor prognóstico após TCCR naquela casuística.[25]

A sequência de realização dos transplantes é motivo de debate. Um estudo unicêntrico com 30 pacientes mostrou que a taxa de sobrevida foi semelhante entre os pacientes com TCCR em relação aos transplantes cardíacos isolados, com baixa taxa de rejeição celular ou humoral. Nesse estudo, 21 pacientes foram submetidos a transplante em dois tempos (intervalo de tempo entre 4 e 24 horas). Sugere-se, como opinião, a abordagem em dois tempos, com o argumento de que haveria tempo para estabilização hemodinâmica para realizar o transplante renal. No entanto, pondera-se que tal abordagem aumenta o tempo de isquemia do rim e o potencial de imunogenicidade, pela elevação na expressão de complexos de imunocompatibilidade classes I e II.[26] Estudos randomizados futuros são necessários para responder adequadamente a esta questão.

2.1.4. Paciente em Fila de Transplante

2.1.4.1. Avaliação Prognóstica

Pacientes listados ambulatorialmente devem ser periodicamente reavaliados, com avaliação clínica e marcadores prognósticos (teste cardiopulmonar, escores de sobrevida e biomarcadores). Quando houver melhora significativa e sustentada do quadro clínico e da estimativa de sobrevida, a retirada do paciente da lista de transplante deve ser considerada.

A) Fragilidade

A fragilidade é um estado de vulnerabilidade e está mais associado à idade biológica do que à cronológica. Ela pode estar associada ao aumento da mortalidade em pacientes com doença cardiovascular e, na IC, é um indicador de pior prognóstico.[27] A fragilidade é definida com três dos cinco critérios descritos na tabela 2.7.[28]

A avaliação de fragilidade pode ser considerada em todo candidato ao TxC, sendo ferramenta importante na avaliação prognóstica da sobrevida após o transplante.

B) Classificação INTERMACS

Outra forma de avaliar o prognóstico de pacientes com IC é pela classificação *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS). Embora não tenha sido criada para definir critérios para TxC, esta pode ser útil nas avaliações clínica e prognóstica, no momento de indicar terapias para IC avançada e/ou choque cardiogênico.[29] É dividida em sete categorias, sendo que os pacientes em estado crítico (INTERMACS 1 e 2) configuram situações em que o risco perioperatório para transplante é muito desfavorável[30] (Tabela 2.8).

Tabela 2.7 – Definição de fragilidade

Avaliação de fragilidade	Critérios de Fried[28]
Exaustão	Exaustão é avaliada por meio de duas informações, levando-se em conta a última semana: "Senti que tive que fazer esforço para fazer tarefas habituais" e "Não consegui levar adiante minhas coisas". Resposta: Na maioria das vezes (3-4 dias) ou quase sempre = 1 ponto; raramente (<1 dia) ou pouco = zero ponto
Perda de peso	Perda acima de 5 kg no último ano, não intencionalmente. Resposta: sim = 1 ponto; não = zero ponto
Atividade física	O nível de atividade física é aferido pela versão curta do questionário de atividades de lazer de Minessota (*Minessota Leisure Time Activity Questionnaire*), com perguntas sobre hábitos de andar, correr, jardinagem, entre outros, cuja mensuração de gasto calórico pode ser estimada
Força de preensão	A força muscular foi verificada com base na força de preensão mensurada em Kgf por dinamômetro de pressão manual (Jamar), sendo o resultado ajustado por sexo e índice de massa corporal
Tempo de caminhada	A lentidão da marcha foi medida pelo tempo gasto para percorrer a distância de 4,6 m, em velocidade confortável, ajustada para sexo e altura

Fonte: Adaptado de Fried LP, et al.[18]

2.1.4.2. Critérios de Priorização

Os pacientes com maior probabilidade de morte na lista de espera para TxC têm prioridade para serem submetidos ao procedimento operatório. Nesta condição clínica, estão os pacientes que necessitam de assistência circulatória mecânica, suporte inotrópico ou ventilação mecânica[31] (Tabela 2.9).

Existem outras condições clínicas, entretanto, que também estão associadas a maiores morbidade e mortalidade em fila de transplante, e que, embora ainda não figurem entre as indicações clássicas de priorização, merecem discussão mais aprofundada. Dentre estas condições, destacam-se as cardiomiopatias restritivas, o uso de dispositivo de longa permanência e as arritmias incessantes.

A) Cardiomiopatias Restritivas

A limitada resposta terapêutica exibida por pacientes com cardiomiopatias restritivas tem suscitado a possibilidade de priorização em lista, desde que, além do diagnóstico etiológico, exista algum sintoma ou anormalidade fisiológica característico de doença avançada.

B) Dispositivos de Assistência Ventricular Mecânica de Longa Duração

Como consequência do número crescente de pacientes suportados por Dispositivos de Assistência Circulatória Mecânica (DACM) de longa duração, principalmente na modalidade ponte para transplante, e da progressiva melhora de sobrevida desta situação, os critérios de priorização em lista para pacientes com DACM têm sido bastante discutidos. Sugere-se que a priorização em indivíduos com DACM como ponte para transplante seja restrita àqueles com complicações, na impossibilidade de troca do dispositivo: deterioração clínica apesar do dispositivo; infecção intratável relacionada ao dispositivo; disfunção mecânica do dispositivo; eventos tromboembólicos; trombose do dispositivo com comprometimento hemodinâmico; e arritmias ventriculares recorrentes.[32]

C) Arritmia Incessante

Pacientes com arritmias ventriculares incessantes e refratárias ao manejo farmacológico ou intervencionista devem ser considerados para priorização. Particularmente, pacientes portadores de Cardiodesfibrilador Implantável (CDI), recebendo choques repetidos e/ou aqueles com instabilidade hemodinâmica decorrente do quadro arrítmico, caracterizam situações de maior risco.[33]

2.1.4.3. Manejo Clínico-hemodinâmico do Paciente em Fila de Transplante

A) Drogas Vasoativas para Manutenção do Receptor

As drogas vasodilatadoras para uso intravenoso IC disponíveis no Brasil são o nitroprussiato de sódio e a nitroglicerina. Em pacientes com baixo débito cardíaco, com ou sem congestão, o emprego de terapia inotrópica pode ser necessário para melhorar a perfusão tecidual e a preservação de função de órgãos vitais (Tabela 2.10).

B) Dispositivos de Assistência Circulatória Mecânica

B.1) Tipos

Os dispositivos de assistência ventricular mecânica são classificados por tempo de permanência (curta ou longa), tipo de técnica de implante (paracorpóreo ou totalmente implantável) e, ainda, tipo de fluxo (pulsátil ou contínuo).

Os dispositivos de curta permanência (temporários) são utilizados no resgate hemodinâmico para se obter estabilidade clínica em pacientes que se apresentem em choque cardiogênico refratário (Tabela 2.11). Já os dispositivos de longa permanência (Tabela 2.12), são indicados em pacientes estáveis, com um planejamento estratégico em longo prazo.[34,35]

Tabela 2.8 – Classificação *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS)

Avaliação de fragilidade	Critérios	
INTERMACS 1	Grave choque cardiogênico	Choque cardiogênico persistente, apesar de progressivo aumento do suporte inotrópico
INTERMACS 2	Piora progressiva, apesar de inotrópicos	Disfunções orgânicas paulatinamente progressivas, a despeito do aumento de inotrópicos
INTERMACS 3	Estável, porém à custa de inotrópicos	Paciente estável hemodinamicamente, porém em uso contínuo de terapia inotrópica
INTERMACS 4	Terapia oral domiciliar, porém sintomas em repouso	Sintomas diários aos esforços da rotina diária ou mesmo no repouso
INTERMACS 5	Intolerante ao exercício	Paciente confortável no repouso ou nos esforços mínimos da rotina diária, porém incapaz para esforços um pouco maiores
INTERMACS 6	Limitação ao exercício	Consegue fazer atividades um pouco mais intensas que as da vida diária, porém tem sintomas nos primeiros minutos de esforço
INTERMACS 7	NYHA III avançado	Sem sintomas no repouso ou nas atividades básicas diárias, vindo a ter dispneia aos pequenos esforços extra-habituais

NYHA: New York Heart Association

Tabela 2.9 – Critérios estabelecidos, que atualmente indicam prioridade em lista de transplante cardíaco

Critérios de priorização em fila de transplante cardíaco
Dependência de inotrópicos e/ou vasopressores
Dependência de balão intra-áortico ou outros dispositivos de assistência circulatória mecânica de curta duração
Ventilação mecânica
Determinação da câmara técnica

Tabela 2.10 – Uso de inotrópicos e vasodilatadores no manejo de pacientes em lista para transplante cardíaco

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Nitroglicerina em pacientes sem hipotensão e com sinais de isquemia ativa	C
	Nitroprussiato de sódio com ou sem monitorização hemodinâmica invasiva, associado ou não a inotrópicos, na suspeita de resistência vascular sistêmica aumentada	
	Dobutamina para manejo de choque cardiogênico para suporte hemodinâmico, independente de etiologia de cardiomiopatia	B
	Milrinone para pacientes em baixo débito, sem choque cardiogênico, etiologia não isquêmica, em uso de betabloqueador	
	Dobutamina/milrinone para suporte hemodinâmico para pacientes em baixo débito.	C
IIa	Levosimendana para pacientes em baixo débito, sem choque cardiogênico, em uso de betabloqueador	
IIb	Dobutamina, milrinone ou levosimendana para melhora de sintomas de pacientes em baixo débito sem sinais de hipotensão arterial.	B
	Associação de levosimendana na tentativa de retirada de dobutamina.	C
III	Dobutamina, milrinone ou levosimendana para pacientes sem evidência de baixo débito.	B

B.2) Critérios de Indicação

B.2.1) Ponte para Transplante Cardíaco

Situação em que os dispositivos podem oferecer suporte hemodinâmico e estabilidade clínica até a realização do transplante, no contexto da gravidade progressiva dos pacientes e pela indisponibilidade de realização do transplante em um curto prazo. O uso de DACM temporários nesta condição é inquietante, já que o tempo de espera na fila pode ultrapassar o tempo de duração do dispositivo.[36]

B.2.2) Ponte para Candidatura

DACM temporários: situação de necessidade de suporte hemodinâmico imediato, devido ao alto risco de morte por falência cardíaca. No momento do implante, não é possível estabelecer se haverá reversão de disfunções orgânicas e, então, não se tem certeza da elegibilidade para o TxC (Tabela 12.13).

DACM de longa permanência: situação clínica proibitiva ao TxC, porém, se modificável, permite que o paciente torne-se candidato ao transplante (por exemplo: hipertensão pulmonar e neoplasias com potencial cura) (Tabelas 2.14 e 2.15).[36]

2.2. Doador

2.2.1. Avaliação do Candidato a Doador

A seleção do possível doador é feita seguindo-se determinados critérios de inclusão e exclusão (Tabela 2.16).

2.2.1.1. Estratégias para Confirmação do Potencial Doador

Definir a qualidade do enxerto cardíaco a ser aceito para o transplante é uma tarefa que frequentemente transcende a experiência clínica da equipe transplantadora, pelo fato de, muitas vezes, existir uma tênue separação entre o enxerto "ideal" e o enxerto dito "marginal", ou não utilizável. Por isto, escores de risco baseados em variáveis clínicas do potencial doador, capazes de predizer a sobrevida do receptor pós-procedimento, são ferramentas de fundamental importância na tomada de decisão.[37] O *Heart Donor Score*, por meio de análise regressiva multivariada, comprova que os fatores idade, causa do óbito, hipertensão, parada cardíaca, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, função valvar, Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE), cinecoronariografia, nível sérico de sódio e dose de noradrenalina/dopamina e dobutamina estão relacionados com o descarte do enxerto ofertado. Posteriormente, de acordo com a pontuação obtida pela

Tabela 2.11 – Uso de inotrópicos e vasodilatadores no manejo de pacientes em lista para transplante cardíaco

Características	BIA	ECMO	TandemHeartTM	Impella CP®	CentriMag®	EXCOR®
Mecanismo	Pneumático	Centrífugo	Centrífugo	Axial	Centrífugo	Pulsátil
Via de acesso	Percutâneo	Percutâneo/direto por toracotomia	Percutâneo	Percutâneo	Direto por toracotomia	Direto por toracotomia
Suporte hemodinâmico	0,5 L/min	> 4,5 L/min	4 L/min	3,7 L/min	Até 8-10 L/min	Até 8 L/min

BIA: balão intra-aórtico; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea.

Tabela 2.12 – Dispositivo de longa permanência disponíveis no Brasil

Nome	Tipo de bomba	Tipo de suporte	Presença de rolamento
HeartMate III®	Fluxo centrífugo	Esquerdo	Não
Berlin Heart INCOR®	Fluxo centrífugo	Esquerdo	Não (levitação eletromagnética)
HeartWare®	Fluxo centrífugo	Esquerdo	Não (levitação hidrodinâmica)

Tabela 2.13 – Recomendações para dispositivos de assistência circulatória mecânica temporários como ponte para transplante

Classe de Recomendação	Indicações	Nível de Evidência
IIa	BIA	C
	ECMO	
	Bombas circulatórias paracorpóreas	

BIA: balão intra-aórtico; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea

Tabela 2.14 – Recomendações para dispositivos de assistência circulatória mecânica de longa permanência como ponte para transplante

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
IIa	ICFER INTERMACS 2 e 3	C
IIb	ICFER INTERMACS 4	
III	ICFER INTERMACS 1, 5, 6 e 7	

ICFER: insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support.

Tabela 2.15 – Recomendações para dispositivos de assistência circulatória mecânica de longa permanência como ponte para candidatura

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
IIa	ICFER INTERMACS 2 e 3	C
IIb	ICFER INTERMACS 4	
III	ICFER INTERMACS 1, 5, 6 e 7	

ICFER: insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support.

Tabela 2.16 – Critérios para seleção do doador

Critérios de inclusão
Doador com morte encefálica e consentimento da família
Idade inferior a 50 anos
Compatibilidade ABO entre doador e receptor
Ausência de doença cardíaca prévia
Peso compatível
Ausência de neoplasia maligna exceto tumor cerebral primário
Critérios de exclusão
Malformação cardíaca significativa ao ecocardiograma
Disfunção ventricular grave ao ecocardiograma
Doença coronária significativa
Septicemia ou SIRS (infecção localizada não é uma contraindicação)
Uso de catecolaminas em altas doses (dopamina > 10 mcg/kg/min ou noradrenalina > 2 mcg/kg/min) por tempo prolongado (após correção da hipovolemia)
Infecção detectada à sorologia: HIV, hepatite B, hepatite C, HTLV I e II
Alcoolismo acentuado ou uso de drogas endovenosas
Paradas cardíacas sem causas circunstanciais
Incompatibilidade imunológica

SIRS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica; HTLV: vírus linfotróipico da célula T humana.

soma das variáveis descritas, o escore estratifica os doadores em baixo (≤ 16 pontos) e alto risco (> 16 pontos). As taxas de sobrevida em 3 anos foram de 81,5% e 70%, respectivamente, nos grupos de baixo e alto risco.[38]

2.2.1.2. Estratégias para Avaliação da Condição do Órgão

A) Idade

Doadores com mais de 50 anos de idade podem ser utilizados seletivamente em casos de receptores de alto risco.

B) Tamanho

No caso de um doador pequeno, é melhor correlacionar os tamanhos entre o doador e o receptor, baseando-se, principalmente, no índice de massa corporal ou na própria altura, ao invés de basear-se apenas no peso. Esta proporção corresponde a um valor entre 0,8-1,2.

C) Anormalidades Estruturais

Em geral, todos os potenciais doadores devem apresentar ecocardiograma para avaliação da função ventricular e anormalidades estruturais.

C.1) Hipertrofia Ventricular Esquerda

HVE leve (espessura da parede entre 11 e 13 mm pelo ecocardiograma) não impede o transplante, particularmente com curto tempo de isquemia. Se a HVE estiver presente em ambos os critérios, no ecocardiograma (> 13 mm) e no Eletrocardiograma (ECG), o transplante estará desaconselhado.

C.2) Anomalias Cardíacas Congênitas e Valvulares

A presença da maioria das anomalias congênitas e valvulares é contraindicação para o transplante. Em certos casos, entretanto, alguns "reparos" podem ser realizados no coração de um doador com insuficiência mitral ou tricúspide, leve ou moderada, ou outras anomalias valvulares discretas, como uma válvula aórtica bicúspide, porém funcionando normalmente.

D) Cateterismo Cardíaco e Doença Arterial Coronariana

As indicações conservadoras de cinecoronarioangiografia que são realizadas em doadores masculinos > 45 anos e mulheres > 50 anos podem ser mais flexíveis quando:

D.1) Doador Masculino de 35 a 45 Anos e Doador Feminino com Idade Entre 35 e 50 Anos: realizar angiografia se houver história de uso de cocaína ou três ou mais fatores de risco para Doença Arterial Coronariana (DAC), como hipertensão, diabetes, tabagismo, dislipidemia ou história familiar de DAC prematura.

D.2) Doador Masculino de 46 a 55 Anos e Doador Feminino com Idade Entre 51 e 55 Anos: recomenda-se angiografia. Entretanto, alguns destes doadores podem ser considerados mesmo que a angiografia não seja realizada e se um paciente de alto risco está à espera deste coração. A existência de fatores de risco do doador para DAC deve ser avaliada para tomar esta decisão.

D.3) Idade > 55 anos: angiografia realmente recomendada. Ocasionalmente, um doador poderá ser utilizado sem angiografia se houver um receptor de alto risco à espera deste coração, como no caso da necessidade de um transplante urgente, devido a arritmias incontroláveis ou piora hemodinâmica de um paciente sem opção de suporte mecânico. A presença de fatores de risco para DAC neste doador deve ser considerada.

Em pacientes com ecocardiograma tecnicamente adequado, a ventriculografia esquerda poderia ser evitada devido à nefrotoxicidade causada pela substância de contraste utilizada neste procedimento. Doadores com DAC leve podem ser considerados para receptores de alto risco.

E) Enzimas Cardíacas

Há evidências que limitam a relação entre a elevação dos níveis de troponina e a falência precoce do enxerto. Níveis normais de enzimas cardíacas em doadores com disfunção do ventrículo esquerdo contrariam a possibilidade de lesão miocárdica recente. Porém, muitos doadores cardíacos têm enzimas cardíacas elevadas sem evidência de disfunção ventricular pelos critérios de imagem ou hemodinâmicos. Por esta razão, enzimas cardíacas elevadas vistas isoladamente de outros fatores do doador não justificam o não aproveitamento deste coração.[39]

F) Tempo de Isquemia Prolongado

O tempo máximo de isquemia geralmente aceito em um TxC é de aproximadamente 4 horas. Se conseguíssemos obter um tempo de isquemia maior aceitável, na medida em que pudéssemos fazer uma melhor preservação do coração doado, isto permitiria uma expansão do número de doadores, assim como melhoraria a distribuição destes órgãos entre as diferentes centrais de transplante, sendo isto muito importante em países como o nosso, de extensão territorial praticamente continental e com distâncias muito grandes a transpor. No entanto, isquemias prolongadas, usando técnicas correntes de preservação dos órgãos, têm sido apresentadas como fator de risco independente para falência precoce do enxerto e morte. Ainda, um tempo de isquemia aumentado potencializa o peso de outros fatores de risco, como, por exemplo, doadores idosos ou doador com suporte inotrópico, resultando em diminuição da sobrevida pós-transplante.[40]

G) Doadores Limítrofes (Marginais)

A definição de doadores limítrofes inclui um grupo heterogêneo de doadores que tenham apresentado aspectos sistêmicos ou órgão-específicos previamente considerados como uma contraindicação ao transplante. Um consenso

do Reino Unido sugere expansão dos critérios de seleção do doador não somente para receptores clinicamente estáveis, como para aqueles em situação crítica. Normalmente, corações de doadores com infecção sistêmica, hipotensão prolongada, história de parada cardíaca, sobrecarga ventricular esquerda ao ECG, necessidade de doses altas de catecolaminas como suporte e evidência de função ventricular esquerda moderadamente deprimida têm sido usados com sucesso. Doadores com DAC documentada angiograficamente e com função ventricular preservada têm sido também usados, geralmente combinando cirurgia de revascularização do miocárdio ou angioplastia no pós-operatório imediato. Um número isolado de estudos também descreve o sucesso do TxC com doadores que morreram por envenenamento (monóxido de carbono, cianureto, metanol ou overdose de paracetamol).[41,42]

2.2.2. Cuidados ao Doador

2.2.2.1. Suporte Respiratório, Hemodinâmico e Drogas Vasoativas

Uma vez que a avaliação inicial tenha sido realizada e a doação considerada, o provável doador deve ter todos os cuidados de um paciente instável em unidade de tratamento intensivo (Figura 2.3).[43,44]

Alguns dos aspectos de maior importância são:

• Administração de metilprednisolona por via intravenosa 15 mg/kg em dose única.[45]

• Controle da hipotermia, com uso de colchão térmico; fluidos endovenosos aquecidos à temperatura ao redor de 26 e 28ºC; e pelo aquecimento do ar inspirado do ventilador (32 e 35°C).

• Ajuste da volemia: manter PVC entre 6 e12 mmHg.

• Corrigir alterações respiratórias: hipoxemia (ideal pressão parcial de oxigênio – pO2 > 80 mmHg e Saturação de Oxigênio (SpO2) > 95%); hipercarbia (ideal pressão parcial de dióxido de carbono – pCO2 30 a 35 mmHg).

• Corrigir alterações metabólicas e hematócrito: distúrbios eletrolíticos e acidobásicos; hiperglicemia; corrigir anemia com concentrado de hemácias (ideal hematócritos > 30% e hemoglobina > 10 g/dL).

• Controle do *diabetes insipidus*, que ocorre devido à perda da regulação da pituitária, sendo necessária a reposição de Hormônio Antidiurético (ADH), clinicamente caracterizado por poliúria (> 7 mL/kg/hora); desidratação associada à perda de água livre (densidade urinária < 1.005); hipernatremia (sódio > 150 mEq/L); hiperosmolaridade (osmoralidade sérica > 310 mosmol/L). O tratamento para esta situação está exposto na tabela 2.17.

• Reposição hormonal: para T4, reposição via sonda enteral;[46] para arginina vasopressina, 1-U *in bolus* e, então, em infusão contínua de 0,5 a 4 U/hora, titulando para uma resistência vascular sistêmica de 800 a 1.200 dyne.s-1.cm-5; metilprednisolona (15 mg/kg em bólus); para insulina, 1 U/hora mínimo, titulando para manter a glicemia entre 120 e 180 mg/dL.[47]

• Manutenção hemodinâmica agressiva:[48] iniciar simultaneamente com a reanimação hormonal; colocação do cateter arterial pulmonar em situações especiais; a duração da terapia é de 2 horas; ajuste de fluidos, inotrópicos e vasopressores a cada 15 minutos são baseados em uma série de medidas hemodinâmicas que minimizam o uso de alfa-agonistas, para conseguir os seguintes objetivos: Pressão Arterial Média (PAM) > 60 mmHg; PVC de 6 a 12 mmHg; PCP em cunha 8 a 12 mmHg; resistência vascular sistêmica 800 a 1.200 dyne.s-1. cm-5; índice cardíaco > 2,4 L.min-1. m-2.

2.2.2.2. Controle Infeccioso

É executado seguindo os seguintes passos: avaliar quanto à procedência de regiões com doenças infecciosas endêmicas (malária, esquistossomose e doença de Chagas); avaliar a presença de infecção ativa no momento do transplante, coletando hemoculturas no momento da retirada do órgão; avaliar a autópsia (infecção ou neoplasia oculta); fazer rastreamento sorológico; realizar posterior avaliação quanto à aceitação ou rejeição do enxerto; determinar condutas de acordo com o resultado (avaliar urgência, transmissão de infecção documentada); e utilizar antibiótico de amplo espectro.

Atenção: receptores negativos para Citomegalovírus (CMV), toxoplasmose e Epstein-Barr virus (EBV) deverão preferencialmente receber órgão de doador com sorologia conhecida para estes agentes infecciosos.

3. Perioperatório em Transplante Cardíaco

3.1. Captação

3.1.1. Atuação das Organizações de Procura de Órgãos e Alocação de Órgãos

Os transplantes no Brasil tiveram início na década de 1960, porém só foram regularizados em 1997, com a lei 9.434/1997[49] e o decreto 2.268/1997,[50] que regulamentaram esta atividade no país e criaram o Sistema Nacional de Transplantes (SNT).

Em 2009, a portaria 2.600,[51] a fim de atualizar, padronizar e aperfeiçoar o funcionamento do SNT, aprovou o detalhamento de seus componentes, conforme demonstrado na Figura 3.1.[52] A portaria altera dispositivos da lei 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que "dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento".

A coordenação logística e a distribuição de órgãos e tecidos para transplantes são de responsabilidade da Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO), sendo realizadas em âmbito nacional pela Central Nacional de Transplantes (CNT) e, em âmbito estadual, pelas Secretarias de Saúde dos Estados/Secretaria Estadual de Transplantes.[53] As Organizações de Procura de Órgãos (OPO) fazem parte deste processo de coordenação, e sua criação depende das CNCDO. Um dos objetivos de sua criação foi a desproporção entre o suprimento e a demanda de órgãos transplantados no país, que pode ser aliviada pela melhora da qualidade do manejo clínico de potenciais doadores.[54]

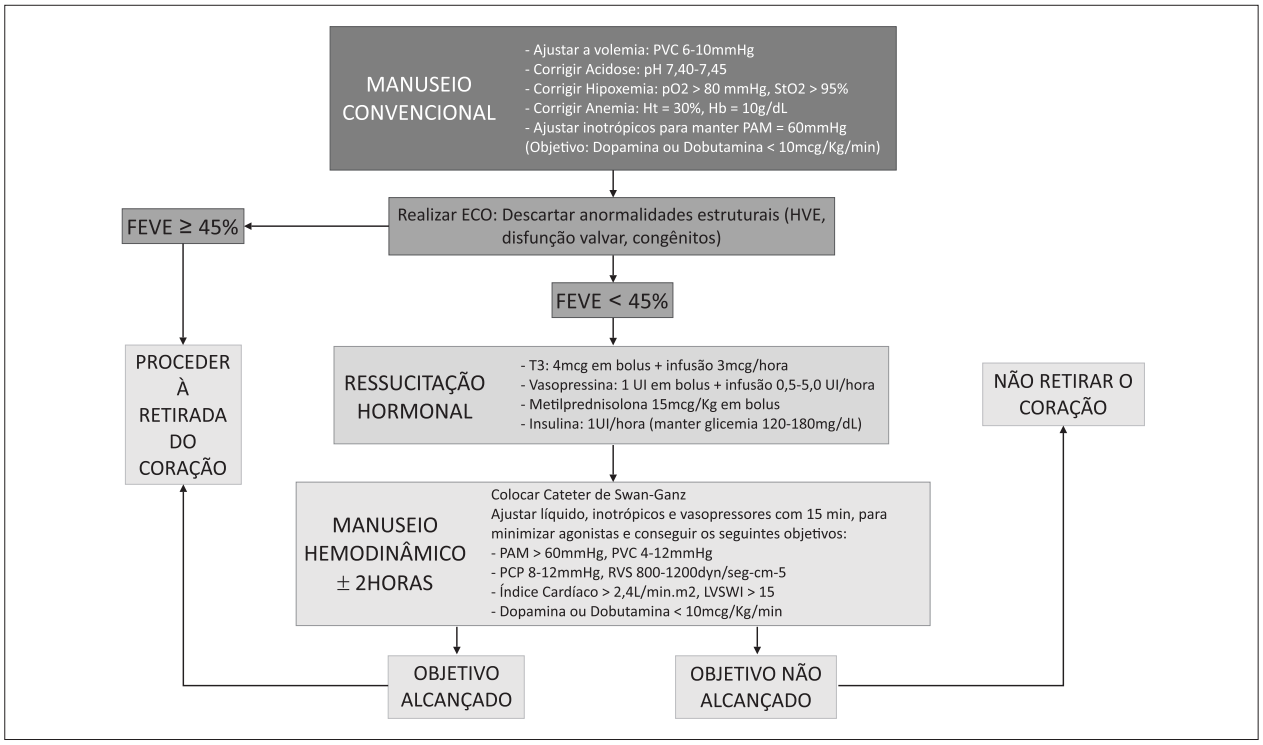


Figura 2.3 – *Manejo do candidato a doador. PVC: pressão venosa central; pO2: pressão parcial de oxigênio; StO2: saturação de oxigênio; Ht: hematócrito; Hb: hemoglobina; PAM: pressão arterial média; HVE: Hipertrofia Ventricular Esquerda; FEVE: fração de ejeção de ventrículo direito; PCP: pressão capilar pulmonar. Fonte: Nelson HM et al.*[43]

Tabela 2.17 – Tratamento do *diabetes insipidus* no doador

Vasopressina IV: 20 unidades em 100 mL em soro glicosado, iniciando com 5 U/hora, titular para manter o débito urinário de 2-4 mL/kg/hora OU
Desmopressina (DDAVP 2-6 mcg IV de 6-8 horas, usada sempre que o débito urinário for > 4 mL/kg/hora)
Reposição do débito urinário a cada hora, variando o tipo de infusão de acordo com o nível de glicemia ou do sódio sérico
Substituir o déficit de volume se o sódio for > 159 mEq/L
Calcular déficit de volume entre 8 e 24 horas
Monitorizar potássio a cada 4-6 horas e tratar K < 3,5;
Reposição de volume não corrigirá a perda de água livre de diabetes insipidus. Utilizar vasopressina e/ou DDAVP

IV: via intravenosa; DDAVP: Vasopressina

As OPO atuam por região, em parceria com as Comissões Intra-hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTT), e têm como função a educação continuada na área da doação de órgãos, o auxílio aos hospitais para a identificação dos potencias doadores, o auxílio no processo de diagnóstico de morte encefálica, bem como na conclusão do processo de doação e transplante, sendo constituídas por um ou mais hospitais de sua região de atuação. No Brasil, a maioria das OPO está vinculada originalmente a hospitais-escola e recebe financiamento do Ministério da Saúde.

As CIHDOTT objetivam melhorar a identificação e a manutenção de potenciais doadores. Também têm caráter educativo e se articulam com as OPO, que, por sua vez, articulam-se com as CNCDO durante todo o processo de doação e transplante (Brasil. Portaria GM/MS n. 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Diário Oficial da União 2009: bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html). A melhora em toda a logística da captação e distribuição de órgãos foi observada com a criação das CIHDOTT.[55]

Com esta organização, há maior agilidade e segurança na abordagem familiar, aumentando o número de doações. Depois de obter o consentimento familiar, a OPO articula-se com o hospital e a CNCDO, a fim de organizar a captação dos órgãos e/ou tecidos a serem doados. São coletados exames e transmitidas informações clínicas, laboratoriais e

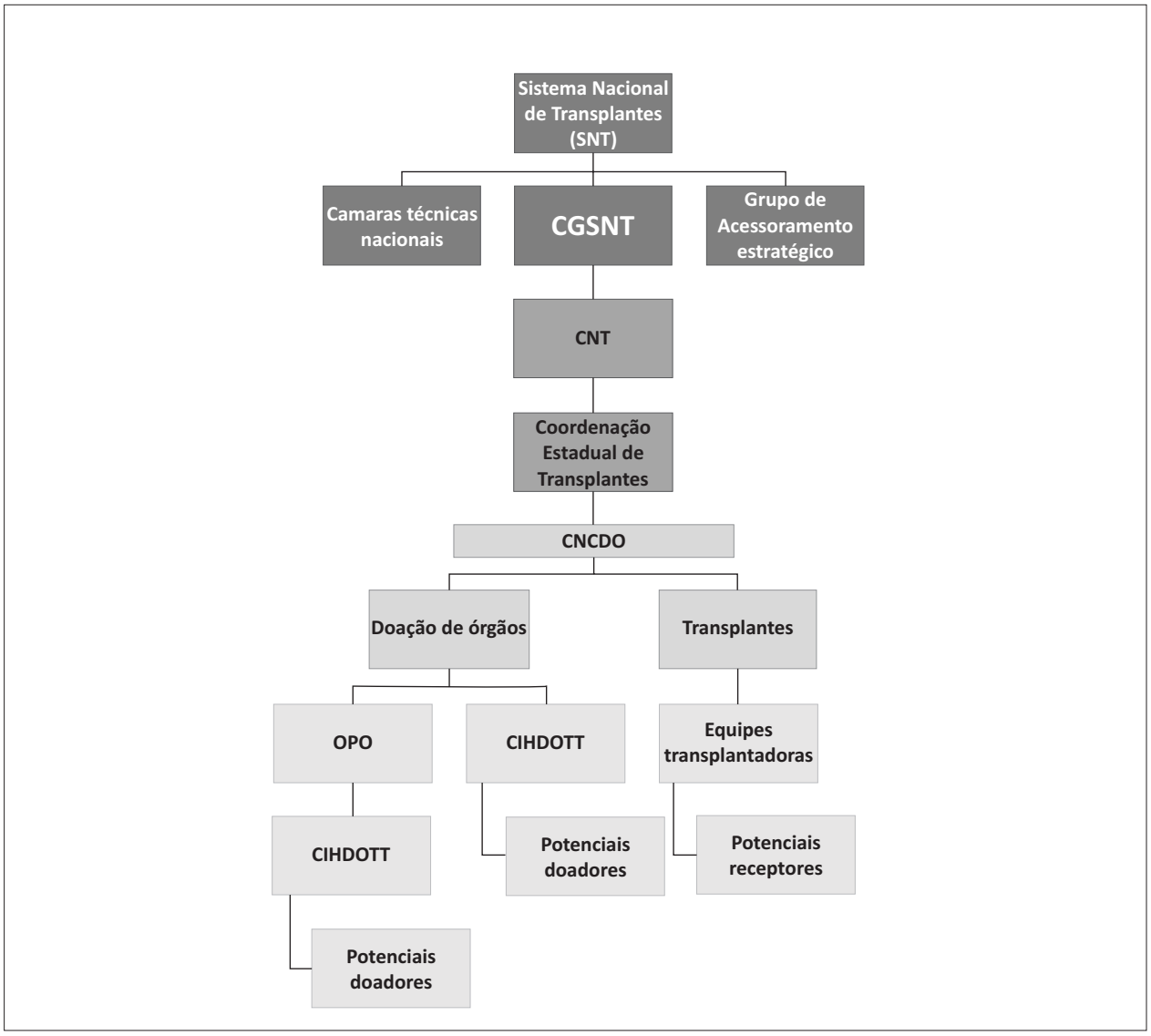


Figura 3.1 – *Estrutura e funcionamento do Sistema Nacional de Transplantes (SNT). CGSNT: Coordenadoria Geral do Sistema Nacional de Transplantes; CNT: Central Nacional de Transplantes; CNCDO: Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos; OPO: Organizações de Procura de Órgãos; CIHDOTT: Comissões Intra-Hospitalares de Doação de Órgãos e tecido para Transplantes.*[52]

antropométricas referentes ao paciente à CNCDO, para que esta realize a distribuição dos órgãos às equipes de transplante (Figura 3.2).

3.1.2. Captação à Distância

Para o coração, há consenso científico sugerindo que o tempo de isquemia fria não deve ultrapassar 4 horas, devendo existir sincronismo entre a preparação do doador e do receptor.[56] Existem evidências que correlacionam a disfunção do enxerto ao tempo de isquemia ao qual o órgão foi submetido.[57]

Captações com tempos de isquemia maiores que 4 horas ocorrem em aproximadamente 10% das captações realizadas na Europa, 20% das captações realizadas na América do Norte e 40% das captações em outros centros (América Central, América do Sul, África, Ásia e Oceania),[58] o que justifica as novas evidências favoráveis à aceitação de órgãos submetidos a tempos de anóxia prolongados, sem prejuízo ao resultado do transplante, principalmente no caso de receptores limítrofes, priorizados ou na população pediátrica.[59-61]

Não existe definição precisa de captação à distância. Para fins acadêmicos, caracteriza-se captação à distância como aquela realizada fora da região metropolitana do centro transplantador e/ou que envolva tempo presumível de isquemia fria ≥ 2 horas, e/ou distâncias maiores que ±100 km entre doador e receptor, independente da logística de transporte requerida.

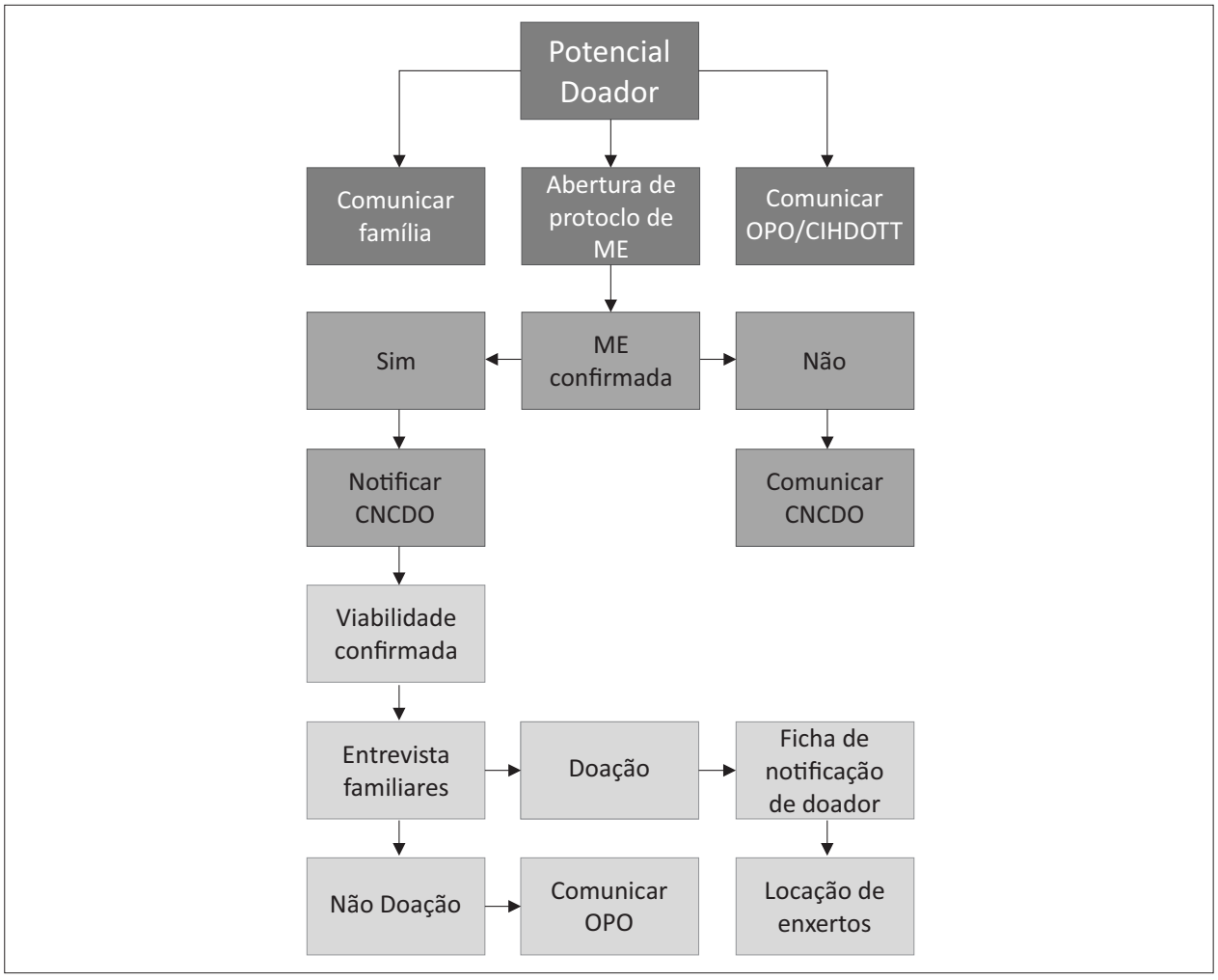


Figura 3.2 – *Fluxograma de transplante e doação de órgãos. ME: morte encefálica; OPO: Organizações de Procura de Órgãos; CIHDOTT: Comissões Intra-Hospitalares de Doação de Órgãos e tecido para Transplantes; CNCDO: Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos.*

Baseado na distância entre o doador e o receptor, a seguinte logística pode ser utilizada:[62]

• Distância < 100 km – transporte terrestre/aéreo (helicóptero).

• Distância entre 100 e 190 km – transporte terrestre/aéreo (helicóptero).

• Distância > 190 km – transporte terrestre/aéreo (avião).

Pelo exposto, faz-se necessária a presença de um coordenador do transplante (podendo ser o cirurgião responsável pela captação do órgão) atuando como gestor das ações pertinentes à logística de transporte e deslocamento em todas as etapas da captação.[63]

Recomenda-se transporte dos instrumentais e materiais descartáveis para a realização da captação à distância, com o objetivo de suprimir toda e qualquer necessidade do hospital de destino, onde, potencialmente, não existam rotinas estabelecidas para cirurgias de captação (Tabela 3.1).

3.1.3. Técnica de Retirada do Enxerto e Peculiaridades na Retirada de Mais de Um Órgão

O doador de coração também pode ofertar pulmões, fígado, rins, ossos, córneas, pâncreas, intestino, vasos, pele e face. No TxC, o preparo do receptor é concomitante ao do doador, minimizando o tempo de isquemia.[64]

Após a heparinização plena, a aorta é clampeada na transição diafragmática e segue-se a descompressão do coração, pela abertura da veia pulmonar superior direita ou esquerda, e seccionando-se a cava inferior ou superior. A aorta ascendente é clampeada, e a solução cardioplégica, infundida. Prossegue-se a cardiectomia com a secção dos vasos o mais distalmente possível em relação ao coração, objetivando cotos vasculares longos. Quando há remoção concomitante dos pulmões, o remanescente de átrio esquerdo e artéria pulmonar são reduzidos. Nesta situação, deve-se ter cautela na escolha das técnicas de implante.[64]

Tabela 3.1 – Recomendações para captação de órgãos

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Tempo de isquemia fria para o coração deve ser menor que 4 horas	B
	Logística de transporte terrestre e aéreo deve ser oferecida para a realização segura da captação à distância	C
	Presença de um coordenador de logística diretamente envolvido com o processo de captação	
	Manutenção da temperatura do órgão em 4°C	
IIa	Controle eletrônico de temperatura da embalagem de transporte do órgão deve ser utilizada	C
	Equipe mínima para captação de coração à distância deve ser composta por cirurgião + auxiliar cirúrgico + instrumentador	
IIb	Tempo de isquemia fria para o coração pode ser elevado até 6 horas em condições especiais	C
	Iniciar processo de captação à distância com instrumental e descartáveis incompletos ou que dependam de pressuposta disponibilidade do hospital captador	
III	Iniciar processo de captação de distância sem garantia logística	C

3.1.4. Solução de Preservação e Novas Técnicas de Preservação de Órgãos

A hipotermia contínua e o uso de soluções cardioplégicas são os métodos ideais para a preservação do enxerto cardíaco.[65]

São princípios estabelecidos para uma solução de preservação de órgãos: redução da atividade metabólica em hipotermia, manutenção das condições físicas e bioquímicas do meio de preservação, e modulação da resposta de reperfusão. As soluções cardioplégicas são classificadas em extracelulares ou intracelulares, conforme a concentração de sódio em sua composição, maior ou menor que 70 mEq/L, respectivamente. Não há evidências que confirmem a superioridade de um ou outro tipo de solução cardioplégica, no TxC.[66-68]

Nenhuma técnica provou ser eficaz em proteger um órgão por períodos superiores a 4 a 6 horas. Entretanto, há situações em que a isquemia pode ser tolerada acima deste limite, principalmente quando existem fatores favoráveis como idade do doador, baixa dose de droga inotrópica para manutenção hemodinâmica, função cardíaca preservada e exames laboratoriais com bons resultados.

Apesar da existência de modelos comerciais para captação ex-vivo à distância, e de órgãos em condições limítrofes para doação, seu emprego ainda não vem sendo utilizado por motivos de custos e disponibilidade.[69]

A tabela 3.2 resume as principais recomendações para o uso de soluções de preservação no processo de captação.

3.2. Aspectos Cirúrgicos

A cardiectomia do receptor inicia-se com o coração do doador na sala operatória e é realizada em consonância com a opção técnica de implante, especialmente nas reoperações.

A técnica clássica[70-72] pressupõe a realização de quatro anastomoses: átrio esquerdo e direito, artéria pulmonar e aorta. Em virtude da maior incidência de arritmias atriais e insuficiência tricúspide, a técnica bicaval[71,72] tornou-se a mais utilizada. A sequência das anastomoses pode variar, dependendo do tempo de isquemia.

As abordagens bipulmonar e de Yacoub devem ser consideradas quando há trombose ou calcificação do átrio esquerdo e neoplasia cardíaca. Nestas opções, há mínimo remanescente do coração doente. O transplante heterotópico[71,72] tem indicação restrita para os corações provenientes de doadores pequenos e receptores com hipertensão pulmonar acentuada.

3.3. Aspectos Anestésicos e Monitoração Perioperatória

3.3.1. Suporte Hemodinâmico

A monitoração básica necessária é similar àquela de qualquer cirurgia cardíaca: ECG com cinco derivações, pressão arterial invasiva, oxímetro de pulso, capnógrafo, PVC, débito urinário e temperatura nasofaríngea.[73]

Tabela 3.2 – Recomendações para o uso de soluções de preservação

Classe de Recomendação	Indicações	Nível de Evidência
I	Ações que minimizem o tempo de isquemia do órgão a períodos inferiores a 4 horas	C
	Infusão de soluções cardioplégicas a 4°C	
	Transporte do órgão em ambiente estéril preenchido por solução de preservação e em hipotermia	
IIa	Infusão de solução de proteção cardioplégica de forma anterógrada durante implante, com ações para desclampeamento precoce da aorta	C

Não existem estudos que justifiquem o uso rotineiro do CAP no TxC, apesar de sua vasta utilização nos serviços transplantadores, principalmente no manejo do pós-operatório imediato. O CAP está indicado no manejo perioperatório de pacientes com Hipertensão Pulmonar (HP), síndrome vasoplégica, Disfunção Primária do Enxerto (DPE) ou como monitor de resgate para pacientes em que falharam as medidas de suporte hemodinâmico de rotina.[73-75]

Tanto o manejo volêmico quanto o diagnóstico preciso do *status* hemodinâmico do paciente submetido ao TxC são desafios do perioperatório. Diante desta situação, tanto o risco de hipovolemia quanto a hipervolemia podem levar o paciente à queda do débito cardíaco e à piora da perfusão sistêmica. Monitorização de variáveis dinâmicas (Delta PP e variação de volume sistólico) são superiores às estáticas (PVC, DC e POAP). Quanto mais grave for o paciente, mais refinada deve ser a monitorização e cuidadosa a administração de fluidos no transoperatório.

Não há alvo de PAM padrão, mas a queda de 20% da PAM ou < 60% por tempo > 30 minutos aumenta a mortalidade em pacientes cirúrgicos.[74,75]

Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca são mais propensos a flutuações glicêmicas, mesmo na ausência de diabetes previamente. A meta glicêmica é < 180 mg/dL, com impacto em morbimortalidade.[76]

Outra variável que deve ser monitorizada (e servir como meta no perioperatório) é o clareamento do lactato. Mais que 70% dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca apresentam hiperlactatemia, sendo necessárias 6 a 12 horas para que a otimização terapêutica reduza seus níveis. Valores mantidos acima de 4,4 mmol/L e que persistem por mais de 30 horas no pós-operatório estão associados à piora da mortalidade.[77-80]

São alvos hemodinâmicos a serem obtidos no pós-operatório imediato: PAM ≥ 65 mmHg; índice cardíaco > 2,8 L/minuto/m2; PVC ≤ 12 mmHg; PCP de 12 mmHg; Saturação Venosa Central (SVO2) > 65%; frequência cardíaca > 100 bpm; e diurese ≥ 0,5 mL/kg/hora.

3.3.1.1. Ventilação Mecânica Durante o Procedimento Cirúrgico

A pré-oxigenação com Fração Inspirada de Oxigênio (FiO2) ao redor de 100% visa aumentar a reserva de oxigênio e diminuir o risco de hipoxemia.[81]

A utilização da Ventilação Mecânica Não Invasiva (VNI) durante a indução anestésica é recomendada em pacientes com redução da complacência abdominal e naqueles em que é necessária a utilização de FiO2 de 100% para pré-oxigenação, sendo capaz de prevenir a formação de atelectasias em pacientes com redução da complacência abdominal.[82,83]

Quanto aos cuidados no intraoperatório, não existe benefício comprovado de um modo ventilatório em detrimento de outro. Recomenda-se o emprego de ventilação mecânica com volume corrente de 6 mL/kg de peso predito. Diversos estudos em diversos cenários extrapolados (cirurgia abdominal, torácica e cardíaca) demonstraram o benefício da utilização de baixo volume corrente durante cirurgia. A utilização de manobras de recrutamento alveolar após o tempo cirúrgico principal para reverter colapso alveolar e melhorar a oxigenação, a utilização da mais baixa FiO2 capaz de manter a SpO2 ao redor de 96 a 98% e o controle da frequência respiratória visando manter PaCO2 entre 38 e 43 mmHg [Concentração de CO2 no ar exalado (ETCO2) ao redor de 35 a 40 mmHg[são preconizados.[84-89]

Deve-se tentar a retirada da ventilação mecânica no pós-operatório de modo precoce, quando o paciente se apresentar hemodinamicamente compensado, preferencialmente nas primeiras 12 a 24 horas pós-operatórias.

3.3.2. Uso de Hemoderivados

Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com Circulação Extracorpórea (CEC) são suscetíveis a perdas sanguíneas expressivas, tanto pelo uso frequente de antiagregantes plaquetários, quanto pelo uso da CEC. O foco no cuidado perioperatório deve incluir as seguintes questões: drogas e técnicas que reduzam as perdas sanguíneas; quais seriam os gatilhos para transfusão de hemoderivados; leucorredução de hemoderivados com o objetivo de reduzir a sensibilização do receptor.

A utilização de protocolos institucionais mostra que a tromboelastografia, quando comparada com testes tradicionais de coagulação [por exemplo: Razão Normalizada Internacional (RNI)], reduz o uso de hemoderivados. Estratégias restritivas de reposição de hemácias em cirurgia cardíaca, dentro das referências atuais, referem-se a níveis de hemoglobina de 8 g/dL e hematócrito de 21 a 24%. Casos de hemorragia maciça no perioperatório (necessidade de utilização de mais do que três unidades de hemácias em 1 hora) podem necessitar de associação de plasma fresco congelado e plaquetas, pelo risco de coagulopatia dilucional e perpetuação do sangramento. Com o objetivo de manter-se uma estratégia restritiva, podem ser usados dispositivos de reutilização e reinfusão do sangue perdido na cirurgia.[90,91]

Estudo recente, com 4.662 pacientes, demonstrou que a utilização do agente antifibrinolitico ácido tranexâmico no transoperatório de cirurgia de revascularização miocárdica reduz o risco de sangramento (dose de 50 a 100 mg/kg de peso), porém com risco de convulsão.[92,93]

A tabela 3.3 contém os critérios para transfusão perioperatória.

3.4. Disfunção Primária do Enxerto

3.4.1. Definição

Os parâmetros atuais que definem a DPE são: fração de ejeção ≤ 40% detectada nas primeiras 24 horas após o TxC, uso de doses progressivas de drogas vasoativas, e necessidade de dispositivos de assistência ventricular mecânica para suporte circulatório. São critérios de exclusão para o diagnóstico da DPE a presença de RHA, sepse, Disfunção Ventricular Direita (DVD) associada à hipertensão pulmonar e sangramento.[94-96]

Tabela 3.3 – Critérios de transfusão perioperatória

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Concentrado de hemácias se hemoglobina < 7,5-8 g/dL	A
	Utilização de ácido tranexâmico no perioperatório	
IIa	Protocolo de Transfusão Guiado por tromboelastografia ROTEM/TAG (Testes hemostáticos viscoelásticos)	B

3.4.2. Importância

De acordo com os registros da *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), 66% dos óbitos registrados nos primeiros 30 dias pós-TxC são causados por "falência do enxerto" e "disfunção multiorgânica". A maioria desses eventos provavelmente é resultado da DPE.[97]

3.4.3. Patogenia e Fatores de Risco

Apesar de ainda não completamente elucidada, a patogenia da DPE é multifatorial e envolve fatores relacionados ao enxerto, ao procedimento e ao receptor.[98]

Os fatores de risco mais conhecidos estão descritos na tabela 3.4.[99] O modelo preditivo RADIAL inclui seis fatores com mesmo peso, quatro deles relacionados ao receptor (PVC > 10 mmHg, idade > 60 anos, presença de diabetes e dependência inotrópica) e dois relacionados ao doador (idade > 30 anos e tempo de isquemia > 240 minutos). A partir da coorte de validação, três grupos foram extraídos: o grupo de baixo risco para DPE (presença de zero a um fator), o de médio risco (presença de dois fatores) e de alto risco (três ou mais fatores). A incidência de DPE em cada grupo foi respectivamente de 12%, 19% e 28% ($p < 0,001$).[100,101]

3.4.5 Gravidade

Define-se a gravidade da DPE de acordo com parâmetros ecocardiográficos, hemodinâmicos e terapêuticos, de acordo com a tabela 3.5.[102]

3.4.6 Biomarcadores

Diversos biomarcadores têm sido testados com o intuito de predizer a DPE e desfechos clínicos em receptores. Muitos tipos de troponinas foram avaliadas com resultados controversos nos estudos.[103-105] Níveis de BNP > 160 pg/mL no doador cardíaco foi capaz de predizer baixa *performance* cardíaca no pós-transplante com 89% de acurácia. O Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-α), a Interleucina 6 (IL-6) e a pró-calcitonina também têm demonstrado boa correlação com DPE em estudos preliminares.[106,107] Entretanto, é a Switich/Sucrose (SWI/SFN) não fermentável, matriz associada dependente da actina reguladora da subfamília a-like 1 da cromatina (SMARCAL1), uma proteína intracelular que age como uma DNA-ATPase no reparo da cromatina, que demonstrou melhor correlação com o risco de DPE. Expressa no tecido do ventrículo esquerdo, a variação de seus níveis pré

Tabela 3.4 – Fatores de risco para o desenvolvimento de falência primária do enxerto

Relacionados ao doador	Relacionados ao receptor	Relacionados à cirurgia
Idade	Idade	Tempo de isquemia
Causa do óbito	Peso	Incompatibilidade de sexo
Trauma	Dispositivo de assistência ventricular mecânica	Incompatibilidade de peso
Disfunção cardíaca	Cardiopatia congênita como causa da disfunção	Doação não cardíaca associada
Suporte inotrópico	Reoperação	Experiência da equipe de captação e volume do centro transplantador
Diabetes	Explante de dispositivo de assistência ventricular mecânica	Solução cardioplégica
Abuso de álcool, cocaína e anfetamina	Insuficiência renal, disfunção hepática, diabetes	Transfusão sanguínea
Hipertrofia ventricular esquerda	Dependência de ventilação mecânica	Transplante em caráter de emergência
Doença valvar	Transplante multivisceral	
Tratamento hormonal	Resistência vascular periférica aumentada	
Doença coronariana	Infecção	
Alteração contrátil no ECO	Retransplante	
Sepse	Alossensibilização	
Nível de troponina		
Hipernatremia		

Tabela 3.5 – Definição da gravidade da disfunção primária do enxerto (DPE)

Modalidades de disfunção	Gravidade	Critérios
DPE do ventrículo esquerdo	Leve: presença de um dos seguintes critérios	FE < 40% ao ECO OU PVC > 15 mmHg PAPO > 20 mmHg IC < 2,0 L/min/m^2 requerendo doses baixas de inotrópico
	Moderada: presença de um critério I e outro critério II	I. Um dos critérios a seguir: FE < 40% ao ECO OU PVC > 15 mmHg PAPO > 20 mmHg IC < 2,0 L/min/m^2 PAM < 70 mmHg II. Um dos critérios a seguir: a. Altas dose de inotrópicos b. Implante recente de BIA
	Grave	Dependência de suporte circulatório mecânico uni ou biventricular incluindo ECMO
DPE do ventrículo direito	Presença de i + ii ou iii	i. PVC > 15 mmHg, PAPO < 15 mmHg, IC < 2,0 L/min/m^2 ii. GTP < 15 mmHg e/ou PSAP < 50 mmHg iii. Necessidade de dispositivo de assistência ventricular direita

FE: fração de ejeção; ECO: ecocardiografia; PVC: pressão venosa central; PAPO: pressão de artéria pulmonar ocluída; IC: índice cardíaco; PAM: pressão arterial média; BIA: balão intra-aórtico; GTP: gradiente transpulmonar; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar.

e pós-clampeamento da aorta demonstrou a mais promissora correlação entre os marcadores conhecidos. A associação de biomarcadores, entre eles a troponina I e o BNP, assim como a troponina T e a pró-calcitonina, vem sendo testada também com resultados animadores.[108-110]

3.4.7. Estratégias de Prevenção e Tratamento

A idade do doador e o tempo de isquemia são fatores de risco importantes para a redução da sobrevida do enxerto cardíaco. Reduzir o tempo de isquemia e otimizar a preservação do órgão podem diminuir o risco de DPE. Neste contexto, o estudo PROCEED II, prospectivamente e de forma aleatória, testou os desfechos clínicos (sobrevida do enxerto e do receptor em 30 dias), com o uso do sistema de cuidados do órgão (OSC®) vs. a preservação padrão do enxerto por meio de isquemia fria. O sistema OSC®, capaz de manter a perfusão *ex-vivo* do órgão ofertado, mostrou-se seguro, porém não impactou significativamente a sobrevida do enxerto/receptor em 30 dias.[111]

O tratamento padrão é composto de doses escalonadas de inotrópicos, vasodilatadores, vasopressores e óxido nítrico (Tabela 3.6).[94] Em casos de refratariedade ao tratamento clínico, a ECMO apresenta-se como o suporte circulatório temporário mais estudado no cenário de DPE. D'Alessandro et al. [112] avaliaram 90 pacientes com DPE grave, sendo que, destes, 54 utilizaram Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO). A sobrevida em 1 ano dos pacientes que utilizaram ECMO foi de 50%, vs. 25% no grupo que utilizou outro tipo de dispositivo. Pacientes considerados menos graves foram submetidos somente à terapia inotrópica e tiveram sobrevida de 46%.[112,113] O uso de CentriMag VAS® foi reportado em 38 pacientes com DPE grave que apresentaram sobrevida de 50% em 30 dias e 32% em 1 ano.[114]

4. Pós-transplante Cardíaco

4.1. Imunossupressão

4.1.1. Terapia de Indução

A terapia de indução consiste no tratamento imunossupressor usado de forma intensa durante o transplante ou em seu pós-operatório imediato. É baseada na observação empírica de que uma maior potência imunossupressora é necessária para prevenir a rejeição aguda precoce. Protege o enxerto do dano inflamatório, do alorreconhecimento e da resposta imune, além de permitir o uso de doses menores de corticosteroides, como também retardar o uso de doses maiores de inibidores da calcineurina, minimizando o dano renal.[115,116]

Embora aproximadamente 50% dos centros transplantadores utilizem a terapia de indução segundo dados dos registros da ISHLT, suas vantagens sobre o protocolo de imunossupressão sem indução ainda continuam controversas.[117]

Os medicamentos utilizados na indução padrão são imunoglobulinas antitimócitos policlonais (anticorpo policlonal – timoglobulina – ATS) e antagonistas dos receptores de IL-2 (anticorpo monoclonal IgG humanizado – basiliximab) (Tabela 4.1). Apesar da controvérsia sobre os resultados da terapia de indução, esta está indicada com mais evidência para pacientes sensibilizados (multíparas, transfusões prévias, retransplante e uso de dispositivos de assistência ventricular) e com IR ou com potencial para desenvolvê-la, como pacientes com idade avançada, hipertensão arterial ou diabetes melito.[118-120]

As recomendações para uso da terapia de indução encontram-se na tabela 4.2.

Tabela 3.6 – Diagnóstico e tratamento da disfunção primária do enxerto (DPE)

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Estratificação de risco para DPE pré-transplante	B
	Uso da ECMO como terapia percutânea de resgate em casos de refratariedade ao tratamento inotrópico escalonado e BIA	C
IIb	Uso de painel de biomarcadores do doador cardíaco para predizer o risco de DPE	C

ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea.

Tabela 4.1 – Principais terapias de indução

Droga	Alvo terapêutico	Dose	Tempo de uso
Basiliximabe	CD25	20 mg/dose	2 doses (D0 e D4)
Timoglobulina	Linfócitos periféricos	1,5 mg/kg/dia	3-7 dias

D: dia.

4.1.2. Terapia de Manutenção

O avanço dos transplantes nos últimos anos deveu-se à utilização e aos melhores conhecimentos dos imunossupressores. A terapia de manutenção tem como objetivo inibir seletivamente a ativação e a proliferação dos linfócitos, levando à maior sobrevida dos pacientes transplantados com diminuição dos episódios de rejeição e das infecções oportunistas.

A maioria dos esquemas de imunossupressão utiliza três fármacos, sendo um corticosteroide, um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus) e um antiproliferativo (micofenolato ou azatioprina). O 33° Registro da ISHLT mostra uma preferência pelo esquema tacrolimus/micofenolato e, nos pacientes com mais de 5 anos de seguimento, a tendência ao uso de combinações que incluam os inibidores da m-Tor. Esquemas alternativos ou substitutivos podem ser necessários em três situações: falha no regime tríplice, toxicidade medicamentosa ou necessidade do uso de menor imunossupressão.[121]

A tabela 4.3 mostra os principais imunossupressores, e as tabelas 4.4 a 4.7 mostram as recomendações para o uso dos mesmos.

4.1.2.1. Corticosteroides

Os corticosteroides são agentes anti-inflamatórios não específicos que interrompem múltiplas fases da ativação imunológica, incluindo a apresentação de antígenos, a produção de citocinas e a proliferação de linfócitos. Embora altamente efetivos na prevenção e no tratamento da rejeição aguda, seu uso prolongado está associado a inúmeros efeitos adversos, incluindo aparecimento e piora do diabetes melito, dislipidemia, hipertensão arterial, retenção hídrica, miopatia, osteoporose e predisposição às infecções oportunistas.

A maioria dos centros transplantadores utilizam o fármaco como um dos três principais agentes imunossupressores de manutenção, inicialmente em altas doses, no período pré-operatório precoce, e em doses progressivamente menores, até a descontinuação, geralmente entre o 6° e 12° mês pós-transplante.[122,123]

4.1.2.2. Inibidores da Calcineurina

Desde a introdução da ciclosporina, em meados dos anos 1980, os inibidores da calcineurina mantêm-se como um dos pilares fundamentais da terapia de manutenção imunossupressora tríplice. Essa classe de imunossupressores, constituída por ciclosporina e tacrolimus, exerce seus efeitos por meio da inibição da calcineurina, que, em condições normais, é a responsável pela transcrição da IL-2, TNF-α, fator estimulador do crescimento de macrófagos e interferon gama. O resultado desta transcrição é a ativação maciça de linfócitos T e sua proliferação.[124]

A) Ciclosporina

Derivada do fungo *Tolypocladium inflatum*, possui ação imunossupressora potente, principalmente em sua formulação em cápsulas de microemulsão, o que garante absorção mais reprodutível do que a antiga formulação oleica. Em geral, os níveis

Tabela 4.2 – Recomendações para terapia de indução

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
Classe IIa	Terapia de indução para pacientes sensibilizados ou com doença renal prévia	B

Tabela 4.3 – Imunossupressores

Drogas	Via de administração	Dose	Manutenção	Nível sérico controle
Prednisona	Oral	1 mg/kg	0,2 mg/kg/dia com retirada em 6 meses	N/A
Metilprednisolona	Venosa	500-1000 mg até 3° PO	Para tratar rejeição aguda em 3-5 dias	N/A
Ciclosporina	Oral	3-8 mg/kg/dia	Guiadas por sintomas, rejeição e nível sérico	300-350 ng/mL zero a 3 meses
				250-300 ng/mL 3 a 6 meses
	Venosa	1-2 mg/kg/dia		200-300 ng/mL 6 a 12 meses
				100-200 ng/mL acima de 1 ano
Tacrolimus	Oral	0,05-0,1 mg/kg/dia	Guiada por sintomas, rejeição e nível sérico	10-15 ng/mL 0-6 meses 5-10 ng/ml > 6 meses
Azatioprina	Oral	1,5-2,5 mg/kg/dia	Manter leucócitos acima de 4000	N/A
Micofenolato de mofetila	Oral	500-1.000 mg a cada 12 horas	500-1.500 mg a cada 12 horas	N/A
Micofenolato sódico	Oral	360-720 mg a cada 12 horas	360-720 mg a cada 12 horas	N/A
Sirolimus	Oral	Ataque de 6 mg, depois 2 mg/dia	1-2 mg/dia ou ajuste nível sérico	5-10 ng/mL
Everolimus	Oral	0,5-1,5 mg a cada 12 horas	0,5-1,5 mg a cada 12 horas ou ajuste sérico	3-9 ng/mL

PO: pós-operatório; N/A: não se aplica. Fonte: Adaptado de Lund LH et al.[121]

Tabela 4.4 – Recomendações para uso de corticosteroide

Classe de Recomendação	Indicações	Nível de Evidência
I	Doses elevadas nas fases iniciais e na rejeição aguda	C
	Considerar suspensão em torno do sexto mês em paciente com histórico favorável para rejeição	B

Tabela 4.5 – Recomendações para uso de inibidores de calcineurina

Classe de Recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	Inibidor de calcineurina como terapia em esquema tríplice	A
	Tacrolimus como terapia inicial em situações de alto risco para rejeição	B
	Conversão de ciclosporina para tacromilus, em situação de rejeição grave ou persistente ou ainda na presença de efeitos adversos	

Tabela 4.6 – Recomendações para uso de antiproliferativos

Classe de Recomendação	Indicações	Nível de Evidência
I	Micofenolato como terapia de manutenção	A
	Azatioprina em situações de intolerância a micofenolato	C

Tabela 4.7 – Recomendações para uso de inibidores do sinal de proliferação

Classe de Recomendação	Indicações	Nível de evidência
IIa	Em associação a inibidor da calcineurina em dose reduzida, visando à redução da doença vascular do enxerto	B
	Em associação ao inibidor de calcineurina em dose reduzida em pacientes com deterioração de função renal	
	Em substituição do inibidor de calcineurina, em pacientes com deterioração progressiva da função renal a despeito de dose reduzida de inibidor de calcineurina no pós-transplante tardio	
IIb	Em paciente com infecção por CMV recorrente, associado a inibidor de calcineurina em dose baixa	C

CMV: citomegalovírus.

séricos são mantidos em níveis mais elevados no primeiro ano pós-transplante e em níveis reduzidos nos anos subsequentes.

Os efeitos tóxicos principais são insuficiência renal, hipertensão arterial, dislipidemia, hipocalemia, hipomagnesemia e neurotoxicidade. Hiperplasia gengival e hirsutismo são outros efeitos colaterais associados.[125,126]

B) Tacrolimus

Também conhecido como FK-506, é um macrolídeo derivado do fungo *Streptomyces tsukubaensis*, que age pela mesma via farmacológica da ciclosporina. Aprovada em 2006 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o transplante de coração, seu uso tem crescido e, atualmente, é o inibidor da calcineurina mais utilizado no mundo. Múltiplos estudos randomizados comparando o tacrolimus e a ciclosporina demonstraram resultados similares em sobrevida. Dois estudos reportaram um modesto benefício na preservação da função renal, enquanto um estudo evidenciou maior incidência de diabetes com o uso do tacrolimus. No tocante à rejeição aguda, o uso do tacrolimus também demonstrou diminuição na incidência de rejeição aguda tratada e comprovada por biópsia. Assim, na presença de rejeição moderada à grave frequentes e persistentes, a conversão de ciclosporina para tacrolimus tem sido preconizada.[127,128]

4.1.2.3. Antiproliferativos: Azatioprina e Micofenolato

Os antiproliferativos ou antimetabólicos interferem na síntese dos ácidos nucleicos e exercem seu efeito imunossupressor por meio da inibição da proliferação dos linfócitos T e B.

A) Azatioprina

A azatioprina é uma pró-droga rapidamente hidrolisada em sua forma ativa, a 6-mercaptopurina, na corrente sanguínea. Subsequentemente convertida em thio-inosina-monofosfato, incorpora-se ao DNA dos linfócitos T e B inibindo a síntese de nucleotídeos, prevenindo a mitose e a consequente proliferação destas células. Os principais efeitos colaterais são mielossupressão, hepatotoxicidade e pancreatite.[129]

B) Micofenolato

O micofenolato sódico (apresentação entérica do micofenolato de mofetila) é também uma pró-droga rapidamente hidrolisada na corrente sanguínea em sua forma ativa, o Micofenolato Ácido (MPA). O MPA age como um inibidor reversível da inosina fosfato desidrogenase, uma enzima crítica na síntese do nucleotídeo guanina. Na ausência desta enzima, os linfócitos T e B tornam-se incapazes de sintetizar RNA e DNA.

Os principais efeitos colaterais são mielotoxicidade e toxicidade gastrintestinal (incluindo náuseas, gastrite e diarreia). Não apresenta nefrotoxicidade e causa menor depleção medular do que a azatioprina.[130]

Estudo randomizado multicêntrico, comparando o micofenolato com a azatioprina demonstrou que, entre os pacientes tratados, o uso do micofenolato de mofetila resultou em menores taxas de óbito e rejeição tratada. Entretanto, quando analisados à luz do conceito de intenção de tratar, os mesmos efeitos foram neutralizados. Estudos recentes também demonstraram possível efeito protetor do micofenolato no que diz respeito à DVE e neoplasias. A azatioprina está relacionada a menores taxas de infecção por CMV, herpes simples e zoster, e à menor incidência de sintomas gastrintestinais.[131,132]

Atualmente o micofenolato sódico é o antiproliferativo de escolha, entretanto, em pacientes chagásicos, Bacal et al.[133] demonstraram menor taxa de reativação da doença de Chagas e óbito em pacientes utilizando protocolo com azatioprina vs. micofenolato.

4.1.2.4. Inibidores do Sinal de Proliferação: Sirolimus e Everolimus

A mais recente classe de agentes imunossupressores é a dos inibidores da proliferação do sinal ou inibidores da mTOR (sigla do inglês *Mammalian Target of Rapamycin*). Os dois fármacos representativos da classe, sirolimus e everolimus, têm mecanismos de ação semelhantes. Estruturalmente, ambos são similares ao tacrolimus, porém exercem seus efeitos imunossupressores independentemente da via inibidora de calcineurina. Os fármacos formam um complexo intracelular com a enzima FKBP12, inibindo a atividade da proteína mTOR. Esta, por sua vez, está envolvida na transdução do sinal da IL-2 e, quando inibida, impede, consequentemente, a proliferação de linfócitos T e B.[134]

A) Sirolimus

O sirolimus ou rapamune é um antibiótico macrolídeo derivado do fungo *Streptomyces hygroscopicus*. Não apresenta efeito nefrotóxico inerente, porém pode aumentar os efeitos nefrotóxicos dos inibidores da calcineurina, quando utilizados

em associação. Por isto, na terapia combinada, a dose do inibidor de calcineurina deve ser reduzida em 25% em relação à dose padrão. Os efeitos colaterais mais comuns são dislipidemia, ulceração oral, edema de membros inferiores, supressão medular, trombocitopenia e anemia. Raros casos de toxicidade pulmonar estão relatados.

Quando comparado à azatioprina, em pacientes sob regime associado de ciclosporina e corticoide, o sirolimus apresentou menores taxas de rejeição celular aguda e impacto protetor na evolução da DVE. A sobrevida em 12 meses foi comparável entre os dois grupos. Sua utilização precoce está relacionada a complicações da cicatrização da ferida operatória e ao aumento na incidência de infecções bacterianas. Recomenda-se que o uso seja evitado pelo menos nos primeiros 30 dias de pós-operatório.[135,136]

B) Everolimus

O everolimus é um análogo do sirolimus com meia-vida mais curta (30 horas vs. 60 horas do sirolimus). Os efeitos colaterais são comparáveis aos do sirolimus, embora estudos observacionais demonstrem melhor perfil de toxicidade.

Quando comparado ao micofenolato em pacientes com dose padrão de ciclosporina, o everolimus mostrou maior eficácia na prevenção de DVE em 12 meses de seguimento.

A associação de everolimus e baixas doses de ciclosporina vs. ciclosporina em dose padrão associada à micofenolato de mofetila demonstrou aumento de mortalidade precoce por infecção quando usada em dose equivalente a 3 mg/dia. Na dose de 1,5 mg/dia, comprovou-se a não inferioridade do everolimus em relação ao micofenolato nos desfechos rejeição e óbito. Entretanto, novamente, houve efeito protetor no desenvolvimento de DVE.[137]

Quando utilizado em esquemas sem o uso de ciclosporina, visando à preservação da função renal, houve aumento da incidência de rejeições.[138]

4.1.3. Terapia de Resgate

Terapia de resgate refere-se ao uso de drogas ou estratégias imunossupressoras diferenciadas para controle de rejeição crônica ou aguda de difícil manejo com as drogas habituais. A tabela 4.8 resume os mecanismos de ação, os efeitos colaterais e as doses das principais terapias utilizadas com este propósito.[139]

4.2. Profilaxia

4.2.1. Profilaxias Contra Bactérias

A profilaxia antibacteriana deve sempre ser feita no pré-operatório do TxC, utilizando antibióticos com atividade contra a flora habitual de pele (em geral, cefalosporinas de primeira ou segunda geração). Nos pacientes hospitalizados previamente ao transplante e/ou sabidamente colonizados, a escolha do esquema antimicrobiano deve ser individualizada. Recomenda-se a coleta de amostra de hemocultura do doador, para identificação de possível infecção de corrente sanguínea[140] (Tabela 4.9).

4.2.2. Profilaxias Contra Vírus

4.2.2.1. Citomegalovírus

CMV é o agente oportunista mais frequentemente relacionado à infecção no pós-transplante. A doença por CMV está relacionada à maior incidência de DVE e rejeição aguda,

Tabela 4.8 – Principais terapias de resgate

Terapia	Mecanismo de ação	Efeitos colaterais	Dose
Corticoide (pulso)	Potente ação imunossupressora e anti-inflamatória, atuando em número, distribuição e função de todos os tipos de leucócitos e células endoteliais	Hiperglicemia, hipertensão, dislipidemia e leucocítose	VO: 1 mg/kg, 5-7 dias IV: 500-1.000 mg, 3 dias
Timoglobulina	Anticorpos policlonais com ação antilinfócitos T circulantes	Febre, mialgia, cefaleia, dispneia, hipertensão, taquicardia, leucopenia, trombocitopenia, sintomas gastrointestinais, infecção, aumento de incidência de PTLD e linfoma	0,75-1,5mg/kg, 5-7 dias
Plasmaférese	Remoção de anticorpos circulantes	Hipotensão, sangramento, reação alérgica	1-7 sessões
Imonoglobulina	Bloqueio de receptores Fc, inibição do sistema de complemento, neutralização de anticorpos e citocinas, inativação de receptores de linfócitos B	Febre, calafrios, cefaleia, mialgia, hipervolemia	1-2 g/kg dividido em 2-5 doses
Rituximabe	Anticorpo monoclonal contra receptor CD20 de linfócitos B	Febre, calafrios, rash, mialgia, cefaleia, náusea	375mg/m^2, 1-4 semanas
Ciclofosfamida	Agente antineoplásico alquilante, inibe proliferação de linfócitos B	Mielossupressão, cistite hemorrágica, sintomas gastrintestinais, peneumonite e hepatotoxicidade	0,5-1,5mg/kg/dia, variável
Metotrexato	Inibidor competitivo de diidrofolato redutase Diminuição da proliferação linfocitária e redução da produção de anticorpos	Mielossupressão, sintomas gastrintestinais e hepatotoxicidade	5-15 mg/semana, 6-12 semanas, seguindo de ácido folínico 15 mg/dias

VO: via oral; IV: via intravenosa; PTLD: post transplant limphoproliferative disease. Fonte: Adaptado de Constanzo et al.[140]

Tabela 4.9 – Recomendaçòes para profilaxia contra bactérias

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Uso de antibióticos (cefalosporinas de primeira ou segunda geração) imediatamente antes do procedimento, até no máximo 24 horas	C
	Individualizar a profilaxia antibacteriana para pacientes infectados ou colonizados por agentes intra-hospitalares isolados e para aqueles cujo doador tenha infecção com repercussão sistêmica e com agente isolado	
IIa	Uso de antibióticos (cefalosporinas de primeira ou segunda geração) imediatamente antes do procedimento, até no máximo 48 horas	C
	Individualizar a profilaxia antibacteriana para pacientes colonizados por agentes intra-hospitalares e para aqueles cujo doador tenha infecção com repercussão sistêmica e sem agente isolado	

além do aumento de risco de infecções bacterianas, fúngicas ou virais, e do desenvolvimento de diabetes no pós-transplante.[141]

Até o momento, não há dados na literatura que demonstrem superioridade da profilaxia universal (administração de terapia antiviral para todos os pacientes) em relação à terapia preemptiva (monitorização laboratorial regular para detecção precoce de replicação viral e, quando atingido um corte preestabelecido, tratamento antiviral para prevenir doença clínica). A tabela 4.10 apresenta uma comparação entre as duas estratégias.

A profilaxia primária é sempre indicada nos receptores soronegativos de doadores soropositivos ou sorologia desconhecida por 3 a 6 meses, podendo ser seguida por terapia preemptiva, pelo aumento do risco de infecção tardia. As drogas recomendadas para profilaxia são valganciclovir oral (900 mg/dia) ou ganciclovir endovenoso (5 mg/kg/dose três vezes na semana).

Na estratégia de terapia preemptiva, os dois métodos disponíveis para detecção de replicação viral são antigenemia para CMV (detecção do antígeno pp65 do vírus) ou Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) quantitativo para CMV (detecção do DNA do vírus).

A antigenemia para CMV é um teste semiquantitativo útil para diagnóstico de doença por CVM, guiar o tratamento preemptivo e monitorizar a resposta ao tratamento. No entanto, tem problemas, como baixa estabilidade do antígeno (amostra deve ser processada em até 6 a 8 horas), falta de padronização, não dever ser utilizado em pacientes com neutropenia inferior a 1.000/mm^3, e subjetividade na interpretação dos resultados.[141]

A quantificação do DNA do CMV (PCR) é o método de escolha para diagnóstico, guiar o tratamento preemptivo e monitorar a resposta ao tratamento. A carga viral pode ser determinada no plasma ou sangue com boa correlação. A DNAemia é sujeita à variabilidade biológica, e uma gama de fatores contribuem para uma diferença interlaboratorial nos resultados da carga viral, fazendo com que seja necessária uma padronização internacional do método.

As recomendações para profilaxia e monitorização de replicação viral pelo CMV encontram-se nas tabelas 4.11 e 4.12.

4.2.2.2. Herpes Vírus

Deve ser considerado o uso de aciclovir ou valaciclovir para profilaxia de herpes simples, por pelo menos 30 dias,

Tabela 4.10 – Terapia preemptiva e profilaxia universal para citomegalovírus (CMV) em transplante de órgãos sólidos

Parâmetros	Terapia preemptiva	Profilaxia universal
Custos	Alto custo laboratorial	Alto custo de medicamentos
Facilidade de seguimento	Difícil de organizar seguimento de resultados laboratoriais e das ações a serem adotadas a cada tempo	Mais fácil organizar, mas é necessário monitorar toxicidade dos medicamentos
Toxicidade dos medicamentos	Baixa	Mais alta
Proteção contra infecção por herpes simplex	Não	Sim
Proteção contra efeitos indiretos da infecção por CMV	Menor	Sim
Desenvolvimento de imunidade específica para CMV	Sim	Não
Incidência de infecção tardia pelo CMV	Baixa	Alta em D+/R-
Resistência antiviral	+	+
Escape de infecções	Pode ocorrer devido à rápida multiplicação do vírus	Não (infecções podem ocorrer em pacientes com doses insuficientes de medicamento antiviral)

nos pacientes que não irão receber profilaxia para CMV. Seu uso também deve ser considerado em pacientes que apresentam recorrência frequente de reativação clínica ou que forem submetidos a grau mais intenso de imunossupressão (sobretudo com uso de ATS) (Tabela 4.13).[142]

4.2.3. Profilaxias Contra Fungos e Protozoários

4.2.3.1. Toxoplasmose

A toxoplasmose no paciente transplantado é uma infecção potencialmente grave e com alta letalidade. Pode se manifestar com miocardite, encefalite, pneumonite ou ainda com envolvimento de múltiplos órgãos. Ocorre principalmente nos 3 primeiros meses após o transplante, sendo mais comumente transmitida pelo enxerto neste período. Está indicada a profilaxia nos receptores soronegativos de doadores soropositivos. A profilaxia com sulfametoxazol-trimetropim (160 a 800 mg) diário ou por três vezes na semana mostrou-se eficaz e é a mais comumente utilizada. A profilaxia com pirimetamina isoladamente (25 mg/dia) é também uma opção eficaz. Recomenda-se realizar sorologia mensalmente até o final da profilaxia (6 meses). Em receptores soronegativos, medidas higiênicas devem ser tomadas para evitar a infecção por meio de carnes malcozidas ou vegetais crus (Tabela 4.14).[143,144]

4.2.3.2 Pneumocistose

Pneumocystis jirovecii (anteriormente denominado *Pneumocystis carinii*) é um microrganismo presente universalmente no ambiente, sendo uma causa bem conhecida de infecção pulmonar no paciente imunossuprimido. O risco maior de infecção ocorre nos primeiros 6 meses após o transplante, sendo este o período no qual recomenda-se o

Tabela 4.11 – Recomendações para monitoração de citomegalovírus (CMV) após o transplante cardíaco

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de evidência
I	PCR para CMV é o método de escolha para diagnóstico, guiar tratamento preemptivo e monitorar resposta terapêutica	C
	Antigenemia para CMV como alternativa nos centros sem possibilidade de realizar PCR para CMV	C

PCR: reação em cadeia de polimerase.

Tabela 4.12 – Recomendações de profilaxia/tratamento preemptivo para citomegalovírus (CMV)

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Realizar profilaxia primária para CMV em receptores soronegativos de doadores soropositivos por 3 a 6 meses, com valganciclovir oral ou ganciclovir endovenoso	B
	Estratégia de terapia preemptiva ou profilaxia nos receptores soropositivos	
IIa	Após o período de profilaxia, manter estratégia de terapia preemptiva por 3 meses, pelo risco de infecção tardia	C
	Após tratamento de rejeição, estratégia de terapia preemptiva ou profilaxia por pelo menos 30 dias	

Tratamento preemptivo: início de terapia específica contra o CMV mediante resultado alterado na monitoração do CMV, por meio de antigenemia ou reação em cadeia de polimerase para CMV (vide tabela 4.32).

Tabela 4.13 – Recomendações de profilaxias contra herpes

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Uso de aciclovir o valaciclovir para profilaxia de herpes por 30 a 90 dias, após terapia de indução ou pulsoterapia	B

Tabela 4.14 – Recomendações para profilaxia contra toxosplamose

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Profilaxia nos receptores soronegativos de doadores soropositivos com sulfametoxazol-trimetropim	B
IIa	Profilaxia nos receptores soronegativos de doadores soropositivos com pirimetamina	C

uso de profilaxia. Alguns fatores podem aumentar o risco de infecção em outros períodos, devendo ser considerado o uso de profilaxia, com destaque para aumento de imunossupressão para tratamento de rejeição, infecção recorrente por CMV e neutropenia prolongada. Sulfametoxazol-trimetropim (160 a 800 mg) três vezes por semana é a droga de escolha para profilaxia (Tabela 4.15).[145]

4.2.3. Profilaxia Contra Estrongiloidíase

Estrongiloidíase pode ser uma doença devastadora no paciente transplantado, com mortalidade de até 50% na síndrome de hiperinfecção e 70% na infecção disseminada. Avaliação pré-transplante com pesquisa nas fezes deve ser realizada para avaliar necessidade de tratamento. Quando não disponível, o tratamento empírico com ivermectina 200 mcg/kg/dia por 2 dias deve ser considerado.[146]

4.2.4. Imunização

Pacientes transplantados são de maior risco para complicações por infecções que podem ser prevenidas por vacina. Candidatos a transplante e seus cuidadores devem ser vacinados sempre que possível antes do transplante. Após o transplante, vacinas com agente inativado são seguras, enquanto as com agente vivo atenuado, em geral, não devem ser utilizadas. A maior parte dos centros reinicia vacinação 3 a 6 meses após o transplante, com a imunossupressão de base já reduzida. A tabela 4.16 resume as indicações de vacina para receptores adultos.[147,148]

4.3. Seguimento

No seguimento após TxC, além da vigilância infecciosa e das profilaxias, é preciso monitorar a ocorrência de rejeição celular e humoral, mais frequente no primeiro ano, e buscar ativamente complicações tardias, como DVE. A tabela 4.17 sugere uma rotina para acompanhamento do paciente no período pós-transplante, devendo-se sempre levar em consideração as particularidades de cada serviço.

4.3.1. Monitorização de Rejeição

A Biópsia Endomiocárdica (BEM) é o exame padrão-ouro para o diagnóstico de rejeição celular e humoral após o transplante de coração (Tabela 4.18). A BEM pode ser realizada por punção de veia jugular ou femoral. Por ser um método invasivo, não é isenta de complicações, as quais incluem perfuração, tamponamento cardíaco, arritmias, pneumotórax, dano à valva tricúspide, dentre outros. Os riscos da BEM estão relacionados ao operador, estado clínico do paciente, tipo de biótomo e local de acesso. Deve ser realizada retirando-se cinco a sete fragmentos do septo interventricular direito, pois alguns fragmentos podem não conter tecido miocárdico.

Um estudo retrospectivo, que englobou 24.137 pacientes transplantados de coração no período de 1993 a 2002,

Tabela 4.15 – Recomendações para profilaxia contra pneumocistose

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Profilaxia com sulfametoxazol-trimetropim para todos os pacientes por 6 meses	B
IIa	Profilaxia com sulfametoxazol-trimetropim após aumento de imunossupressão para tratamento de rejeição, infecção recorrente por citomegalovírus ou neutropenia prolongada por 3 a 6 meses	C

Tabela 4.16 – Vacinas recomendadas antes e após o transplante cardíaco

Vacina	I/VA	Recomendado antes do transplante	Recomendado depois do transplante
Influenza	I	Sim	Sim
Hepatite B	I	Sim	Sim
Hepatite A	I	Sim	Sim
Tétano	I	Sim	Sim
Pertussis	I	Sim	Sim
Polio (inativado)	I	Sim	Sim
Streptococcus pneumoniae	I	Sim	Sim
Neisseria meningitidis	I	Sim	Sim
HPV	I	Sim	Sim
Varicela	VA	Sim	Não
Sarampo-caxumba-rubéola (MMR)	VA	Sim	Não
BCG	VA	Sim	Não

I: inativado; VA: vivo atenuado. Fonte: Adaptado de Danzinger-Isakov L ,et al.[147]

Tabela 4.17 – Rotina de consultas e exames no seguimento ambulatorial do paciente transplantado cardíaco

Consultas no pós-transplante	Semana														
	2ª	4ª	6ª	8a	10ª	12ª	16ª	20ª	24ª	30ª	36ª	44ª	52ª	76ª	100ª
Lab padrão	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X
Mini lab		X		X		X		X							
ACMV ou PCR para CMV	X		X		X		X	X	X						
ECOTT		X		X		X	X							X	
ECOTT com dobuta															X
BEM	X	X		X		X			X		X†		X		
CATE E													X		
Gálio-67											X†				X
PRA						X			X				X		

** Após 1 ano, sugerem-se consultas semestrais, revezando-se o ECO com ECO com estresse farmacológico com dobutamina, e gálio anual. † BEM da 36ª semana pode ser substituída por cintilografia com gálio-67, conforme julgamento clínico. Lab padrão: nível sérico dos imunossupressores, hemograma completo, TGO, TGP, GGT, fosfatase alcalina, CPK, colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos, ácido úrico, glicemia jejum, hemoglobina glicada, TSH, T4 livre, proteína C-reativa, sódio, potássio, magnésio, ureia, creatinina, urina tipo 1; Mini lab: nível sérico dos imunossupressores, hemograma completo, ureia, creatinina, sódio, potássio, magnésio; ACMV: antigemia para citomegalovírus; PCR para CMV: pesquisa em cadeia de polimerase para citomegalovírus; ECOTT: ecocardiograma transtorácico; BEM: biópsia endomiocardíca; CATE E: cineangiocoronáriografia; PRA: painel de reatividade contra linfócitos; gálio-67: cintilografia miocárdica com gálio.*

Tabela 4.18 – Recomendações para biópsia endomiocárdica (BEM) no seguimento do transplante cardíaco

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Realizar BEM na suspeita de rejeição	C
	Realizar BEM no primeiro ano pós transplante, conforme protocolos institucionais	
IIa	Realizar BEM após o primeiro ano nos pacientes de risco elevado para rejeição tardia	C

demonstrou que menor idade, história de rejeição, tempo precoce após o procedimento e etnia afro-americana são fatores de risco para rejeição tardia. Este estudo demonstrou ainda que realizar BEM de seguimento no período entre 2 e 5 anos reduzia a mortalidade no transplante, sem benefício adicional após 5 anos em pacientes assintomáticos.[149]

Mais recentemente, outro estudo comparou uma abordagem padrão, que mantinha biópsias regulares até o quinto ano, com outra conservadora, que parava as biópsias após 6 meses de transplante. Concluiu-se que, em pacientes com imunossupressão atual e na ausência de indicação clínica ou achados ecocardiográficos que sugiram rejeição clínica, existe pequena chance de uma BEM realizada após 6 meses identificar rejeição com necessidade de mudança no regime imunossupressor.[150]

Testes não invasivos têm sido avaliados no rastreio de rejeição nos pacientes com mais de 6 meses a 1 ano de transplante. Dentre estes, destacamos a cintilografia com gálio-67, a qual tem sido bastante utilizada em nosso meio. O exame permite a detecção de inflamação no miocárdio e apresenta elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de rejeição, assim como boa sensibilidade para avaliação da gravidade da rejeição. O acompanhamento seriado com este método reduz significativamente a necessidade de BEM. Sugere-se a realização do exame a cada 6 meses, após 1 ano de transplante.[151]

4.3.2. Monitorização de Doença Vascular do Enxerto

A monitorização de doença vascular de enxerto é recomendada após o TxC. Sua identificação tem impacto no prognóstico e na decisão de terapia de manutenção do paciente transplantado. Este tema será abordado em tópico específico nesta diretriz.

4.3.3. Monitorização Imunológica

4.3.3.1. Detecção de Anticorpos Anti-HLA e Não HLA no Pós-transplante

O desenvolvimento da tecnologia de SPI (*Solid-Phase Immunoassay*) para detecção de anticorpos anti-HLA

(Luminex) permite maior sensibilidade do que a técnica da CDC. Porém traz novo paradigma em relação à interpretação dos *donor specific antibody* (DSA), principalmente no seguimento pós-transplante.

Desde 1996, estudos demonstram que a persistência de anticorpos anti-HLA pré-formados no pós-transplante está associada ao maior risco de desenvolvimento de DSA e, deste modo, pior prognóstico.[152] Estudo prospectivo realizado na Alemanha envolvendo 213 pacientes transplantados cardíacos mostrou menor sobrevida livre de DVE em 10 anos em pacientes com DSA quando comparados a transplantados sem DSA (26 vs. 65%; p = 0,025). Em análise multivariada, a presença de DSA foi o único fator preditor independente de DVE.[153] Considerando que pacientes sensibilizados pré-transplante apresentam maior risco rejeição humoral aguda e crônica, a monitoração do painel imunológico após transplante se faz necessária.

No entanto, a produção de DSA após transplante pode ocorrer tanto em pacientes sensibilizados quanto não sensibilizados. Estes anticorpos são denominados de *novo* DSA (dnDSA) e estão associados ao maior risco de rejeição mediada por anticorpos;[154,155] principalmente na presença de anticorpos anti-HLA classe II ou na presença de anti-HLA I e II.[156] A força/intensidade (MFI) do anticorpo também parece influenciar no prognóstico, existindo relatos de que valores de MFI > 8.000 aumentam o risco de rejeição humoral em até 23 vezes em TxC e valores MFI < 2.000 têm baixa associação com eventos pós-transplante renal.[157] A presença de dnDSA também está associada à pior sobrevida, sendo preditor independente de perda do enxerto e óbito em pacientes transplantados cardíacos.[158]

Dentre os DSA, os anti-HLA classe II parecem ter papel mais importante na associação com rejeição humoral. Dentre eles, destaca-se o papel do anti-HLA-DQ. Em transplantados renais, está bem estabelecida sua associação com rejeição mediada por anticorpos crônica e perda do enxerto tardia.[159] No TxC, as evidências também apontam para associação entre anticorpos anti-HLA-DQ e maior incidência de rejeição humoral e DVE. Em uma série de casos de pacientes com rejeição humoral comprovada (biópsia/DSA/disfunção ventricular), todos apresentaram níveis elevados de anticorpos anti-HLA-DQ.[160]

Visando prevenir a formação de DSA, deve-se promover imunossupressão adequada, bem como reforçar a necessidade de boa aderência ao tratamento. A tabela 4.19[161-165] descreve possíveis estratégias para o uso adequado da terapia imunossupressora, visando reduzir o risco de desenvolver DSA.

Diante das evidências referidas, é de suma importância realizar a monitorização de DSA, principalmente em pacientes de alto risco (sensibilizados ou após desensibilização) no primeiro ano após transplante.[7,166] No entanto, em estudo envolvendo 950 pacientes transplantados cardíacos seguidos por 15 anos, observou-se que os efeitos deletérios dos dnDSA em pacientes sensibilizados ou não ocorreram em média 8 anos após transplante. Isto sugere que o acompanhamento com painel imunológico pode ser relevante mesmo tardiamente.[154] A tabela 4.20 propõe estratégia para monitorização do painel imunológico após TxC.

Além dos DSA, os anticorpos não HLA podem contribuir para os mecanismos da rejeição mediada por anticorpos. Os mais comuns são os anticorpos contra células endoteliais, autoantígenos (antivimentina e antimiosina), aloantígenos polimórficos, como MICA e MICB, e anticorpos antirreceptor AT1.[167-170] Pequenos estudos sugerem possível associação com rejeição humoral aguda, DVE e pior sobrevida. Deve-se suspeitar da presença de anticorpos não HLA em pacientes com evidência clínica/anatomopatológica de rejeição mediada por anticorpos, porém sem evidência de DSA.[171] Não há evidência científica para a monitorização de anticorpos não HLA como rotina após TxC.

4.3.3.2. Manejo de Pacientes Transplantados na Presença de Anticorpos

Apesar do avanço nas técnicas de detecção de DSA ter aumentado a possibilidade de transplante para pacientes sensibilizados, a detecção destes anticorpos no pós-transplante precisa ser analisada de forma ponderada, para auxiliar no manejo do paciente. A presença de DSA isolada não define o diagnóstico de rejeição mediada por anticorpos, porém, quando associada à deposição de complemento (presença de C4d ou C3d na biópsia) ou à disfunção do enxerto, sua presença suporta a ativação aloimune.[171]

Tabela 4.19 – Estratégias para prevenir a formação de *de novo* anticorpo doador-específico (dnDSA)

Terapia de indução
Timoglobulina pode reduzir a produção de dnDSA em pacientes sensibilizados
Rituximabe pode prevenir a produção de dnDSA em pacientes sensibilizados
Ainda não há dados suficientes para o uso e bortezomibe em paciente sensibilizados
Terapia de manutenção
Tacrolimus, micofenolato de sódio e corticoide usados como terapia de manutenção em pacientes de alto risco
A suspensão precoce de inibidores da calcineurina e/ou conversão para inibidores de sinal aumenta o risco de produção de dnDSA e deve ser evitada em pacientes de alto risco
A suspensão do corticoide não aumenta o risco de formação de dnDSA desde que imunossupressão adequada seja mantida

Tabela 4.20 – Recomendação para monitorização do painel imunológico

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Painel imunológico no pós-transplante diante da suspeita de rejeição mediada por anticorpos (pesquisa de DSA)	C
IIa	Painel imunológico seriado com 1 - 3 - 6 - 12 meses após transplante	C
	Painel imunológico anual a partir do primeiro ano após transplante para pacientes sensibilizados ou não sensibilizados	
	Painel imunológico mais frequentemente no primeiro ano em pacientes sensibilizados de acordo com o julgamento clínico	

DSA: donor specific antibody.

Até o presente momento, não há evidência suficiente na literatura para definir quando tratar DSA. Sabe-se que a presença de dnDSA, assim como de DSA pré-formados pode ser deletéria. No entanto, há consenso de que nem todo DSA precisa ser tratado. A decisão terapêutica para pacientes com DSA pré-formados ou *de novo* deve levar em consideração dados anatomopatológicos, deposição de complemento e função ventricular.[172] A tabela 4.21 sugere algumas recomendações para o tratamento de pacientes com DSA no pós-transplante. O tratamento específico está descrito na seção C do subitem 4.4.1.1.

4.4. Complicações Pós-transplante

4.4.1. Complicações Precoces

4.4.1.1. Rejeição

A) Rejeição Hiperaguda

A rejeição humoral é considerada hiperaguda quando ocorre nos primeiros 7 dias pós-transplante pela presença de anticorpos preexistentes contra o doador. A rejeição humoral precoce ocorre principalmente no primeiro mês pela presença de anticorpos preexistentes ou desenvolvimento de anticorpos *de novo*. A rejeição humoral tardia pode ocorrer meses e até anos após o transplante.

RHA é uma rara e temida complicação, que ocorre em geral nas primeiras 24 horas após transplante, com taxa de mortalidade de aproximadamente 70%. Desde o uso da compatibilidade ABO e do PRA, e especialmente do *cross-match* virtual prospectivo, a RHA reduziu muito sua ocorrência, porém ainda há raros casos em que ela se apresenta. Trata-se de forma secundária de disfunção de enxerto, mediada por anticorpos pré-formados antidoador e ocorre tão rapidamente que o tecido nunca se torna vascularizado. É caracterizada pela deposição de complemento, influxo de neutrófilos e liberação de partículas lipídicas da membrana das células endoteliais e plaquetas, que levam à coagulação com trombose intraenxerto e à hemorragia difusa da vasculatura do enxerto.[173,174]

A RHA tem como diagnóstico diferencial a DPE e pode apresentar-se pela incapacidade de desmame do *bypass* da CEC ou uma disfunção precoce do enxerto, com baixa fração de ejeção, hipotensão com necessidade de progressivo e importante suporte inotrópico, e altas pressões de enchimento – dados estes observados por ecocardiografia, cateter cardíaco direito e exames laboratoriais (saturação central ou mista, lactato). Nem sempre é possível, diante da instabilidade hemodinâmica, a BEM para diagnóstico específico.[94]

No caso de falência do enxerto associada à RHA, o uso de Dispositivo de Assistência Ventricular (DAV), com e sem ECMO, e de balão intra-aórtico é essencial para o suporte hemodinâmico, enquanto busca-se diagnóstico diferencial e implementam-se estratégias para eliminação/controle dos anticorpos circulantes implicados. Entre elas, estão plasmaférese associada, na maioria das vezes, ao uso de imunoglobulina intravenosa, em média por 3 a 5 dias, visando à retirada e à inativação de anticorpos circulantes, seguidos de anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe) por 1 a 4 semanas, visando agir sobre linfócitos B e, assim, dificultar a produção de novos anticorpos.[175,176]

Tabela 4.21 – Orientação para o manejo clínico de pacientes com donor *specific antibody* (DSA) positivo

DSA	Disfunção do enxerto	Histologia C4d+/C3d+	Tratamento*
+	-	-	Otimizar terapia de manutenção + monitorar função VE
+	-	+	Otimizar terapia de manutenção + considerar tratamento específico + monitorar função VE
+	+	-	Tratamento específico recomendado
+	+	+	Tratamento específico fortemente recomendado

**Vide tabela 4.25 tratamento específico. VE: ventrículo esquerdo.*

B) Rejeição Aguda Celular

Este é um fenômeno caracterizado por uma resposta inflamatória predominantemente célula T mediada, com infiltração de linfócitos e macrófagos, e que pode levar à necrose de miócitos. A Rejeição Aguda Celular (RAC) pode ocorrer em qualquer momento após o transplante, porém o risco inicial de rejeição aumenta nos primeiros 1 a 3 meses após o transplante e, em seguida, diminui, culminando em um baixo risco constante após 1 ano. Quase 40% dos pacientes com TxC adulto têm um ou mais episódios agudos de rejeição em algum grau dentro do primeiro mês, e mais de 60% experimentam uma ou mais rejeições (ISHLT grau 1R) dentro de 6 meses.[177]

B.1) Diagnóstico

Como o coração transplantado é denervado, os sintomas resultantes da RAC podem inicialmente ser insidiosos e pouco expressivos. Uma abordagem não invasiva, simples, com boa confiabilidade e que permita a detecção precoce do início da rejeição antes de ocorrer necrose miocárdica significativa tem sido buscada.

A ecocardiografia é uma ferramenta vital para a avaliação da função do enxerto, porém só tardiamente, no decurso da rejeição, é que a disfunção sistólica é detectada. Outros parâmetros, como a função diastólica e o Doppler tecidual, foram estudados na detecção de rejeição precoce com baixa especificidade, porém com valor preditivo negativo alto.[178]

Outros métodos, como Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) e avaliação de anormalidades da condução elétrica, também vêm sendo estudados, mas ainda aguardam mais estudos para validação.[179]

Diversos biomarcadores foram avaliados na RAC, como troponina e BNP. A troponina, resultado da libertação de proteínas ultraestruturais pela necrose, geralmente só é detectada em episódios de rejeição severa, e seus baixos níveis são um achado inespecífico. O BNP sugere ser um marcador útil, apesar de possuir variabilidade significativa associada ao tempo de pós-operatório, o que limita sua interpretação. Por outro lado, as alterações temporais individualizadas nos níveis de BNP parecem ter bom resultado na predição de RAC.[180]

Até o momento, apenas um teste não invasivo para a detecção de RAC atingiu o uso clínico rotineiro e foi aprovado pela FDA. Trata-se da pesquisa de marcadores genéticos que determinam o perfil de expressão genética, representativo do processo de rejeição celular aguda. Ele tem alto valor preditivo negativo, com possível associação prognóstica para RAC para pacientes com baixos níveis e ditos de baixo risco, apresentando, neste caso, inclusive, estudo de não inferioridade com a biópsia.[181]

O principal método diagnóstico permanece a BEM, a qual, associada ao status clínico, tem guiado a abordagem. No entanto, importante lembrar que as alterações inflamatórias podem ser esporádicas por meio do miocárdio, ou afetar predominantemente o subendocárdio. Nestes casos, a BEM, que, por necessidade, é limitada à amostragem de uma área especifica do endocárdio, pode perder acuidade.

B.2) Classificação

Histopatologicamente, a RAC é definida com infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário, com evidência associada de injúria miocárdica, e é classificada em apenas três graus (Tabela 4.22).[182]

B.3) Tratamento

Na RAC, a terapêutica é baseada nos achados histológicos da BEM, status clínico e ecocardiograma, conforme segue (Tabela 4.23):

- **Biópsia 0R** (paciente estável clinicamente com função sistólica normal ao ecocardiograma): mantém-se o esquema atual de imunossupressão.
- **Biópsia 1R** (paciente estável e função sistólica normal): em geral, ocorre resolução espontânea, porém recomendam-se reavaliar doses dos imunossupressores e seu nível sérico.
- **Biópsia 2R:**

· Sem disfunção de enxerto: quando a mesma se apresentar sem associação com disfunção do enxerto, indica-se uso de prednisona 100 mg ou 1,0 mg/kg/dia por via oral, por 5 a 7 dias e, após 1 a 2 semanas, repetir biópsia. Se a mesma ocorrer em paciente recentemente transplantado, indica-se pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia por 3 dias, seguida da dose oral de 1 mg/kg/dia, até a nova biópsia em 7 dias.

· Com disfunção do enxerto: neste caso indica-se a associação de pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia por 3 dias, associada à terapia citolítica com uso de imunoglobulina antitimócito ou ATS, 1,5 mg/kg/dia, uma vez ao dia, por 5 a 7 dias (com interrupção baseada na contagem

Tabela 4.22 – Classificação de rejeição celular em enxerto cardíaco

Classificação (2005)	Achados histopatológicos
Grau 0R	Ausência de infiltrado inflamatório
Grau 1R	Infiltrado inflamatório linfo-histiocitário ou intersticial geralmente discreto, sem dano celular ou com foco único de agressão dos cardiomiócitos
Grau 2R	Infiltrado inflamatório linfo-histiocitário multifocal com dois ou mais focos de agressão dos cardiomiócitos
Grau 3R	Infiltrado inflamatório linfo-histiocitário difuso, geralmente com presença de polimorfonucleares associado a múltiplos focos de agressão dos cardiomiócitos

Fonte: Adaptado de Stewart et al.[182]

Tabela 4.23 – Tratamento de rejeição aguda celular

Biópisa	Achados histopatológicos	
	Ausente	Presente
1R	Sem tratamento adicional, rever esquema imunossupressor	Pesquisar rejeição humoral e doença vascular do enxerto
2R	PO recente: Metilpredinisolona 1 grama/dia, EV, por 3 a 5 dias PO tardio: Prednisona 1mg/kg/dia VO por 5 a 7 dias	Metilpredinisolona 1 grama/dia, EV, por 3 a 5 dias + ATS 1,5mg/kg/dia EV por 5 a 7 dias*
3R	Metilpredinisolona 10 a 15 mg/kg EV por 3 a 5 dias + ATS 1,5 mg/kg/dia por 5 a 7 dias (se rejeição persistente)	Metilpredinisolona 10 a 15 mg/kg EV por 3 a 5 dias + ATS 1,5mg/kg/dia EV por 5 a 7 dias*

** Pesquisar rejeição humoral. PO: pós-operatório; EV: via endovenosa; VO: via oral; ATS: timoglobulina.*

de linfócitos e ou células T: parar infusão quando contagem de CD3 < 30 cel/mm^3, linfócitos < 100 cel/mm^3, CD4 e CD8 < 50 cel/mm^3).

- **Biópsia 3R:**

· Sem disfunção de enxerto: neste caso, indica-se pulsoterapia com metilprednisolona 1g/dia, por 3 dias e ajuste da dose de imunossupressores. Timoglobulina pode ser considerado em associação ao pulso com corticoide. Nova biópsia é realizada em 2 semanas.

· Com disfunção do enxerto: neste caso, indica-se a associação de pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia, por 3 dias, com terapia citolítica, com uso de imunoglobulina antitimócito ou ATS, 1,5 mg/kg/dia, uma vez ao dia, por 5 a 7 dias (com interrupção baseada na contagem de linfócitos e ou células T: parar infusão quando contagem de CD3 < 30 cel/mm^3, linfócitos < 100 cel/mm^3, CD4 e CD8 < 50 cel/mm^3).

* Pesquisar rejeição humoral. PO: pós-operatório; EV: via endovenosa; VO: via oral; ATS: timoglobulina.

Nos casos de instabilidade hemodinâmica, o uso de dispositivos de suporte circulatório ou ventricular deve ser considerado.

Em casos de rejeição recorrente e refratária ao manejo terapêutico habitual, sugerem-se a conversão de ciclosporina para tacrolimus e uso de micofenolato como alternativas à azatioprina. Há relatos em literatura de experiências com conversão de um dos agentes para drogas inibidoras mTOR bem como seu acréscimo ao regime padrão como quarta droga (Figura 4.1).

Alguns centros ainda relatam uso, em associação, de metotrexato na dose de 5 a 15 mg/semana em cursos curtos de 3 até um máximo de 12 semanas, observando-se mielossupressão, bem como nefro/hepatotoxicidade. Outra droga citada é ciclofosfamida, em doses entre 0,5 a 1,5 mg/kg/dia, a serem avaliadas considerando tolerância e resposta do paciente.[183]

Para casos refratários, podemos ainda considerar o uso de fotoférese, que consiste em técnica de aférese na qual o plasma rico em leucócitos é tratado com agente fotossensibilizante exposto a radiação ultravioleta A. Esta técnica também foi avaliada na prevenção de rejeição com bons resultados e menor risco de infecção.[184]

C) Rejeição Aguda Humoral ou Mediada por Anticorpos

A rejeição aguda humoral ou mediada por anticorpos ocorre pela presença de pré-sensibilização a antígenos anti-HLA ou não HLA do doador ou pela produção de anticorpos de novo específicos contra o endotélio vascular do doador, que levam à fixação e à ativação da cascata do complemento e à consequente resposta imune. Esta resposta inclui a produção de citocinas, infiltração de macrófagos, o aumento da permeabilidade vascular e a trombose microvascular, podendo culminar na disfunção do enxerto, no desenvolvimento de DVE e na redução da sobrevida.[171]

Por se tratar de uma entidade com padronização recente, ainda com muitas dúvidas sobre a melhor estratégia para o diagnóstico, sua real incidência é desconhecida, variando de 3 a 85%.[171] Estudo baseado na última classificação demonstrou presença de rejeição humoral em 34% das biópsias;186 dados nacionais não são disponíveis.

Do ponto de vista histológico, a rejeição humoral caracteriza-se pela presença de lesão dos capilares miocárdicos com edema das células endoteliais e acúmulo de macrófagos ativados no interior. Edema intersticial e hemorragia podem estar presentes, bem como neutrófilos na parede e ao redor dos capilares. Trombos intravasculares e necrose de miócitos, na ausência de infiltrado celular, também podem ser vistos, em especial nos casos mais graves.[172]

Atualmente, a fração do complemento C4d no capilar é o principal marcador para o diagnóstico imunopatológico da rejeição humoral, apesar de limitações.[171] Esta proteína liga-se de forma covalente ao endotélio no local da ativação do complemento e persiste de forma mais duradoura que o C1q e C3. A presença da fração C3d do complemento também é usada para o diagnóstico de rejeição humoral, no entanto sua clivagem ocorre mais tardiamente, indicando progressão da ativação do complemento.[171] A combinação de C4d e C3d por imunofluorescência parece predizer disfunção ventricular e mortalidade melhor que C4d isoladamente.[185] O antígeno CD68, marcador de macrófago, acumulado nos vasos, também auxilia no diagnóstico de rejeição humoral.[172] As técnicas de imunofluorescência (C4d e C3d) e imuno-histoquímica (C4d e CD68) podem ser utilizadas e parecem apresentar boa correlação, apesar de maior número de estudos

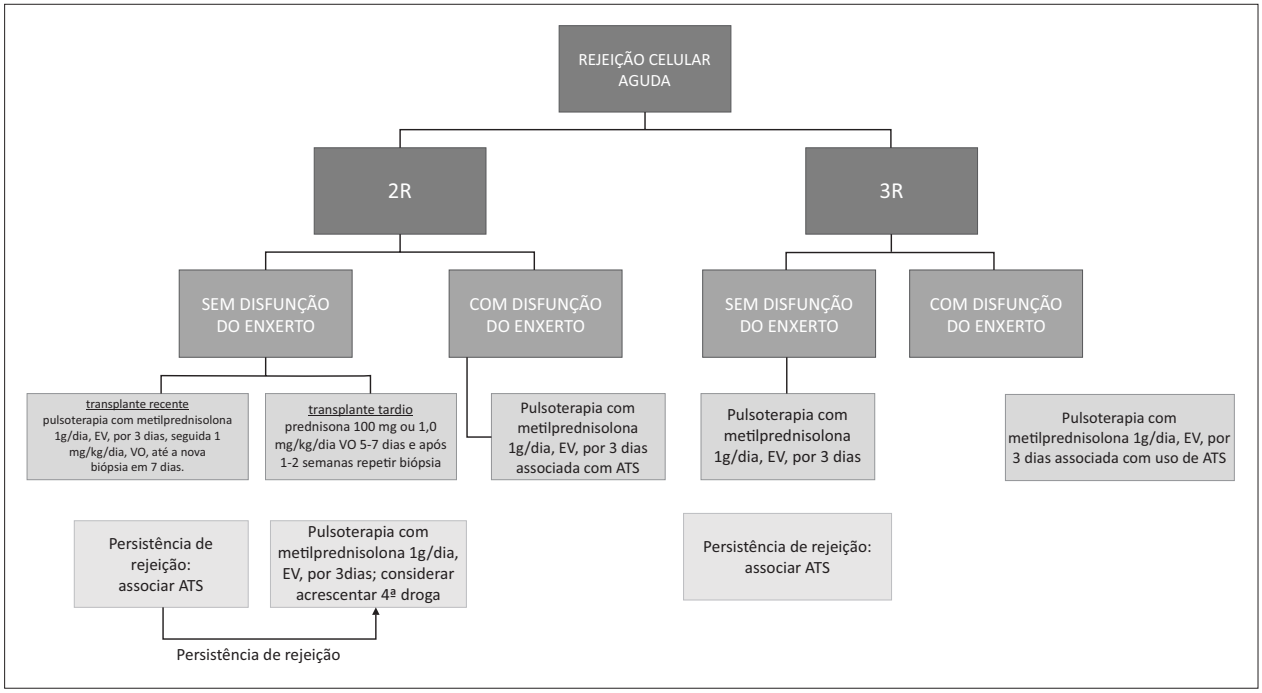


Figura 4.1 – *Fluxograma de tratamento da rejeição celular aguda. EV: via endovenosa; VO via oral; ATS: timoglobulina.*

com imunofluorescência.[171] Devem ser consideradas positivas para rejeição humoral as alterações difusas ou multifocais, de intensidade fraca ou forte, quer seja por imunofluorescência ou imuno-histoquímica.[172]

Com base neste racional, a nomenclatura mais recente para o diagnóstico de rejeição humoral, segundo a ISHLT,[172,186] leva em consideração os achados anatomopatológicos, incluindo informações histológicas e imunopatológicas, sendo dividida em quatro graus de rejeição humoral ou mediada por anticorpos (pAMR, do inglês *Pathologic Antibody Mediated Rejection*) (Tabelas 4.24 e 4.25):

• **pAMR 0:** negativa para rejeição humoral (estudos histológico e imunopatológicos negativos).

• **pAMR 1 (H+):** rejeição humoral apenas histológica (ausência de achados imunopatológicos e presença de achados histológicos).

• **pAMR 1 (I+):** rejeição humoral apenas pela imunopatologia (ausência de achados histológicos e presença de achados pela imunopatologia – C4d / C3d e/ou CD68 positivos).

• **pAMR 2:** definida pela presença de achados histológicos e imunopatológicos para rejeição humoral.

• **pAMR 3:** rejeição humoral grave caracterizada pela presença de hemorragia, fragmentação capilar, inflamação polimórfica, edema intersticial e marcadores de imunopatologia.

Apesar das limitações técnicas e dúvidas ainda pertinentes em relação à melhor estratégia para o diagnóstico de rejeição humoral, estudo recente utilizando esta classificação demonstrou que a melhor curva de sobrevida é da população com padrão pAMR 0, sendo pior, e muito semelhante entre si, quando classificada em pAMR 1 I+, H+ e pAMR 2, e muito grave quando pAMR3, validando a utilização desta classificação.[187]

Recomenda-se que a pesquisa imunopatológica de rejeição humoral deva ser realizada a partir da segunda semana e posteriormente, incluindo as biópsias de 1, 3, 6 e 12 meses, ou quando houver suspeita (por exemplo: disfunção ventricular).[171] Na presença de positividade em algum momento, a pesquisa imunopatológica deve ser sempre realizada nas biópsias subsequentes, até sua negativação.[186]

Como a presença de anticorpos é a base para a ativação da resposta imune e lesão do enxerto, sua documentação é fundamental para complementar o diagnóstico de rejeição humoral, além de auxiliar na orientação do tratamento.[171] O sistema HLA é o mais comumente envolvido, sendo recomendada a pesquisa de anticorpos anti-HLA específicos contra o doador, paralelamente à realização da pesquisa imunopatológica nas biópsias de 1, 3, 6 e 12 meses, ou quando houver suspeita,[186] conforme tabela 4.21. Outros sistemas envolvidos devem ser considerados quando da presença de rejeição humoral do ponto de vista clinico e anatomopatológico, na ausência de anticorpos anti-HLA, incluindo anticorpos contra as células endoteliais,[188] MICA e MICB,[169] vimentina,[189] angiotensina.[190]

Do ponto de vista clínico, o espectro do diagnóstico de rejeição humoral envolve alterações anatomopatológicas e/ou da presença de anticorpos específicos contra o doador, que não acarretam sintomas (com função cardíaca preservada), até

Tabela 4.24 – Critérios para diagnóstico anatamopatológico de rejeição mediada por anticorpos

Critérios histológicos	Descrição
Células mononucleares intravasculares ativadas e edema endotelial	Acúmulo intravascular de macrófagos em capilares que distendem e preenchem a luz dos vasos
Rejeição humoral grave	Hemorragia, edema intersticial, necrose de miócitos, fragmentação capilar, infiltrado inflamatório misto, picnose das células endoteliais e/ou cariorréxis
Critérios imunopatológicos	**Descrição/escore**
C4d (IF e IH) e C3 (IF) distribuição nos capilares	0: < 10% = negativo
	1: 10-50% = focal*
	2: > 50% = multifocal/difuso (positivo)
CD68 (IH) distribuição nos capilares	0: < 10% = negativo
	1: 10-50% = macrófagos intravasculares focais (positivo)
	2: > 50% = macrófagos intravasculares multifocais/difusos (positivo)

**É considerado negativo, porém a equipe deve ser notificada para seguimento próximo. IF: imunofluorescência; IH: imuno-histoquímica. Fonte: Adaptado de Berry et al.[172]*

Tabela 4.25 – Classificação anatomopatológia para o diagnóstico e tratamento de rejeição mediada por anticorpos

	Histologia	Imunopatologia	Prognóstico	Tratamento	
pAMR 0	Negativa	Negativa	Bom	Manutenção	
pAMR1 I+	Negativa	Positiva	Limitado?	Assintomático Intensificar manutenção*, vigilância de DSAs†, função VE/VD e DVE, considerar tto adicional‡	Sintomático Corticosteróide, IVIg, Plasmaférese Anticorpo antilinfócito Rituximab/Bortezomib
Pamr 1 H+	Positiva	Negativa	Limitado?		
pAMR 2	Positiva	Positiva	Limitado?		
pAMR 3	Positiva	Positiva	Ruim	Corticosteroide, IVIg, plasmaférese, anticorpo antilinfócito, rituximabe/bortezomibe	

**Troca de ciclosporina por tacrolimus, azatioprina por micofenolato, manutenção de corticosteroide; †vide tabela 4.21; ‡ IVIg, plasmaférese, anticorpo antilinfócito, rituximabe/bortezomibe. pAMR: pathologic antibody mediatedy rejection; I+: imunopatologia positiva; H+: histologia positiva; IVIg: imunoglobina; DSAs: donor specific antibodies; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; DVE: doença vascular do enxerto.*

quadros graves de choque cardiogênico, com necessidade de inotrópicos e dispositivos de assistência circulatória.[171]

Na presença de rejeição humoral sintomática grave (IC e/ou alteração da função cardíaca), este diagnóstico deve orientar tratamento intensivo,[171] incluindo supressão das células T, eliminação de anticorpos circulantes e supressão das células B (corticosteroide em altas doses, anticorpos antilinfócitos, plasmaférese,[191] imunoglobulina[192] e rituximabe[193]/bortezomibe[194]). Apesar de parecer haver um pior prognóstico dos pacientes com diagnóstico de rejeição humoral assintomática (alterações anatomopatológicas e/ou anticorpos específicos contra o doador, sem disfunção ventricular),[195,196] existe dúvida na literatura em relação ao seu tratamento,[171] devido ao risco inerente de estratégias imunossupressoras mais intensivas (citadas anteriormente) e a possibilidade de estarmos diante de uma situação de acomodação.[197] Estes pacientes devem ser acompanhados de perto em relação a sintomas de insuficiência cardíaca, função ventricular e DVE, e recomenda-se que tacrolimus substitua ciclosporina, e que micofenolato substitua a azatioprina.[171] Os antagonistas da mTOR como inibidores da produção de linfócitos B também podem ser considerados[198] da mesma forma que outras drogas, como metotrexato[199] e ciclofosfamida.[200] Fotoferese,[201] irradiação total de linfócitos e esplenectomia são estratégias possíveis menos comuns. Drogas como eculizumabe[202] e alemtuzumabe[203] têm sido aventadas para o tratamento da rejeição humoral (Tabela 4.26).

Considerando o mecanismo de ativação da cascata de coagulação na gênese da rejeição humoral, existe o racional para utilização de anticoagulação em casos mais graves, no entanto pouca evidência suporta seu uso, além disso, em estudo experimental, a imunossupressão, e não a anticoagulação, demonstrou melhor resultado.[204]

As tabelas 4.27 e 4.28 reúnem as recomendações para o diagnóstico e o tratamento de rejeição mediada por anticorpos.

4.4.1.2. Infecções

A) Aspectos Gerais

São inúmeras as etiologias possíveis para uma infecção no paciente transplantado cardíaco. Elas variam de bactérias ou vírus comumente vistos na comunidade a infecções associadas aos cuidados de saúde, passando por agentes menos frequentes, que, oportunisticamente, causam

Tabela 4.26 – Sumário de estratégias para o tratamento de rejeição mediada por anticorpos

Estratégia	Mecanismo	Efeitos adversos	Dose	Frequência	Duração	Custo
Corticosteroide	Multiplo, inespecífico	Metabólicos	250-1000 mg	Diária	3 a 5 dias	$
Imunoglobulina	Neutralização de anticorpos circulantes, bloqueio do receptor Fc, inibição do complemento, *dowregulation* do receptor de células B	Inflamatórios, sobrecarga de volume, trombose, insuficiência renal	1-2 g/kg divididas em 2 a 4 doses	1-3 vezes semanalmente	Variável	$$$$
Plasmaférese	Remoção não seletiva circulantes, proteínas, citocinas	Anticorpos de rebote, sangramento, hipotensão, alergia, transmissão de doenças	1 a 7 sessões/semana – troca de 1 a 2 vezes o volume sanguíneo com plasma fresco congelado ou albumina	1 a 7 sessões	Variável	$$$
Timoglobulina	Redução dos linfócitos T circulantes	Inflamatórios, leucopenia, plaquetopenia, infecção, risco de neoplasia	0,75 a 1,5mg/kg EV – conforme número de linfócitos T CD3 (abaixo de 25 a 50)	Uma vez ao dia	5-7 dias	$$
Rituximabe	Depleção de linfócitos B e anticorpos	Inflamatórios	375 mg/m^2	Semanalmente	1-4 semanas	$$$$
Bortezomibe	Inibição reversível do proteasoma 26S presente em plasmócitos	Diarreia, neuropatia, fadiga, trombocitopenia, conjutivite	1,3-1,5 mg/m^2	Diária	4 doses	$$$$
Eculizumab	Inibidor do complemento terminal (C5)	Inflamatórios, dor de garganta, dor lombar, náusea, neutropenia hemólise, risco aumentado de infecção meningocócica	600-900 mg EV	A cada 7-14 dias	Até resposta desejada	$$$$$
Alemtuzumab	Anticorpo monoclonal contra CD52 de superfície de linfócitos B e T; depleção transitória de linfócitos maduros sem mieloablação	Inflamatórios, linfopenia, aumento de viremia de CMV, coagulopatia, cardiotoxicidade	Profilaxia: 30 mg EV no dia 1 e 4, 20 mg 24h pós-Transplante Tratamento: 20 mg EV	Uma vez		$$$$
Ciclofosfamida	Agente alquilante mostarda nitrogenada, alvo em células B, inibição da atividade da colinesterase	Supressão medular, cistite hemorrágica, mucosite, neoplasias, cardiotoxicidade, pneumonite intersticial, hepatotoxicidade, necrólise epidérmica tóxica	0,5-1 g/m^2 a cada 3 semanas por 1 a 6 meses	A cada 3 semanas por 4-6 meses Com rituximabe e plasmaférese, mensalmente por 2 meses		$$
Metotrexato	Antagonista do folato	Mielossupressão e hepatotoxicidade	15 mg/semana	5 mg 3 vezes por semana	8 a 12 semanas	$
Fotoférese	Imunorregulação via células T	Prurido, náusea, lúpus-like ou scleroderma-like	Oral: 0,6 mg/kg	Variável	Até 6 meses	$$$$
Irradiação total de linfócitos	Supressão das células T ativadas e da via da interleucina 2, elimina células T e B circulantes	Supressão medular, náusea, PTLD, mielodisplasia, infecção oportunista	80 cGy (1 cGy = 1 rad) duas vezes na semana, por 5 semanas para atingir dose cumulativa perto de 8 Gy	2 vezes por semana	Por 5 semanas	
Esplenectomia	Redução de células B e plasmócitos	Aumento no risco da sepse, maior mortalidade (Transpalnte renal)	Sem resultados em transpalnte cardíaco			$$$$

EV: via endovenosa; CMV: citomegalovírus; PTLD: Post Transplant Limphoproliferative Disease.

doença, porque o paciente está imunossuprimido. É este mesmo estado de imunodepressão que faz com que o indivíduo transplantado não se apresente com o quadro clínico típico, sendo comum o relato de sintomas frustros e inespecíficos, mesmo nas infecções graves. Devido a uma redução na resposta inflamatória, até mesmo os exames laboratoriais e de imagem podem estar pouco alterados. Deste modo, o diagnóstico de infecção neste perfil de pacientes frequentemente não é fácil. Mesmo assim, deve-se sempre ter o cuidado de buscar a localização e o agente infeccioso, por meio de exames laboratoriais, culturas de fluidos e tecidos, exame histopatológico, exames de imagem e endoscópicos. Sorologias geralmente não ajudam no diagnóstico de uma infecção aguda, tendo em vista a dificuldade do paciente imunodepletado em fazer viragem sorológica.[205]

Um dos principais determinantes do risco de infecção no paciente transplantado cardíaco é o *net stage of*

Tabela 4.27 – Recomendação para o diagnóstico de rejeição

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Diagnóstico de rejeição humoral anatomopatológico baseado em achados histológicos e/ou imunopatológicos	B
	Rotina de pesquisa imunopatológica para rejeição mediada por anticorpos (C4d e ou C3d e ou CD 68): 2 semanas, 1, 3, 6 e 12 meses e na suspeita clínica	
	Pesquisa de anticorpos anti-HLA pós-transplante em pacientes sensibilizados e na suspeita clínica de rejeição humoral	C
IIa	Rotina de pesquisa de anticorpos anti-HLA pós-transplante cardíaco: 1, 3, 6 e 12 meses	C

Tabela 4.28 – Recomendação para tratamento da rejeição humoral (rejeição imunomediada)

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Na rejeição humoral grave sintomática (IC e/ou disfunção ventricular), o tratamento da rejeição humoral deverá incluir corticosteroide em doses elevadas, imunoglobina, plasmaférese, anticorpos antilinfócitos, rituximabe/ bortezomibe, além de otimização do esquema de imunossupressão de manutenção	B
IIa	Na rejeição humoral subclínica (assintomática/função ventricular normal), o paciente deverá ter esquema de imunossupressão de manutenção otimizado, incluindo manutenção de corticosteroide, troca de ciclosporina por tacrolimus e azatioprina por micofenolato, seguimento intensivo de função ventricular e investigação de doença vascular do enxerto	C
	Associação de metotrexato, ciclofosmida ou antagonista de mTOR na rejeição humoral	
IIb	Fotoférese, irradiação total de linfócitos e esplenectomia na rejeição humoral	C
	Anticoagulação no tratamento de rejeição humoral grave sintomática	

IC: insuficiência cardíaca.

immunosuppression (Tabela 4.29), termo designado para definir uma série de fatores, que, direta ou indiretamente, influenciam na probabilidade de o paciente transplantado evoluir com infecção.[206]

B) Abordagem de Acordo com o Período Pós-transplante

Nos 6 primeiros meses, os pacientes têm maior risco de rejeição. Logo, a imunossupressão deve ser intensificada, para evitar problemas com o enxerto. Este fato, associado aos riscos inerentes aos cuidados de saúde, fazem com que os 6 primeiros meses sejam também o período de maior risco de infecção. Didaticamente, pode-se dividir o perfil etiológico das infecções em três fases: precoce, ou seja, nos primeiros 30 dias após o transplante; intermediário, que é do primeiro até o sexto mês; e tardio, que é após os primeiros 6 meses (Figura 4.2). A partir do sexto mês, com a redução progressiva do risco de rejeição (tolerância imunológica) e, por conseguinte, do nível de imunossupressão, o risco de infecção é menor.[207]

C) Abordagem Sindrômica das Infecções

As infecções do trato respiratório e gastrintestinal são as mais frequentes nos pacientes transplantados (Figuras 4.3 e 4.4).[207] Dermatoses também são bem comuns (Tabela 4.30).[208] Já as infecções do sistema nervoso central se destacam mais por seu potencial de gravidade do que frequência (Tabela 4.31).[209]

D) Abordagem das Infecções por Citomegalovírus

O CMV é um importante agente infeccioso no paciente transplantado cardíaco. Isto se deve não somente por sua alta frequência, mas também por sua propriedade de imunomodulação, favorecendo a rejeição imunológica ao coração transplantado e, mais tarde, o desenvolvimento da DVE (Figura 4.5). Sua patogenicidade justifica os protocolos de busca ativa de infecção por CMV. Nos 3 primeiros meses, a solicitação semanal, ou pelo menos quinzenal, de antigenemia (detecção do antígeno pp65, considerada positiva se > 10 células positivas/300.000 neutrófilos) para CMV ou pesquisa pela Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) para CMV é altamente recomendada. Estes são os métodos mais eficazes para se diagnosticar infecção ativa pelo CMV, sendo a PCR mais sensível. Ainda não há padronização de um valor de (UI/mL) que seja considerado diagnóstico de infecção ativa.

O tratamento da infecção pelo CMV é feito com ganciclovir ou valganciclovir (Tabela 4.32). O foscarnet pode ser usado em caso de resistência do CMV ao tratamento padrão ou de grave toxicidade medular. Outras estratégias a serem adotadas, principalmente nos casos refratários, são o uso de inibidores de sinal no esquema de imunossupressão e a imunoglobulina específica para CMV.[210,211]

4.4.1.3. Disfunção Renal

A maioria dos pacientes com IC refratária e potenciais candidatos ao TxC apresentam algum grau de disfunção

Tabela 4.29 – Fatores associados ao *net stage of immunosuppression*

Imunossupressores (tipo, dose, duração e sequência temporal)
Comorbidades e/ou doenças subjacentes no receptor
Presença de tecidos desvitalizados ou coleções no enxerto
Presença de outros fatores imunossupressores (neutropenia, hipogamaglobulinemia ou problemas metabólicos
Invasões (drenos, sondas, cateteres ou dispositivos de assistência ventricular)
Infecções concomitantes por vírus com atividade imunomoduladora, como Epstein-Barr, citomegalovírus, vírus da hepatite B e C, herpes vírus humano 6 e 7

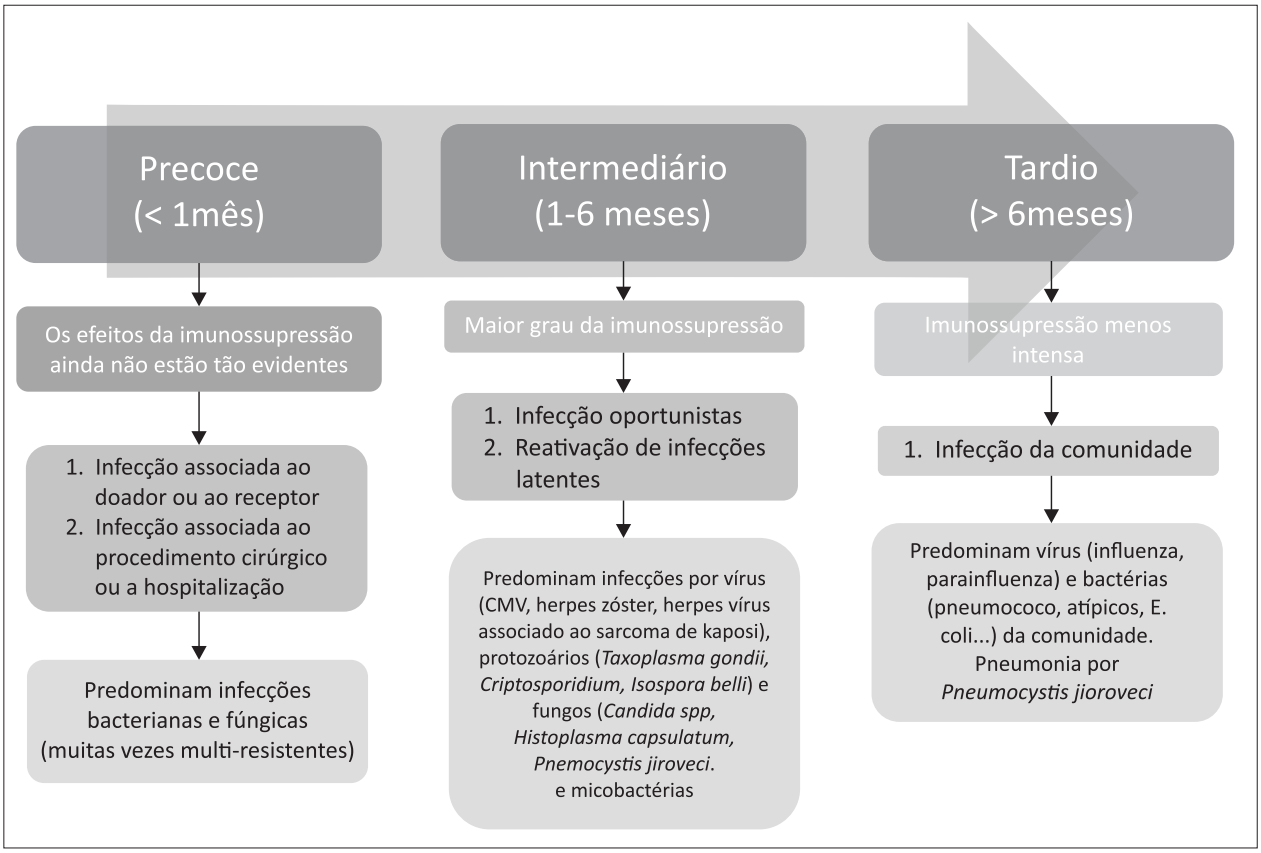


Figura 4.2 – *Perfil infeccioso conforme período pós-transplante. Fonte: Adaptado de Ljungman et al.*[207]

renal. A presença de IR (creatinina > 2,0 mg/dL e *clearance* < 50 mL/minuto) no pré e pós-operatório tem se destacado como fator independente para maior risco de morte precoce e, tardiamente, no pós-operatório.[212] Isto tem particularmente maior importância, porque as principais drogas imunossupressoras, como a ciclosporina ou o tacrolimus, estão associadas a efeitos nefrotóxicos agudos e tardios.[213]

Durante a cirurgia e no pós-operatório imediato, a baixa reserva renal é agravada pela hipoperfusão renal, durante a CEC, e pelo baixo débito cardíaco secundário à disfunção do enxerto, excesso de drogas vasoconstritoras (noradrenalina/vasopressina), hipovolemia ou hipervolemia, promovendo hipertensão venosa renal, congestão renal, edema intersticial e edema tubular renal. Cabe ressaltar que estes pacientes são usuários crônicos de diurético em altas doses e tendem a resistirem ao diurético, situação que requer um diurético de alça em doses mais elevadas, a curtos intervalos, ou mesmo uma infusão endovenosa contínua. Portanto, no intra e no pós-operatório imediatos, devemos manter as medidas de proteção renal como otimização e manutenção de bom débito cardíaco (maior determinante da recuperação da função renal), correção da hiper ou hipovolemia, e evitar ou retardar a utilização de drogas nefrotóxicas. Alguns centros

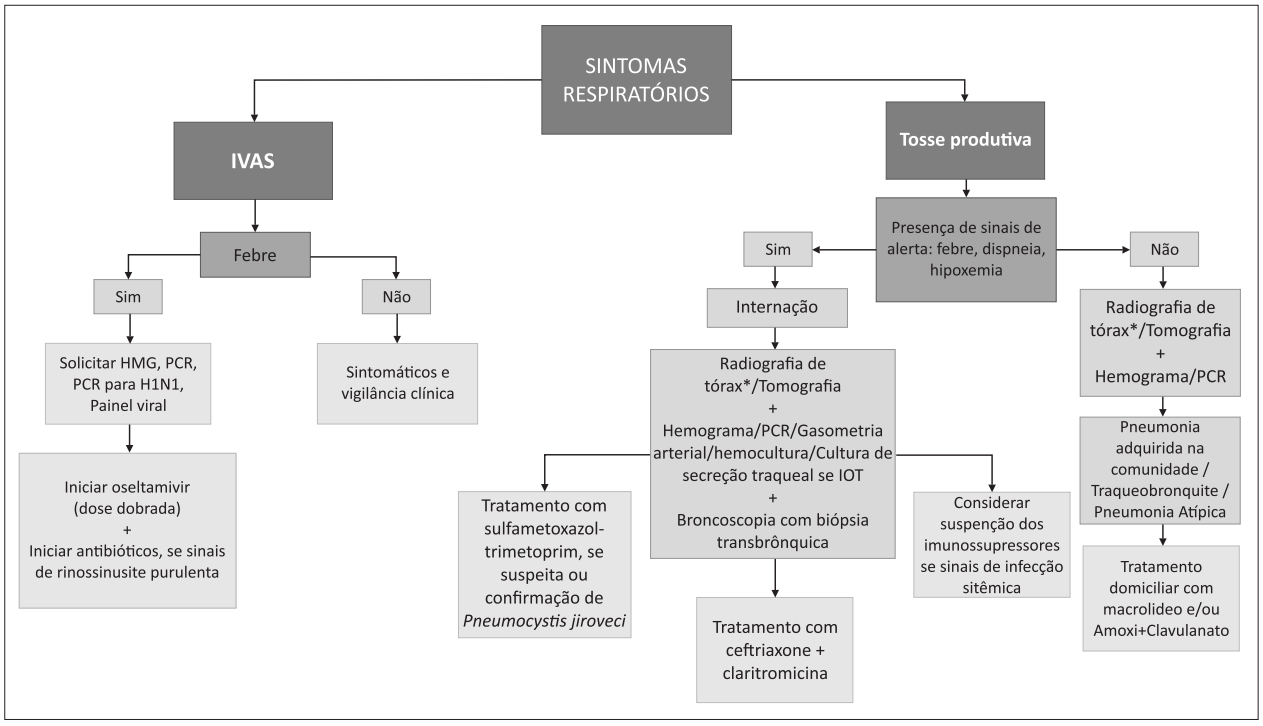


Figura 4.3 – *Fluxograma da abordagem sindrômica das infecções respiratórias. *A depender da gravidade, partir direto para a tomografia de tórax. IVAS: infecção de vias aéreas superiores; HMG: hemograma; PCR: proteína c reativa; IOT: intubação orotraqueal. Fonte: Adaptado de Ljungman et al.*[207]

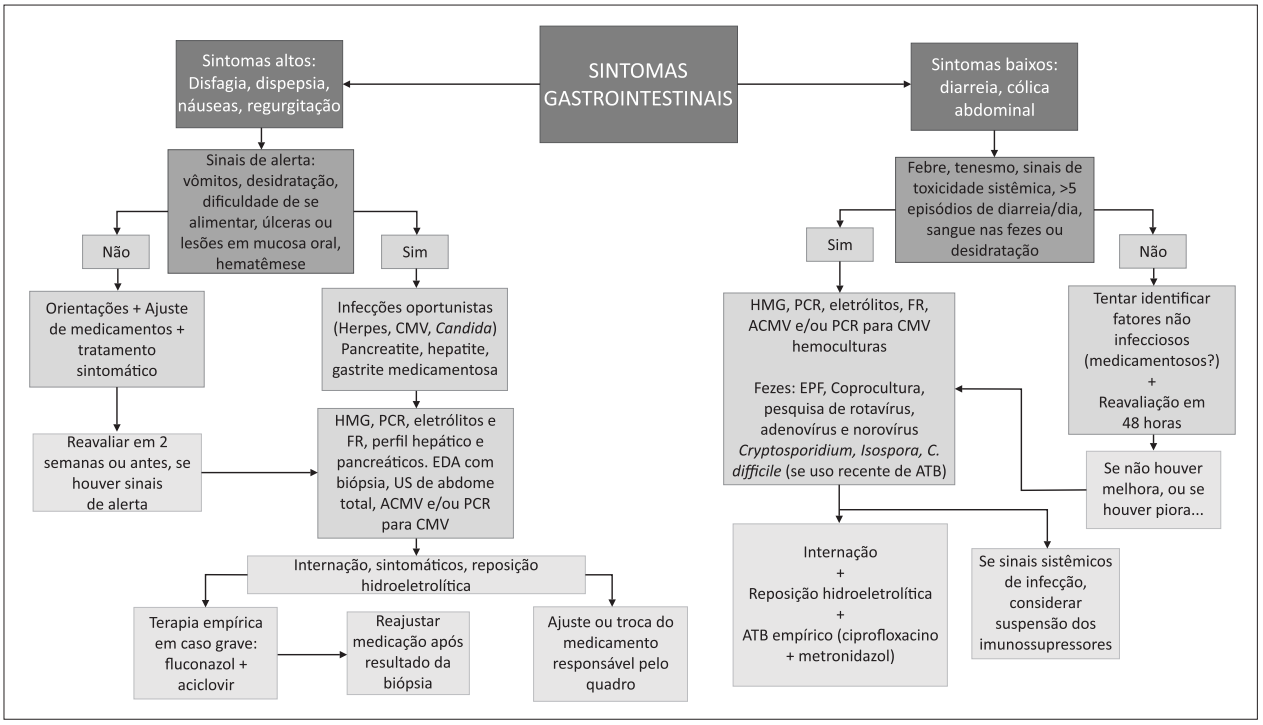


Figura 4.4 – *Fluxograma da abordagem sindrômica das infecções grastrintestinais. CMV: citomegalovírus; HMG: hemograma; PCR: proteína C reativa; FR: frequência respiratória; EDA: endoscopia digestiva alta; US: ultrassom; ACMV: antigenemia para CMV; EPF: exame parasitológico de fezes; ATB: antibiótico. Fonte: Adaptado de Ljungman et al.*[207]

Tabela 4.30 – Dermatoses em pacientes transplantados

A principal etiologia é a fúngica (43,4%)
A segunda etiologia é a viral (verruga viral, herpes zóster, herpes simples)
Muitas vezes, as lesões não se manifestam na forma clássica, devido à imunossupressão
Pensar em diagnósticos diferenciais, como reativação de Chagas ou neoplasia
Buscar diagnóstico etiológico sempre que possível por meio de biópsia

Fonte: Adaptado de Lima et al.[208]

Tabela 4.31 – Infecção do sistema nervoso central em pacientes transplantados cardíaco

Ocorrência rara (3%), porém devastadora (mortalidade de 38%, e 25% dos sobreviventes ficam com alguma sequela)
Os sintomas mais frequentes são cefaleia e confusão mental aguda ou subaguda
Sintomas clássicos, como febre e rigidez de nuca, ocorrem pouco
Etiologia mais frequente é fungo (por exemplo: Criptococus neoformans), seguida por vírus (por exemplo: varicela-zóster);
O liquor muitas vezes é normal, porém a elevação de proteína é um achado sensível;
Exames de imagem, culturas e, algumas vezes, biópsia são de grande valia para o diagnóstico, que tem que ser rápido.

Fonte: Adaptado de Beek et al.[209]

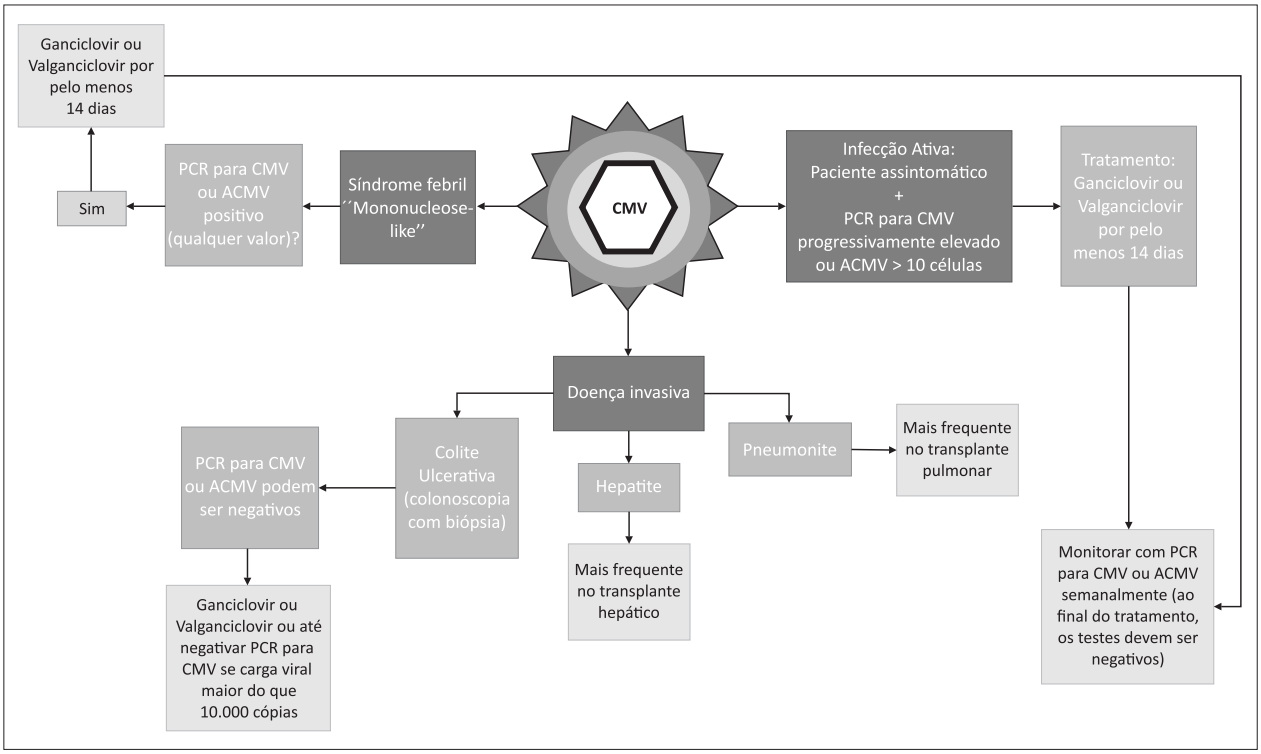


Figura 4.5 – *Manifestações clínicas e manejo das infecções por citomegalovírus (CMV). PCR: reação em cadeia de polimerase; ACMV: antigenemia para CMV. Ramanan et al.*[210]

Tabela 4.32 – Doses de ganciclovir e valganciclovir para tratamento de infecção por citomegalovírus

Função renal (*clearance* em mL/minuto)	Ganciclovir	Função renal (*clearance* em mL/minuto)	Valganciclovir
> 70	5 mg/kg, a cada 12 horas	> 60	900 mg, a cada 12 horas
50-69	2,5 mg/Kg, a cada 12 horas	40-59	450 mg, a cada 12 horas
25-49	2,5 mg/kg, a cada 24 horas	25-39	450 mg, a cada 24 horas
10-24	1,25 mg/kg, a cada 24 horas	10-24	450 mg, a cada 2 dias
< 10	1,25 mg/kg, 3 vezes por semana, após diálise	< 10	200 mg, 3 vezes por semana, após diálise

Fonte: Ramanan et al.[210]

Tabela 4.33 – Recomendações para tratamento da infecção por citomegalovírus

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Ganciclovir ou valganciclovir para o tratamento da infecção e doença por citomegalovírus	B
	Foscarnet para resistência ao ganciclovir ou valganciclovir	C

recomendam a introdução da ciclosporina ou do tacrolimus somente no quarto ou quinto dia de pós-operatório. Diante da necessidade de terapia dialítica e ou ultrafiltração, é absolutamente necessária uma vigilância rigorosa, devido ao risco de infecção no acesso vascular para a diálise.[139]

A deterioração da função renal após TxC é frequente, com ocorrência de 20% em 1 ano, de 40 a 50% em 5 anos e necessidade de diálise ou transplante renal em 5 a 10% dos pacientes após 10 anos.[214] São fatores de risco para esta deterioração a idade, doença renal pré-transplante e ocorrência de hipertensão arterial, diabetes, hiperuricemia e dislipidemia, que são frequentes na evolução dos pacientes transplantados. Sem dúvida, o determinante mais importante da disfunção renal crônica pós-transplante se deve aos efeitos nefrotóxicos dos inibidores da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus).[215] Embora controversos, os mecanismos de nefrotoxidade destas drogas se fazem inicialmente por aumento da atividade simpática e vasocostrição, por ativação do sistema renina-angiotensina, disfunção endotelial, e aumento de endotelina e tromboxano. Mais tardiamente, são observadas lesões estruturais, com apoptose, fibrose e atrofia tubular proximal, associada à fibrose intersticial e a lesões microvasculares. Embora controverso, pode ter relação com doses elevadas e manutenção de níveis séricos elevados de ciclosporina ou tacrolimus. A despeito da alta frequência, a IR fica estável por um longo período, até a perda total da função renal. O tratamento e o controle desta condição requerem o uso de dose menores dos inibidores da calcineurina, evitar níveis séricos elevados e tratamento rigoroso da hipertensão arterial, do diabetes, da hiperirucemia e da dislipidemia.[139,213,216]

O tratamento da hipertensão arterial pós-transplante deve ser feito preferencialmente com inibidor do canal de cálcio (diltiazem) e com antagonistas da angiotensina II, que podem ter efeito adicional de proteção renal dos efeitos nefrotóxicos dos inibidores da calcineurina. Evitar o uso de drogas nefrotóxicas ou que, por meio de interação desfavorável, aumentem os níveis séricos da ciclosporina ou do tacrolimus. A redução de doses de ciclosporina e a associação de micofenolato podem estabilizar ou retardar o desenvolvimento da lesão renal. A conversão dos inibidores da calcineurina para o sirolimus pode retardar ou atenuar a disfunção renal pós-transplante, embora o sirolimus esteja implicado no desenvolvimento tardio de proteinúria, síndrome nefrótica, microangiopatia e também no aumento do risco de rejeição. Para os pacientes com *clearance* < 20 mL/kg/minuto, o transplante renal deve merecer consideração, para se evitarem os riscos da terapia dialítica crônica em pacientes imunodeprimidos.[139,217,218]

4.4.1.4. Disfunção de Ventrículo Direito

A DVD é a complicação hemodinâmica mais frequente no pós-operatório do TxC e, em graus variados e de acordo com as definições, ocorre em 20 a 50% dos transplantes cardíacos, sendo a principal causa de insucesso imediato do procedimento.[94] Ocorre associada à falência do ventrículo esquerdo na disfunção primária do enxerto ou, mais frequentemente, de forma isolada ou predominantemente isolada. Está associada a vários fatores, como RVP elevada do receptor, receptor com desproporção maior de superfície corporal em relação ao doador, doador do sexo feminino, tempo de isquemia prolongado, proteção inadequada do enxerto, elevação da pressão positiva intratorácica, tromboembolismo pulmonar silencioso no receptor, aumento da pós-carga do ventrículo direito por excesso de drogas vasoconstritoras pulmonares, hipoxemia e baixa pressão de perfusão coronariana.[139]

Os problemas hemodinâmicos com o ventrículo direito começam quando se verifica dificuldade para sair de CEC,

após a otimização da volemia. Neste momento, devem-se afastar problemas mecânicos, como torção de artéria pulmonar (técnica clássica), torção de veia cava superior (técnica bicaval), insuficiência tricúspide importante e infarto do ventrículo direito por embolia coronária. Nesta hora, é muito importante termos uma avaliação da função do enxerto com o ecocardiograma transesofágico intraoperatório e medidas hemodinâmicas para avaliarmos as pressões de enchimento direita e esquerda, RVP e débito cardíaco. No manuseio da disfunção sistólica e/ou diastólica do ventrículo direito, é mandatória a presença da sincronia atrioventricular com eletrodos de marca-passo em átrio direito e ventrículo direito, e com adequação do intervalo atrioventricular em 150 ms. Suporte inotrópico e cronotrópico com isoproterenol ou dobutamina é muito importante e obrigatório desde a saída de CEC. Na presença de elevações de pressões de enchimento do lado direito, hipertensão pulmonar ou RVP elevada, pode ser necessária a utilização de vasodilatadores pulmonares como nitroprussiato de sódio em dose baixa, milrinona ou óxido nítrico. Na presença de hipotensão arterial persistente, com baixa pressão de perfusão coronária, é necessária a utilização de drogas vasoconstritoras, como a noradrenalina em doses baixas, e de balão intra-aórtico (aumenta a pressão de perfusão coronariana, facilita o enchimento ventricular esquerdo e reduz a resistência vascular sistêmica).[219]

Cabe ressaltar que, nas primeiras 12 horas de pós-operatório, devemos otimizar a volemia e procurar manter pressão atrial direita entre 10 e 15 mmHg. Vale ressaltar que a volemia excessiva causará distensão ventricular direita, elevação excessiva da pressão diastólica final do ventrículo direito, insuficiência tricúspide, aumento do consumo de oxigênio, redução da pressão de perfusão coronária para o ventrículo direito, edema do miocárdio, isquemia miocárdica e consequente agravamento da DVD. Neste contexto, após as primeiras 12 horas, são muito importantes a correção da hipervolemia com diurético e a restrição da infusão volêmica.

Na maioria dos casos, a DVD é transitória e pode ser resolvida com o suporte hemodinâmico básico. Nos casos graves, sem resposta para as medidas citadas, é necessária a assistência ventricular direita com ECMO e, nos casos de falência primária do enxerto associada à disfunção ventricular esquerda, pode ser necessária a assistência mecânica biventricular ou retransplante[219] (Figura 4.6).

4.4.2. Complicações Tardias

4.4.2.1. Rejeição Humoral Crônica – Doença Vascular do Enxerto

A DVE permanece como a principal causa de morbidade e mortalidade tardia após o TxC, sendo responsável por até uma em oito mortes após 1 ano do transplante. Os dados dos registros mostram alta incidência e mínima redução da DVE ao longo das últimas duas décadas, de 32% para 29%, com 5 anos, e de 46% a 40%, com 8 anos após o TxC. Quando a DVE foi detectada em até 3 anos após o transplante, a sobrevida em 5 anos melhorou para 76% na última década, porém abaixo dos 82% de sobrevida para os pacientes sem DVE.[121] Em recente análise com mais de 50 mil transplantados, o risco de óbito por DVE (*Hazard Ratio* – HR 2,85; $p < 0,01$) foi maior nos mais jovens (18 a 29 anos), quando comparados com o grupo de referência (50 a 59 anos).[97]

A definição atual da DVE (Tabela 4.34) está baseada na ISHLT.[220]

Proliferação difusa intimal, rapidamente progressiva, é a marca característica da DVE, por proliferação do músculo liso, acúmulo de células inflamatórias e deposição de lipídios, que, por fim, causam espessamento circunferencial da íntima. Em contraste com as lesões epicárdicas, focais excêntricas e proximais da aterosclerose, a DVE é difusa e afeta tanto vasos epicárdicos, quanto intramurais.[221] A fisiopatologia da DVE envolve interação complexa entre fatores imunes e não imunes, causando inflamação vascular, o que desencadeia uma via final comum de lesão endotelial e respostas celulares de proliferação fibrosa.

A) Diagnóstico

A avalição não invasiva da DVE tem sido limitada tanto pela baixa sensibilidade como pela baixa correlação com os resultados adversos. Estudos iniciais mostraram que um ecocardiograma de estresse com dobutamina normal tinha valor preditivo negativo de 92 a 100% para eventos cardíacos.[222] Porém estudos mais recentes mostraram que a sensibilidade para detecção de DVE em qualquer estágio foi de apenas 7%[223] e falha em detectar DVE leve e moderada nos primeiros 5 anos após o TxC.[224] A maior limitação é a dependência de uma janela acústica favorável.

Imagens de perfusão miocárdica, como Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) têm acurácia diagnóstica moderada, provavelmente relacionada à habilidade limitada de detectar isquemia balanceada, devido a característica difusa da DVE, e apresentam como limitação a exposição à radiação.[225]

A quantificação do fluxo pela Tomografia de Emissão de Pósitron (PET) tem o maior potencial para o diagnóstico precoce da DVE, porém necessita de estudos para confirmar esta hipótese, além da disponibilidade reduzida e apresentar exposição à radiação.

A angiografia coronária com contraste por Tomografia Computatorizada (TC) pode detectar bem precocemente DVE, e estudos prévios determinaram a sensibilidade na faixa de 71 a 93% e especificidade no intervalo de 80 a 98% para detectar estenose coronária > 50% na angiografia. Recente metanálise mostrou que a TC é uma alternativa segura, quando comparada à angiografia coronária, com excelente sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo para detecção de DVE.[226] No entanto, o uso da TC coronária em pacientes transplantados pode ser limitado pela frequência cardíaca de repouso elevada (podem ser utilizados diltiazem ou ivabradina para controle da frequência cardíaca)[227,228] e função renal alterada (nefropatia induzida por contraste)[229], além de exposição à radiação.

A RMC vem apresentando resultados animadores. Recentemente, a reserva de perfusão miocárdica semiquantitativa e a taxa de deformação (strain rate)

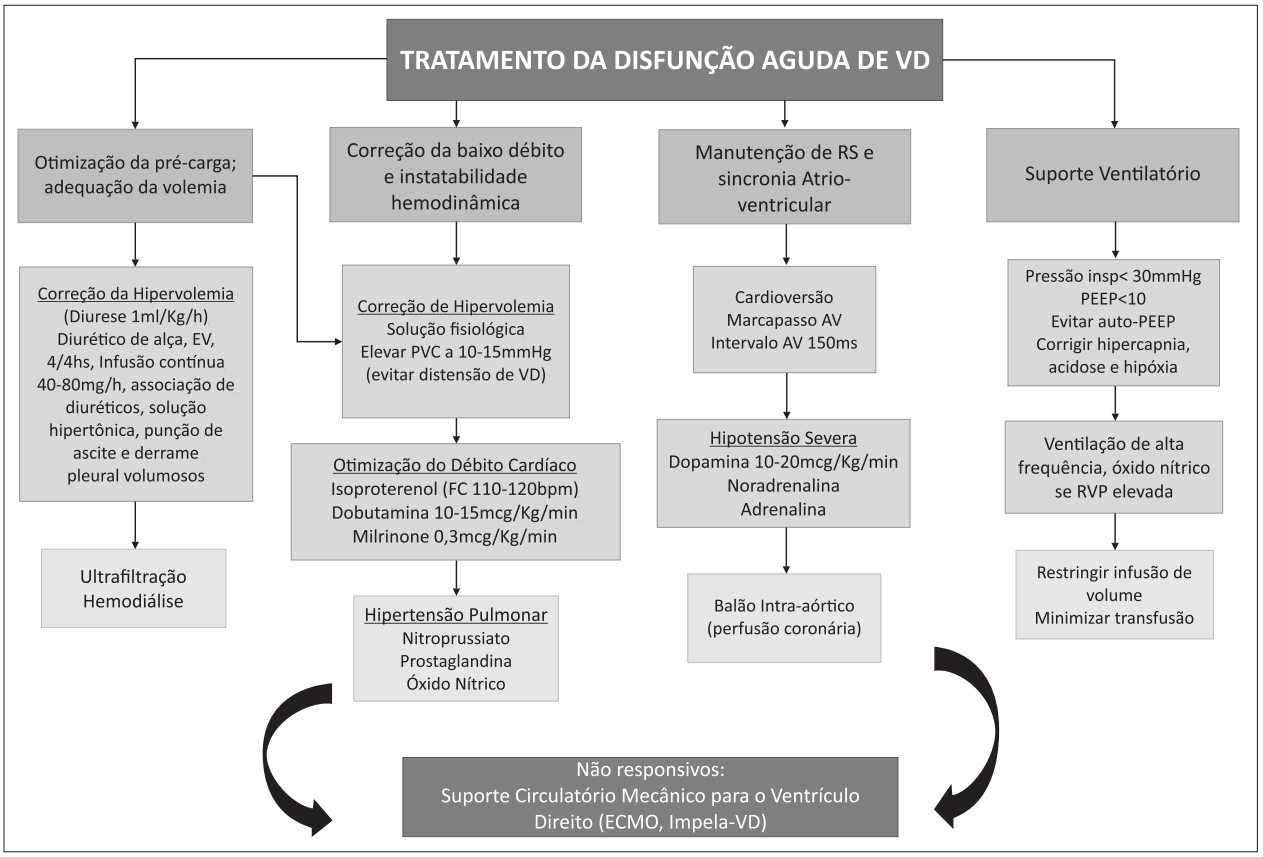


Figura 4.6 – *Fluxograma de tratamento da disfunção aguda de ventrículo direito (VD). EV: via venosa; PVC: pressão venosa central; FC: frequência cardíaca; RS: ritmo sinusal; AV: atrioventricular; PEEP: pressão positiva expiratória final; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea; RVP: resistência vascular pulmonar. Fonte: Adaptado de Bhatia et al.*[219]

Tabela 4.34 – Nomenclatura recomendada para doença vascular do enxerto pela *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT).

Classificação	Importância	Definição
CAV0	Não significante	Sem lesão angiográfica detectável
CAV1	Leve	Coronária esquerda com lesão angiográfica < 50% ou vaso primário com máxima lesão < 70% ou estenose de ramo < 70%
CAV2	Moderada	Coronária esquerda com lesão angiográfica < 50%, vaso primário único > 70% ou estenose de ramo isolado em 2 sistemas > 70%
CAV3	Importante	Coronária esquerda com lesão angiográfica > 50% ou > 2 vasos primários > 70% ou estenose de ramo isolado em todos os 3 sistemas > 70% ou CAV1 ou CAV2 com disfunção do enxerto (FEVE < 45%) ou evidência de fisiologia restritiva significativa

Vaso primário denota terço proximal e médio da artéria descendente anterior esquerda, da artéria circunflexa, do ramo intermédio e da artéria coronária direita dominante. Um ramo secundário inclui terço distal do vaso primário ou qualquer segmento entre um grande septal, diagonalis e ramo marginal obtuso ou artéria coronária direita não dominante. Filosofia restritiva significativa é definida como insuficiência cardíaca sintomática com taxa de velocidade E/A ecocardiográfica > 2, tempo de relaxamento isovolumétrico < 60 ms, tempo de desaceleração < 150 ms ou hemodinâmica restritiva (pressão de átrio direito > 12 mmHg, pressão capilar pulmonar > 25 mmHg, índice cardíaco < 21/min/m²).

na diástole inicial, ambas medidas pela RMC, foram independentemente associadas com a doença microvascular. As principais limitações se relacionam com custo, frequência cardíaca elevada em repouso do pacientes transplantados e impossibilidade de realização do exame na presença com perda de função renal importante (pelo risco de fibrose sistêmica nefrogênica) e de dispositivos implantáveis.[230]

A angiografia coronária continua o padrão-ouro para o diagnóstico de DVE e, embora mostre bem as lesões maiores, tem avaliação limitada dos vasos epicárdicos; não é sensível para detecção de DVE precoce ou doença difusa, e exposição à radiação; e pode gerar nefropatia induzida pelo contraste. Esta modalidade foi significativamente melhorada com o Ultrassom Intracoronário (IVUS) e Tomografia de Coerência Óptica (OCT).[231]

Resumindo, existem múltiplas modalidades invasivas e não invasivas para avaliar DVE, cada uma com suas vantagens e limitações. A escolha de cada modalidade é multifatorial e depende da experiência institucional, da indicação, do custo, da disponibilidade, da reprodutibilidade, da conveniência e da segurança.

B) Prevenção e Tratamento

O manejo da DVE deve focalizar primariamente a prevenção, a vigilância por imagem e o tratamento precoce (Tabela 4.35). As medidas preventivas a serem adotadas devem contemplar a orientação para atividades físicas, redução de peso, controle da hipertensão e diabetes.

Estatinas são o tratamento padrão nos cuidados de pós-operatório de transplante de coração, porque, além de reduzirem o colesterol, também inibem as respostas inflamatória e imunológica, incluindo a inibição da citotoxicidade das células *Natural Killer*. A mais recente metánalise de nove estudos e 2.270 transplantados mostrou que as estatinas podem prevenir episódios de rejeição fatais (*Odds Raatio* – OR = 0,37; Intervalo de Confiança de 95% – IC95% = 0,21-0,65; p = 0,0005), diminuir o risco de câncer terminal (OR = 0,30; IC95% = 0,15-0,63; p = 0,002) e reduzir a incidência de DVE (OR = 0,33; IC95% = 0,16-0,68; p = 0,003).[232] Pelo risco de rabdomiólise, quando associadas aos inibidores de calcineurina, doses acima de 20 mg de sinvastatina, atorvastatina e rosuvastatina devem ser evitadas (Tabela 4.36).

Os estudos com bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da enzima de conversão da angiotensina sugerem melhora na função microvascular e atraso no desenvolvimento da DVE.[233] A combinação entre Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) e um bloqueador de canal de cálcio mostrou ser superior a qualquer medicação sozinha na redução do DVE.[234]

Em relação aos imunossupressores, o ácido micofenólico reduz a progressão do espessamento intimal, comparado com azatioprina, e é o antimetabólico preferível em mais de 80% dos pacientes.[121] O sirolimus e everolimus inibem a proliferação vascular do musculo liso e dos fibroblastos. Os estudos randomizados com inbidores da mTOR em receptores de transplante de coração demonstraram redução na incidência e na progressão da DVE.[235-238] Outros estudos

Tabela 4.35 – Vigilância e manuseio da doença vascular do enxerto

Avaliação	Patologia		Tratamento
	Fatores de risco		Cuidados órgão doador Estatina Aspirina Profilaxia CMV Imunossupressores: micofenolato, mTORi Tratar alterações metabólicas, rejeição e infecção
	Não imune Morte cerebral Lesão preservação Lesão reperfusão Alteração metabólica CMV	Imune Rejeição Incompatibilidade HLA Incompatibilidade anticorpos	
Biomarcadores PEG	Inflamação (ativação de linfócitos e macrófagos de citocinas)		
	Lesão endotelial e disfunção (alteração vasomotora, formação de trombo, adesão leucocitária, proliferação de células musculares lisas)		Vasodilatadores (BCC e IECA) Proteção endotelial* (l-arginina, antioxidantes)
Coronariografia /IVUS /tomografia coro / OCT* /FCI*	Hiperplasia intimal		mTORi
	Doença micro	Macro/epicárdica	Intervenção coronária percutânea Revascularização cirúrgica
Ecocardiograma sob estresse IPM QFM*	Isquemia miocárdica		
RMC	Fibrose miocárdica		
Ecocardiograma EMC	Disfunção do enxerto		- Re-transplante

** Investigacional. CMV: citomegalovírus; mTORi: inibidores da proteína alvo da rapamicina em mamíferos; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; IECA: inibidores da enzina conversora de angiotensina; PEG: perfil expressão gênica; IVUS: ultrassom intracoronário; OTC: tomografia de coerência óptica; FCI: fluxo coronário invasivo; IPM: imagem de perfusão miocárdica; QFM: quantificação de fluxo miocárdico; RMC: ressonância magnética do coração. Adatado de Chih et al.[231]*

Tabela 4.36 – Recomendações para diagnóstico, avaliação, prognóstica e tratamento de doença vascular do enxerto (DVE)

Classe de Recomendação	Indicações	Nível de Evidência
	Diagnóstico/prognóstico	
I	Cineangiocoronariografia com ou sem ultrassonografia intravascular para diagnóstico e prognóstico de pacientes submetidos ao transplante cardíaco, após o primeiro ano	C
IIa	Ecocardiografia de estresse com dobutamina anual para identificação de pacientes com maior risco de eventos cardiovasculares (estabelecer prognóstico) após transplante cardíaco	B
	Angiotomografia de coronária para diagnóstico da DVE	
IIb	Cintilografia miocárdica/RM cardíaca para diagnóstico de isquemia após transplante cardíaco	C
	OCT para diagnóstico de DVE	
	Prevenção	
I	Orientação dos pacientes para redução de peso, controle da HAS diabetes e prática de atividades físicas	C
	Estatinas devem ser utilizadas precocemente em todos os pacientes independentemente dos níveis de colesterol na ausência de contraindicações e com monitoração de enzinas hepáticas e musculares	A
	Diltiazem precocemente como droga de primeira linha para prevenção de DVE	B
IIb	IECA para prevenção de DVE e associado ou não ao diltiazem;	B
	AAS no transplante cardíaco para prevenção de DVE e eventos cardiovasculares	C
	Inibidores da mTor após 6 meses e antes de 2 anos do transplante	B
	Tratamento	
IIa	Angioplastia com colocação de stent, preferencialmente farmacológico, para lesões proximais > 70% e com documentação de isquemia	C
	Retransplante para pacientes com DVE difusa multiarterial com comprometimento do leito distal e com disfunção ventricular importante não passíveis de tratamento percutâneo ou cirúrgico, em pacientes selecionados	
IIb	Revascularização cirúrgica para pacientes triarteriais com leito distal favorável e documentação de isquemia	C

RM: ressonância magnética; OTC: tomografia de coerência óptica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; AAS: ácido acetilsalicílico; mTor: inibidor de sinal da proliferação.

sugerem que a conversão tardia (> 2 anos) para esta classe de fármacos parece ser ineficaz para evitar a progressão da DVE.[239,240] Importante notar que os potenciais benefícios dos inbidores da mTOR precisam ser balanceados contra os efeitos colaterais, já que até um terço dos pacientes necessita parar esta medicação. Os efeitos adversos no pós-operatório precoce incluem derrames pericárdicos, dificuldades de cicatrização da ferida operatória, serosites e infecções bacterianas. Por este motivo, sua introdução deve ser feita após três a seis meses após o transplante.[231]

A terapia antiplaquetária não foi bem estudada no transplante de coração. A aspirina é usada empiricamente baseada em estudos mais antigos que mostraram haver hiperagregabilidade das plaquetas em corações transplantados e formação de microtrombos nos locais de lesão imunológica no endotélio coronário, porém um estudo demonstrou haver resistência a aspirina.[241]

A maioria dos pacientes com DVE não é candidata a procedimentos de revascularização, e este grupo está associado com maior risco de eventos cardíacos.[242] A cirurgia de revascularização é limitada, pois a DVE é uma doença coronária difusa. A angioplastia percutânea é realizada somente na doença focal, apesar da falta de evidências para qualquer vantagem na sobrevida sobre a terapia medicamentosa. Uma revisão sistemática mostrou que stents farmacológicos reduzem a reestenose comparados aos não farmacológicos, mas sem diferença na sobrevida.[243]

Finalmente, o retransplante deve ser indicado para pacientes selecionados com DVE avançada com disfunção sistólica ou fisiologia cardíaca restritiva.[244]

4.4.2.2. Neoplasia

Juntamente da DVE, as neoplasias figuram entre os fatores de maior impacto na morbimortalidade do paciente em pós-operatório tardio de TxC. O uso contínuo das drogas imunossupressoras faz com que a chance de adquirir câncer seja maior entre os pacientes submetidos a transplante do que no público em geral. Além disto, a ocorrência de malignidades entre os pacientes transplantados cardíacos, em comparação, por exemplo, com os transplantados renais, é maior. Isto se justifica pelo regime mais intenso de imunossupressão.[245,246]

Em média, as neoplasias são diagnosticadas entre 3 e 5 anos após o transplante. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento das malignidades são tipo, duração e dose dos imunossupressores, infecções por alguns tipos específicos de vírus e exposição solar. As malignidades mais frequentes são, nesta ordem, as neoplasias cutâneas (Tabela 4.37), as Desordens Linfoproliferativas Pós-Transplante (DLPT) (Tabela

4.38) e o sarcoma de Kaposi. Neoplasias em órgãos sólidos, como pulmão, fígado, rins e cólon também têm sua frequência aumentada.[247,248] Curiosamente, alguns tipos de câncer, como o de mama e o de próstata, têm sua ocorrência reduzida entre os pacientes transplantados.

Embora seja o *net stage of immunosuppression* o principal determinante do risco de malignidade pós-transplante, algumas características específicas dos imunossupressores podem potencializar este risco. No caso dos inibidores de calcineurina, o estímulo à produção do Fator de Transformação do Crescimento Beta (TGF-β) induz comportamento invasivo a células ainda não cancerígenas. A azitromicina inibe reparo do DNA e induz erros nas leituras dos códons. Em contrapartida, estudos sugerem que o sirolimus suprime o crescimento e a proliferação de tumores, em modelos animais. Estudos em humanos, apesar de conflitantes, mostram redução do risco de desenvolver câncer nos pacientes em uso deste imunossupressor. O micofenolato, ao inibir a inosina-monofosfato desidrogenase, atua bloqueando o desenvolvimento de algumas neoplasias que cursam com elevados níveis dessa enzima. Estudos populacionais mostram que o risco de desenvolver câncer não é mais elevado em quem usa este antiproliferativo.[249]

A prevenção contra as neoplasias e as medidas terapêuticas, tantos as gerais como as específicas, estão listadas nas tabelas 4.39 e 4.40, respectivamente.

5. Transplante no Paciente Chagásico

5.1. Introdução

A emigração de milhões de latino-americanos para países mais desenvolvidos, como Estados Unidos, Canadá, países da Europa, entre outros, difundiu muitos casos detectados de infecção por *Trypanosoma cruzi*, gerando um problema não só de saúde pública, mas também epidemiológico, econômico, social e político.[250] A globalização da doença de Chagas, pela migração dos países endêmicos para os não endêmicos, tem demandado a expansão dos conhecimentos sobre a doença.

No Brasil a cardiomiopatia chagásica é a terceira causa mais comum de indicação de TxC, sendo precedida pelas cardiomiopatias dilatada e isquêmica, respectivamente.[251,252]

A etiologia chagásica apresenta pior prognóstico em pacientes com cardiomiopatia se comparada às outras etiologias.[253,254] No entanto, o resultado do transplante neste subgrupo de pacientes é melhor do que o de outras etiologias, já que os pacientes são mais jovens, possuem menos comorbidades e menores taxas de reoperações ou hipertensão pulmonar grave.[255] Em sua fase avançada e refratária, é uma indicação bem estabelecida para o TxC.[250]

Tabela 4.37 – Características das neoplasias cutâneas no paciente transplantado

Neoplasias cutâneas
Correspondem a quase 40% de todas as neoplasias pós-transplante
Os carcinoma espinocelular e basocelular são responsáveis por 90% dos casos
O risco de desenvolver carcinoma espinocelular é 65 a 250 vezes maior em pacientes transplantados; enquanto que para o carcinoma basocelular, este risco é 6 a 16 vezes maior
A apresentação clínica das lesões é semelhante a que ocorre na população em geral
O sacorma de Kaposi está relacionado ao herpes vírus 8; a apresentação clínica também é semelhante a da população em geral
Diagnóstico entre 13 e 21 meses após o transplante
Em 90% dos casos, ocorre manifestação apenas cutânea e ou mucosa; envolvimento visceral ocorre mais frequentemente nos transplantados cardíacos e hepáticos

Tabela 4.38 – Características das doenças linfoproliferativas pós-transplante (DLPT)

A infeção pelo EBV é um importante fator de risco, entretanto as neoplasias podem ocorrer em pacientes EBV negativos;
Uso de anticorpos monoclonais ou policlonais, além de infecção pelo CMV, também são fatores de risco
A maioria das doenças linfoproliferativas nos pacientes submetidos a um transplante originam-se de linfócitos B, com destaque para os linfomas não Hodgkins
As DLPT têm três formas de manifestação: a lesão precoce, as DLPT polimórficas e as DLPT monomórficas;
Lesão precoce: proliferação policlonal de linfócitos B, sem evidências de transformação maligna, gerando uma síndrome de mononucleose-like
A lesão precoce é mais comum em crianças e adultos jovens, e ocorre no primeiro ano pós-transplante
DLPT polimórficas: infiltração poli ou monoclonal, com evidências de transformação maligna, porém sem preencher critérios clínicos para um dos linfomas de células B ou T/NK dos pacientes imunocopetentes;
DLPT monomórficas: proliferação linfoide monoclonal que preenche critérios clínicos para um dos linfomas de células B ou T/NK dos pacientes imunocopetentes

EBV: Epstein-Barr vírus; CMV: citomegalovírus

Tabela 4.39 – Prevenção de neoplasias malignas

Medidas gerais	Utilizar a menor dose possível de imunossupressor
	Cessar tabagismo
	Avaliação periódica: pulmão cólon, útero, próstata e mama
Pele	Evitar exposição ao sol
	Protetor solar
	Exame físico e educação para autoexame da pele
DLPT	Evitar anticorpos monoclonal e policlonal
	Uso de aciclovir ou ganciclovir para profilaxia antiviral
	Monitorar carga viral de EBV, se possível, e considerar possível tratamento anti-viral, se redução da imunossupressão não for efetiva ou plausível

DLPT: doenças linfoproliferativas pós-transplante; EBV: Epstein-Barr vírus.

Tabela 4.40 – Tratamento das neoplasias malignas

Medidas usuais, se indicadas	Ressecção cirúrgica, quimioterapia e ou radioterapia
Medidas inespecíficas	Redução da imunossupressão
	Conversão da imunossupressão para inibidores de sinal de proliferação
Medidas específicas para DLPT	Agentes antivirais (rituximabe)

DLPT: doenças linfoproliferativas pós-transplante; EBV: Epstein-Barr vírus.

5.2. Peculiaridades na Avaliação do Receptor Chagásico

5.2.1. Hipertensão Pulmonar

A apresentação clínica mais frequente no paciente com cardiopatia chagásica é a IC biventricular, com predomínio dos sintomas relacionados à disfunção do ventrículo direito (estase jugular, hepatomegalia, ascite e edema de membros inferiores), associada a arritmias ventriculares, atriais e distúrbios de condução atrioventricular e intraventricular.[250] Em geral, estes pacientes têm valores menores de resistência vascular pulmonar, pressões na artéria pulmonar e GTP, sendo a hipertensão pulmonar uma entidade pouco comum no paciente chagásico, diminuindo a probabilidade de disfunção do ventrículo direito, patologia frequente após o TxC em outras etiologias.

5.2.2. Avaliação do Ventrículo Direito

O acometimento do ventrículo direito na doença de Chagas é precoce e frequente. Diversos estudos morfofuncionais de pacientes chagásicos têm demonstrado a utilidade da ecocardiografia (modo M e bidimensional) na análise da contratilidade global e segmentar dos ventrículos, na avaliação da função sistólica e diastólica ventricular, e na detecção de aneurismas e trombos. Apesar da ecocardiografia representar um método diagnóstico não invasivo e versátil na avaliação morfofuncional cardíaca, a avaliação do ventrículo direito por este método é tecnicamente limitada e subjetiva.[256]

A RMC na doença de Chagas permite avaliar as alterações morfológicas e funcionais e detectar alterações da contração segmentar de maneira mais precisa. O aneurisma apical, às vezes de difícil visualização pelo ecocardiograma, fica muito bem definido pela RMC, assim como a possível presença de trombo em seu interior. Tem importância também na avaliação de quantificar e fornecer informações exclusivas para o estadiamento clínico da doença. A presença de fibrose ventricular parece ter implicações prognósticas na cardiopatia chagásica. Alguns trabalhos têm demonstrado correlação positiva entre a extensão da área de fibrose miocárdica com o estágio mais avançado da cardiopatia, mas sua influência na terapêutica ainda carece de estudos específicos.[257,259]

5.2.3. Megacólon e Megaesôfago

Em receptores chagásicos, existe a possibilidade de alterações no trato gastrintestinal, que, de acordo com sua gravidade, aumentam os riscos de complicações no pós-operatório e podem comprometer o resultado do TxC. Uma avaliação criteriosa e individualizada antes do transplante deve ser realizada, para que estratégias terapêuticas possam ser definidas de maneira precoce ou após o TxC.[260,261]

No megaesôfago, o sintoma predominante é a disfagia, e os exames diagnósticos principais são a radiografia de esôfago contrastado, endoscopia digestiva alta e exame manométrico. Dentre os tratamentos disponíveis, estão o tratamento clínico conservador, a dilatação endoscópica e a correção cirúrgica, que deve ser feita de acordo com as condições clínicas e a gravidade do caso.

No megacólon o sintoma de constipação é predominante, sendo a colonoscopia e o enema opaco os métodos diagnósticos mais utilizados. Nesta situação, há maior risco de perfuração intestinal, fecaloma e volvo sigmoide no período pós-operatório. Tanto o megaesôfago quanto o megacólon podem ser contraindicações ao TxC, de acordo com sua gravidade.

5.3. Peculiaridades no Protocolo de Imunossupressão

A imunossupressão padrão utilizada nos grandes centros transplantadores para os pacientes chagásicos transplantados compreende o uso de corticosteroide, inibidor de calcineurina e antiproliferativo.[262] O conceito preponderante é que, por ser portador de infecção por *T. cruzi*, o paciente chagásico deve receber a menor intensidade de imunossupressão possível.[250]

Estudos comparando azatioprina e micofenolato no TxC de pacientes não chagásicos revelam superioridade do micofenolato em relação à rejeição e sobrevida.[131] Entretanto, estudos nacionais demonstraram maiores taxas de reativação chagásica com o uso do micofenolato, trazendo a discussão sobre a possibilidade de utilização de azatioprina ou doses menores de micofenolato nesta população. Em situações de rejeição grave ou persistente de pacientes que já utilizavam azatioprina cronicamente, a conversão por micofenolato tem sido orientada[263,264] (Tabela 5.1). Em relação aos corticoesteroides, recomenda-se a descontinuação a partir do sexto mês, visando à menor carga imunossupressora.[250,265]

Não há evidência disponível para pacientes chagásicos em relação ao uso dos inibidores da mTOR, metotrexato e/ou terapias de indução. Assim, estas medicações devem ser utilizadas conforme os protocolos das demais etiologias. Usa-se como conceito que a menor imunossupressão deve ser utilizada, visando à prevenção da reativação da doença de Chagas, no entanto, deve-se particularizar o paciente, especialmente os sensibilizados.

5.4. Diagnóstico e Tratamento da Reativação

5.4.1 Apresentação Clínica

A terapia imunossupressora instituída aumenta o risco de reativação da infecção pelo T. *cruzi*, cuja incidência após TxC varia de 21 a 45%.[265,266] Considerando a morbidade e a mortalidade potencial, o diagnóstico e o manejo apropriado da reativação da doença de Chagas no contexto de transplante de órgãos são extremamente importantes. Este procedimento deve ser realizado dentro de um protocolo clínico e laboratorial estruturado para monitorar a reativação da infecção e seu subsequente tratamento.[267-269] O diagnóstico da reativação se baseia em sinais e sintomas clínicos e/ou presença de parasitas no sangue, líquor, medula óssea ou outros tecidos.[270]

A monitoração clínica tem como objetivo identificar os primeiros sinais de reativação e estabelecer tratamento anti-*Trypanosoma* cruzi prontamente. A reativação clínica tem manifestações cardíacas e extracardíacas, incluindo miocardite, disfunção ventricular, arritmias, bloqueios atrioventriculares/intraventriculares novos no ECG, lesões cutâneas (nódulos subcutâneos, paniculite etc.), febre, acometimento de medula óssea ou manifestações neurológicas.[267,270] O diagnóstico diferencial entre a miocardite da rejeição e da reativação ainda constitui um grande desafio. A miocardite da reativação pode ser equivocadamente diagnosticada como rejeição do enxerto e ser tratada com intensificação do tratamento imunossupressor, conduta que pode agravar a reativação.[271] Na presença de infiltrado inflamatório, ninhos de amastigotas e ou PCR positiva para *T. cruzi* no miocárdio, podemos afirmar que existe reativação, mas não é possível excluir com segurança rejeição do enxerto associada. Apesar desta complexidade, as taxas de sobrevida dos pacientes chagásicos submetidos a TxC não difere das outras etiologias.[250,270, 271]

5.4.2. Diagnóstico Parasitológico da Reativação

O objetivo da monitoração laboratorial é identificar qualquer sinal subclínico de reativação, antes do estabelecimento de sintomas cardíacos e extracardíacos.[250,267]

As provas sorológicas têm utilidade somente em potenciais doadores, no diagnóstico de cardiomiopatia chagásica em potenciais receptores e em receptores soronegativos que recebem órgãos de doadores soropositivo.[250] Não têm papel no diagnóstico da reativação.

Tradicionalmente, o monitoramento laboratorial utilizava métodos parasitológicos (pesquisa direta do *T. cruzi* e hemoculturas) e exames histológicos seriados de BEM, na procura de amastigotas de *T. cruzi* – testes estes com baixa sensibilidade.[250] Nos últimos anos, vários estudos demonstraram o valor do teste da PCR no sangue periférico e miocárdio em detectar reativação precoce, antes do surgimento de sintomas e/ou disfunção do enxerto.[268,269,272] Quanto à frequência das visitas clínicas e da monitoração laboratorial, ainda não há consenso na literatura. A tabela 5.2 constitui sugestão de um protocolo de monitoração clínica, laboratorial e histológica para pacientes chagásicos submetidos a TxC e tratamento etiológico.

Tabela 5.1 – Recomendação do uso dos imunossupressores para pacientes chagásicos transplantados

Classe de Recomendação	Indicações	Nível de Evidência
I	Imunossupressão na menor dose possível	C
	Considerar conversão de azatioprina por micofenolato em caso de rejeição	
IIa	Preferir azatioprina ou micofenolato em dose reduzida como terapia de manutenção inicial	C

Tabela 5.2 – Monitorização clínica e laboratorial da reativação de infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, após transplante cardíaco na doença de Chagas e no tratamento etiológico

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
	Monitoramento	
I	Antes do transplante	C
	Dois testes sorológicos para doença de Chagas, realizados por diferentes métodos, para o potencial receptor e potencial doador	
	Após transplante	
	Consultas clínicas periódicas com atenção para sinais/sintomas de reativação, incluindo eletrocardiograma e ecocardiograma	
	Pesquisa de *Trypanosoma cruzi* de rotina no sangue (esfregaço, hemocultura e xenodiagnóstico) para diagnóstico de reativação da infecção	
	Biópsias endomiocárdicas periódicas de rotina, com pesquisa de *Trypanosoma cruzi* por histologia	
	Biópsias endomiocárdicas de rotina, com pesquisa de *Trypanosoma cruzi* por imuno-histoquímica quando houver inflamação moderada	
	Pesquisa de *Trypanosoma cruzi* em tecidos (pele, medula etc.) em quadro compatível com reativação da infecção por *Trypanosoma cruzi*	
IIa	Biópsias endomiocárdicas periódicas de rotina, com pesquisa de *Trypanosoma cruzi* por PCR	C
IIb	Pesquisa de *Trypanosoma cruzi* de rotina no sangue por PCR qualitativo ou quantitativo	C
	Tratamento	
I	Benzonidazol 5 mg/kg/dia durante 60 dias	C

PCR: reação em cadeia de polimerase.

5.4.3. Tratamento Etiológico da Reativação

Na presença de sinais/sintomas e/ou identificação do parasito no sangue, liquor ou tecido, recomenda-se iniciar tratamento etiológico imediatamente. No Brasil, o benzonidazol (derivado nitroimidazólico) é o medicamento recomendado como tratamento de primeira linha e deve ser obtido via Ministério da Saúde.[250,273]

Os comprimidos têm 100 mg da substância ativa. Sua absorção se dá pelo trato gastrintestinal, e a excreção é predominantemente renal, com meia-vida de 12 horas. A dose recomendada é de 5 mg/kg/dia, por 60 dias de tratamento, sendo a dose diária dividida em duas ou três vezes.[273] Seu efeito colateral mais importante é a dermatite do urticariforme, que ocorre em cerca de 30 a 60% dos pacientes, já no final da primeira semana de tratamento, apresentando boa resposta terapêutica com o uso de anti-histamínicos ou pequenas doses de corticosteroides.

Poucos são os casos que se acompanham de febre e adenomegalia, condições em que a medicação deve ser suspensa. Outros efeitos adversos incluem polineuropatia (mais tardia), com dor e/ou formigamento nos membros inferiores e anorexia. Leucopenia significativa e agranulocitose são raras e, quando presentes, também determinam interrupção do tratamento.[250,273] O nifurtimox não está disponível no Brasil. Estas medicações tripanossomicidas estão contraindicadas em gestantes e em pacientes com IR ou hepática.[250,273] Alopurinol na dose de 600 mg/dia durante 60 dias, para lesões cutâneas, e 900 mg/dia por 60 dias em casos de miocardite é uma alternativa em casos de reações adversas ao benzonidazol embora seus benefícios ainda necessitem de confirmação em maior número de pacientes [274].

Não existe evidência que suporte a estratégia de tratamento anti *T. cruzi* profilático da reativação. Estas drogas anti-*Trypanosoma* têm efeitos colaterais importantes e não levam a cura da infecção crônica. Um paciente pode ter mais de um episódio de reativação após tratamento. Portanto, é preciso manter a monitoração da reativação mesmo após tratamento anti anti-*Trypanosoma*.[250,267]

Errata

Considerar correta a seguinte numeração de página do sumário para os itens: onde se lê pág. 4, considerar 231; respectivamente: 5, 234; 6, 235; 7, 236; 10, 239; 11, 240; 13, 242; 15, 244; 16, 245; 18, 247; 19, 248; 20, 249; 21, 250; 22, 251; 23, 252; 30, 259; 33, 262; 34, 263; 35, 264; 37, 266; 39, 268; 41, 272; 44, 273; 46, 275; 47, 276; 48, 277; 49, 278; 50, 50; 51, 280. Para os itens indicados com as páginas 24-28 e 31-32, considerar: 4.1.2, 4.1.2.1, 4.1.2.2, A) Ciclosporina – pág. 253; B) Tacrolimus, 4.1.2.3, A) Azatioprina, B) Micofenolato, 4.1.2.4, A) Sirolimus – pág. 255; B) Evrrolimus, 4.1.3, 4.2, 4.2.1, 4.2.2, 4.2.2.1 – pág. 256; 4.2.2.2 – pág. 257; 4.2.3 – pág. 258; 4.2.3.1 – pág. 258; 4.2.3.2 – pág. 258; 4.3.2, 4.3.3, 4.3.3.1 – pág. 260; 4.3.3.2 – pág. 261.

Na página 251, a numeração correta dos itens “Gravidade" e "Biomarcadores”, respectivamente, é 3.4.4 e 3.4.5. Na página 252, a numeração correta do item “Estratégias de Prevenção e Tratamento” é 3.4.6.

Referências

1. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, et al; Heart Failure Society of America Guidelines Committee. Advanced (Stage D) Heart Failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. J Cardiac Fail. 2015;21(6):519-34. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.04.013.
2. Ross HJ. The ethics of risk and innovation. J Heart Lung Transplant. 2016;35(1):24-5. doi: 10.1016/j.healun.2015.05.009.
3. Demers P, Moffatt S, Oyer PE, Hunt SA, Reitz BA, Robbins RC. Long term results of heart transplantation in patient older than 60 years. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;126(1):224-31. PMID: 12878959.
4. Goldstein D, Bello R, Shin JJ, Stevens G, Zolty R, Maybaum S, et al. Outcomes of cardiac transplantation in septuagenarians. J Heart Lung Transplant. 2012;31(7):679-85. doi: 10.1016/j.healun.2012.03.019. Erratum in: J Heart Lung Transplant. 2014;33(3):326.
5. Cooper LB, Lu D, Mentz RJ, Rogers JG, Milano CA, Felker GM, et al. Cardiac transplantation for older patients: Characteristics and outcomes in the septuagenarian population. J Heart Lung Transplant. 2016;35(3):362-9. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.028.
6. Kittleson MM, Kobashigawa J. antibody-mediated rejection: review. Curr Opin Organ Transplant. 2012;17(5):551-7. doi: 10.1097/MOT.0b013e3283577fef.
7. Kobashigawa J, Mehra M, West L, Kerman R, George J, Rose M, et al; Consensus Conference Participants. Report from a consensus conference on the sensitized patient awaiting heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2009;28(3):213-25. doi: 10.1016/j.healun.2008.12.017.
8. Appel JZ 3rd, Hartwig MG, Cantu E 3rd, Palmer SM, Reinsmoen NL, Davis RD. Role of flow cytometry to define unacceptable HLA antigens in lung transplant recipients with HLA-specific antibodies. Transplantation. 2006;81(7):1049-57. doi: 10.1097/01.tp.0000204046.89396.c5.
9. Chih S, Patel J. Desensitization strategies in adult heart transplantation-Will persistence pay off? J Heart Lung Transplant. 2016;35(8):962-72. doi: 10.1016/j.healun.2016.03.021.
10. Kobashigawa JA, Patel JK, Kittleson MM, Kawano MA, Kiyosaki KK, Davis SN, et al. The long-term outcome of treated sensitized patients who undergo heart transplantation. Clin Transplant 2011; 25(1):E61-7. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01334.x.
11. Patel J, Everly M, Chang D, Kittleson M, Reed E, Kobashigawa J. Reduction of alloantibodies via proteasome inhibition in cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 2011;30(12):1320-6. doi: 10.1016/j.healun.2011.08.009.
12. Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, Leffell MS, King KE, Burdick J, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. Transplantation. 2000;70(6):887-95. PMID: 11014642.
13. Sonnenday CJ, Ratner LE, Zachary AA, Burdick JF, Samaniego MD, Kraus E, et al. Preemptive therapy with plasmapheresis/intravenous immunoglobulin allows successful live donor renal transplantation in patients with a positive cross-match. Transplant Proc. 2002;34(5):1614-6. PMID: 12176507.
14. Schweitzer EJ, Wilson JS, Fernandez-Vina M, Fox M, Gutierrez M, Wiland A, et al. A high panel-reactive antibody rescue protocol for cross-match-positive live donor kidney transplants. Transplantation. 2000;70(10):1531-6. PMID: 11118102.
15. Gloor JM, DeGoey SR, Pineda AA, Moore SB, Prieto M, Nyberg SL, et al. Overcoming a positive crossmatch in living-donor kidney transplantation. Am J Transplant. 2003;3(8):1017-23. PMID: 12859539.
16. Patel J, Everly M, Chang D, Kittleson M, Reed E, Kobashigawa J. Reduction of alloantibodies via proteasome inhibition in cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 2011 Dec;30(12):1320-6. doi: 10.1016/j.healun.2011.08.009.
17. Jordan SC, Vo AA, Peng A, Toyoda M, Tyan D. Intravenous gammaglobulin (IVIG): a novel approach to improve transplant rates and outcomes in highly HLA-sensitized patients. Am J Transplant. 2006;6(3):459-66. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01214.x.
18. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. N Engl J Med. 2008;359(3):242-51. doi: 10.1056/NEJMoa0707894.
19. Vo AA, Peng A, Toyoda M, Kahwaji J, Cao K, Lai CH, et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. Transplantation. 2010;89(9):1095-102. doi: 10.1097/TP.0b013e3181d21e7f.
20. Steimle AE, Stevenson LW, Chelimsky-Fallick C, Fonarow GC, Hamilton MA, Moriguchi JD, et al. Sustained hemodynamic efficacy of therapy tailored to reduce filling pressures in survivors with advanced heart failure. Circulation. 1997;96(4):1165. PMID: 9286945.
21. Gerges C, Gerges M, Lang MB, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in "out-of-proportion" pulmonary hypertension. Chest. 2013;143(3):758-766. doi: 10.1378/chest.12-1653.
22. Nagy AI, Venkateshvaran A, Merkely B, Lund LH, Manouras A. Determinants and prognostic implications of the negative diastolic pulmonary pressure gradient in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. Eur J Heart Fail. 2017;19(1):88-97. doi: 10.1002/ejhf.675.
23. Narula J, Bennett LE, DiSalvo T, Hosenpud JD, Semigran MJ, Dec GW. Outcomes in recipients of combined heart-kidney transplantation: multiorgan, same-donor transplant study of the International Society of Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing Scientific Registry. Transplantation. 1997;63(6):861-7. PMID: 9089227.
24. Ruderman I, Sevastos J, Anthony C, Ruygrok P, Chan W, Javorsky G, et al. Outcomes of simultaneous heart-kidney and lung-kidney transplantations: the Australian and New Zealand experience. Intern Med J. 2015;45(12):1236-41. doi: 10.1111/imj.12865.
25. Russo MJ, Rana A, Chen JM, Hong KN, Gelijns A, Moskowitz A, et al. Pretransplantation patient characteristics and survival following combined heart and kidney transplantation: an analysis of the United Network for Organ Sharing Database. Arch Surg. 2009;144(3):241-6. doi: 10.1001/archsurg.2008.559.
26. Ruzza A, Czer LS, Trento A, Esmailian F. Combined heart and kidney transplantatiojn: what is the appropriate surgical sequence? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013;17(2):416-8. doi: 10.1093/icvts/ivt172.
27. Dunlay SM, Park SJ, Joyce LD, Daly RC, Stulak JM, McNallan SM, et al. Frailty and outcomes after implantation of left ventricular assist device as destination therapy. J Heart Lung Transplant. 2014;33(4):359-65. doi: 10.1016/j.healun.2013.12.014.
28. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence of a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):M146-56. PMID: 11253156.
29. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: the current picture. J Heart Lung Transplant. 2009;28(6):535-41. doi: 10.1016/j.healun.2009.02.015.
30. Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Villa-Arranz A, Delgado-Jimenez J, et al. Preoperative INTERMACS profiles determine postoperative outcomes in critically ill patients undergoing emergency heart transplantation: analysis of the Spanish National Heart Transplant Registry. Circ Heart Fail. 2013;6(4):763-72. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000237.
31. Renlund D, Taylor D, Kfoury A, Shaddy R. New UNOS rules: historical background and implications for transplantation management. United Network for Organ Sharing. J Heart Lung Transplant. 1999;18(11):1065-70. PMID: 10598729.

32. Quader MA, Wolfe LG, Kasirajan V. Heart transplantation outcomes in patients with continuous-flow left ventricular assist device-related complications. J Heart Lung Transplant. 2015;34(1):75-81. doi: 10.1016/j.healun.2014.07.015.

33. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Pediatric Transplantation Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Heart Failure and Transplantation Council. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. J Heart Lung Transplant. 2016;35(1):1-23. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.023.

34. Gilotra NA, Stevens GR. Temporary mechanical circulatory support: a review of the options, indications, and outcomes. Clin Med Insights Cardiol. 2014;8(Suppl 1):75-85. doi: 10.4137/CMC.S15718.

35. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. J Heart Lung Transplant. 2015;34(12):1495-504. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.003.

36. Ayub-Ferreira SM, Souza Neto JD, Almeida DR, Biselli B, Avila MS, Colafranceschi AS, et al. Diretriz de assistência circulatória mecânica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2016;107(2 Supl 2):1-33. doi: http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160128.

37. Feldman A, Marcelino CA, Beneli Prado L, Fusco CC, de Araújo MN, Ayoub AC, et al. Reasons for refusing a donor heart for transplantation in Brazil. Clin Transplant. 2016;30(7):774-8. doi: 10.1111/ctr.12747.

38. Smits JM, De Pauw M, de Vries E, Rahmel A, Meiser B, Laufer G, et al. Donor scoring system for heart transplantation and the impact on patient survival. J Heart Lung Transplant. 2012;31(4):387-97. doi: 10.1016/j.healun.2011.11.005.

39. Braulio R, Sanches MD, Teixeira Junior AL, Costa PH, Moreira Mda C, Rocha MA et al. Associated clinical and laboratory markers of donor on allograft function after heart transplant. Braz J Cardiovasc Surg. 2016;31(2):89-97. doi: http://dx.doi.org/10.5935/1678-9741.20160025.

40. Smith JW, O'Brien KD, Dardas T, Pal JD, Fishbein DP, Levy WC, et al. Systematic donor selection review process improves cardiac transplant volumes and outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg. 2016;151(1):238-43. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.081.

41. Kilic A, Emani S, Sai-Sudhakar CB, Higgins RS, Whitson BA. Donor selection in heart transplantation. J Thorac Dis. 2014;6(8):1097-104. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.23.

42. Samsky MD, Patel CB, Owen A, Schulte PJ, Jentzer J, Rosenberg PB, et al. Ten-year experience with extended criteria cardiac transplantation. Circ Heart Fail. 2013;6(6):1230-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000296.

43. Nelson HM, Glazier AK, Delmonico FL. Changing patterns of organ donation: brain dead donors are not being lost by donation after circulatory death. Transplantation. 2016;100(2):446-50. doi: 10.1097/TP.0000000000000954.

44. Pilcher D, Gladkis L, Arcia B, Bailey M, Cook D, Cass Y, et al. Estimating the number of organ donors in Australian Hospitals--implications for monitoring organ donation practices. Transplantation. 2015;99(10):2203-9. doi: 10.1097/TP.0000000000000716.

45. Pinsard M, Ragot S, Mertes PM, Bleichner JP, Zitouni S, Cook F, et al. Interest of low-dose hydrocortisone therapy during brain-dead organ donor resuscitation: the CORTICOME study. Crit Care. 2014;18(4):R158. doi: 10.1186/cc13997.

46. Joseph B, Aziz H, Pandit V, Kulvatunyou N, Sadoun M, Tang A, et al. Levothyroxine therapy before brain death declaration increases the number of solid organ donations. J Trauma Acute Care Surg. 2014;76(5):1301-5. doi: 10.1097/TA.0000000000000184.

47. Novitzky D, Mi Z, Videla LA, Collins JF, Cooper DK. Hormone resuscitation therapy for brain-dead donors - is insulin beneficial or detrimental? Clin Transplant. 2016;30(7):754-9. doi: 10.1111/ctr.12742.

48. Citerio G, Cypel M, Dobb GJ, Dominguez-Gil B, Frontera JA, Greer DM, et al. Organ donation in adults: a critical care perspective. Intensive Care Med. 2016;42(3):305-15. doi: 10.1007/s00134-015-4191-5.

49. Brasil. Lei n. 9434 de 04 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos e tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências. [Acesso em 2017 abril 14]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9434.htm.

50. Brasil. Decreto n. 2268 de 30 de junho de 1997. Regulamenta a Lei n. 9434 de 04 de fevereiro de 1997 que dispõe sobre a remoção de órgãos e tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências. [Acesso em 2017 abril 14]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/1997/d2268.htm.

51. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 2600 de 21 de outubro de 2009. Aprova regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes. [Acesso em 2017 abril 14]. Disponível em: http://sbn.org.br/app/uploads/portaria2600.pdf.

52. Barsil. Planalto. Presidência da República [Internet]. [Acesso em 2017 abr 14. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/LEIS_2001/L10211.htm.

53. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde Legis. [Internet]. [Acesso em 2017 abr 14]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html.

54. Westphal GA. A simple bedside approach to therapeutic goals achievement during the management of deceased organ donors--An adapted version of the "VIP" approach. Clin Transplant. 2016;30(2):138-44. doi: 10.1111/ctr.12667.

55. Arcanjo RA, Oliveira LC, Silva DD. Reflections about intra-hospital commission about organs and tissues donation for transplants. Rev Bioet. 2013;21(1):119-25. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1983-80422013000100014.

56. Ackemann J, Gross W, Mory M, Schaefer M, Gebhard MM. Celsior versus custodiol: early postischemic recovery after cardioplegia and ischemia at 5 degrees C. Ann Thorac Surg. 2002;74(2):522-9. PMID: 12173839.

57. Pickering JG, Boughner DR. Fibrosis in the transplanted heart and its relation to donor ischemic time. Assessment with polarized light microscopy and digital image analysis. Circulation. 1990;81(3):949-58. PMID: 2306841.

58. Benden C, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Christie JD, Dipchand AI, Dobbels F, et al; International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. J Heart Lung Transplant. 2012;31(10):1087-95. doi: 10.1016/j.healun.2012.08.005.

59. Atik FA, Couto CF, Tirado FP, Moraes CS, Chaves RB, Vieira NW, et al. Addition of long-distance heart procurement promotes changes in heart transplant waiting list status. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2014;29(3):344-9. doi: http://dx.doi.org/10.5935/1678-9741.20140046.

60. Pfugfelder PW, Singh NR, McKenzie FN, Menkis AH, Novick RJ, Kostuk WJ. Extending cardiac allograft ischemic time and donor age: effect on survival and long-term cardiac function. J Heart Lung Transplant. 1991;10(3):394-400. PMID: 1854767.

61. Scheule AM, Zimmerman GJ, Johnston JK, Razzouk AJ, Gundry SR, Bailey LL. Duration of graft cold ischemia does not affect outcomes in pediatric heart transplant recipients. Circulation. 2002;106(12 Suppl 1): I163-7. PMID: 12354727.

62. Lynch RJ, Mathur AK, Hundley JC, Kubus J, Pietroski RE, Mattice BJ, et al. Improving organ procurement practices in Michigan. Am J Transplant. 2009;9(10):2416-23. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02784.x.

63. Bacal F, Souza-Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [II Brazilian Guidelines for Cardiac Transplantation]. Arq Bras Cardiol. 2010;94(1 Suppl):e16-76. PMID: 20625634.

64. Camp PC Jr. Heart transplantation: donor operation for heart and lung transplantation. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2010;15(2):125-37. doi:10.1053/j.optechstcvs.2010.04.003.

65. Jahania MS, Sanchez JA, Narayan P, Lasley RD, Mentzer RM Jr. Heart preservation for transplantation: principles and strategies. Ann Thorac Surg. 1999;68(5):1983-7. PMID: 10585116.

66. Latchana N, Peck JR, Whitson B, Black SM. Preservation solutions for cardiac and pulmonary donor grafts: a review of the current literature. J Thorac Dis. 2014;6(8):1143-9. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.05.14. Erratum in: J Thorac Dis. 2014;6(9):E207-8.

67. Wildhirt SM, Weis M, Schulze C, Conrad N, Rieder G, Enders G, et al. Effects of Celsior and University of Wisconsin preservation solutions on hemodynamics and endothelial function after cardiac transplantation in humans: a single-center, prospective, randomized trial. Transpl Int. 2000;13 Suppl 1:S203-11. PMID: 11111997.

68. Michel P, Vial R, Rodriguez C, Ferrera R. A comparative study of the most widely used solutions for cardiac graft preservation during hypothermia. J Heart Lung Transplant. 2002;21(9):1030-9. PMID: 12231375.

69. Leprince P, Popov AF, Simon AR, Benk C, Siepe M. Ex vivo perfusion of the heart with the use of the Organ Care System. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;49(5):1318-20. doi: 10.1093/ejcts/ezw075.

70. Ranjit J, Liao K. Orthotopic heart transplantation. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2010;15(2):138-46. doi: 10.1053/j.optechstcvs.2010.04.001

71. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. S Afr Med J. 1967;41(48):1271-4. PMID: 4170370.

72. Hunt SA. Taking heart--cardiac transplantation past, present and future. N Engl J Med. 2006;355(3):231-5. doi: 10.1056/NEJMp068048. Erratum in: N Engl J Med. 2006;355(9):967.

73. Smith JA, Dunning JJ, McNeil K, Cave M, Large SR, Wallwork J. Post-operative management of the heart transplant patient. Clin Intensive Care.1994;5(4):180-5. PMID: 10150544.

74. Ramakrishna H, Jaroszewski DE, Arabia FA. Adult cardiac transplantation: a review of perioperative management Part-I. Ann Card Anaesth. 2009;12(1):71-8. PMID: 19136760.

75. Ramakrishna H, Jaroszewski DE, Arabia FA. Adult cardiac transplantation: a review of perioperative management (part-II). Ann Card Anaesth. 2009;12(2):155-65. doi: 10.4103/0971-9784.53441.

76. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. Crit Care Med. 2012;40(12):3251-76. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182653269.

77. Kogan A, Preisman S, Bar A, Sternik L, Lavee J, Malachy A, et al. The Impact of hyperlactatemia on postoperative outcome after adult cardiac surgery. J Anesth. 2012;26(2):174-8. doi: 10.1007/s00540-011-1287-0.

78. Longrois D, Hoeft A, De Hert S. 2014 European Society of Cardiology/European Society of Anaesthesiology guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: a short explanatory statement from the European Society of Anaesthesiology members who participated in the European Task Force. Eur J Anaesthesiol. 2014;31(10):513-6. doi: 10.1097/EJA.0000000000000155.

79. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella G, Ball J, Grounds RM, et al. Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. Crit Care. 2013;17(2):209. doi: 10.1186/cc11823.

80. Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K; Optimisation Systematic Review Steering Group. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a Cochrane Systematic Review. Br J Anaesth. 2013;111(4):535-48. doi: 10.1093/bja/aet155.

81. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE; American College of Physicians. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: Systematic review for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2006;144(8):581-95. PMID: 16618956.

82. Canet J, Gallart L. Predicting postoperative pulmonary complications in the general population. Curr Opin Anaesthesiol. 2013;26(2):107-15. doi: 10.1097/ACO.0b013e32835e8acd.

83. Hedenstierna G. Oxygen and anesthesia: what lung do we deliver to the post-operative ward? Acta Anaesthesiol Scand. 2012;56(6):675-85. doi: 10.1111/j.1399-6576.2012.02689.x.

84. Heimberg C, Winterhalter M, Strüber M, Piepenbrock S, Bund M. Pressure-controlled versus volume-controlled one-lung ventilation for MIDCAB. Thorac Cardiovasc Surg. 2006;54(8):516-20. doi: 10.1055/s-2006-924413.

85. Hemmes SN, Serpa Neto A, Schultz MJ. Intraoperative ventilatory strategies to prevent postoperative pulmonary complications: a meta-analysis. Curr Opin Anaesthesiol. 2013;26(2):126-33. doi: 10.1097/ACO.0b013e32835e1242.

86. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, Pasqualucci Mde O, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. JAMA. 2012;308(16):1651-9. doi: 10.1001/jama.2012.13730.

87. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, et al; IMPROVE Study Group. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. N Engl J Med. 2013;369(5):428-37. doi: 10.1056/NEJMoa1301082.

88. Unzueta C, Tusman G, Suarez-Sipmann F, Böhm S, Moral V. Alveolar recruitment improves ventilation during thoracic surgery: a randomized controlled trial. Br J Anaesth. 2012;108(3):517-24. doi: 10.1093/bja/aer415.

89. Neligan PJ. Postoperative noninvasive ventilation. Anesthesiol Clin. 2012;30(3):495-511. doi: 10.1016/j.anclin.2012.07.002.

90. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, et al; TITRe2 Investigators. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. N Engl J Med. 2015;372(11):997-1008. doi: 10.1056/NEJMoa1403612. Erratum in: N Engl J Med. 2015;372(23):2274.

91. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. JAMA. 2010;304(14):1559-67. doi: 10.1001/jama.2010.1446.

92. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al; ATACAS Investigators of the ANZCA Clinical Trials Network. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-atery surgery. N Engl J Med. 2017;376(2):136-148. doi: 10.1056/NEJMoa1606424.

93. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Anesthesiology. 2015;122(2):241-75. doi: 10.1097/ALN.0000000000000463.

94. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, Leprince P, Esmailian F, Luu M, et al; Consensus Conference participants. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 2014;33(4):327-40. doi: 10.1016/j.healun.2014.02.027.

95. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D; ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2005;24(10):1454-9. doi: 10.1016/j.healun.2004.11.049.

96. Iyer A, Kumarasinghe G, Hicks M, Watson A, Gao L, Doyle A, et al. Primary graft failure after heart transplantation. J Transplant. 2011;2011:175768. doi: 10.1155/2011/175768.

97. Wever-Pinzon O, Edwards LB, Taylor DO, Kfoury AG, Drakos SG, Selzman CH, et al. Association of recipient age and causes of heart transplant mortality: Implications for personalization of post-transplant management-An analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. J Heart Lung Transplant. 2017;36(4):407-17. doi: 10.1016/j.healun.2016.08.008.

98. Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, Ramlawi B, Chen JM, Takayama H, et al. Factors associated with primary graft failure after heart transplantation. Transplantation. 2010;90(4):444-50. doi: 10.1097/TP.0b013e3181e6f1eb.

99. Hong KN, Iribarne A, Worku B, Takayama H, Gelijns AC, Naka Y, et al. Who is the high-risk recipient? Predicting mortality after heart transplant using pretransplant donor and recipient risk factors. Ann Thorac Surg. 2011;92(2):520-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.02.086.

100. Segovia J, Cosio MD, Barcelo JM, Bueno MG, Pavía PG, Burgos R, et al. RADIAL: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2011;30(6):644-51. doi: 10.1016/j.healun.2011.01.721.

101. Cosío-Carmena MD, Gómez Bueno M, Almenar L, Delgado JF, Arizón JM, González Vilchez F, et al. Primary graft failure after heart transplantation: characteristics in a contemporary cohort and performance of the RADIAL risk score. J Heart Lung Transplant. 2013;32(12):1187-95. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.004.

102. Boccheciampe N, Audibert G, Rangeard O, Charpentier C, Perrier JF, Lalot JM, et al. Serum troponin Ic values in organ donors are related to donor myocardial dysfunction but not to graft dysfunction or rejection in the recipients. Int J Cardiol. 2009;133(1):80-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.12.006.

103. Khush KK, Menza RL, Babcock WD, Zaroff JG. Donor cardiac troponin I levels do not predict recipient survival after cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 2007;26(10):1048-53. doi: 10.1016/j.healun.2007.07.026.

104. Potapov EV, Ivanitskaia EA, Loebe M, Möckel M, Müller C, Sodian R, et al. Value of cardiac troponin I and T for selection of heart donors and as predictors of early graft failure. Transplantation. 2001;71(10):1394-400. PMID: 11391225.

105. Vorlat A, Conraads VM, Jorens PG, Aerts S, Van Gorp S, Vermeulen T, et al. Donor B-type natriuretic peptide predicts early cardiac performance after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2012;31(6):579-84. doi: 10.1016/j.healun.2012.02.009.

106. Birks EJ, Burton PB, Owen V, Mullen AJ, Hunt D, Banner NR, et al. Elevated tumor necrosis factor- alpha and interleukin-6 in myocardium and serum of malfunctioning donor hearts. Circulation. 2000;102(19 Suppl 3):III352-8. PMID: 11082413.

107. Wagner FD, Jonitz B, Potapov EV, Qedra N, Wegscheider K, Abraham K, et al. Procalcitonin, a donor- specific predictor of early graft failure-related mortality after heart transplantation. Circulation. 2001;104(12 Suppl1):I192-6. PMID: 11568054.

108. Aharinejad S, Andrukhova O, Gmeiner M, Thomas A, Aliabadi A, Zuckermann A, et al. Donor serum SMARCAL1 concentrations predict primary graft dysfunction in cardiac transplantation. Circulation. 2009;120(11 Suppl):S198-205. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.842971.

109. Nicolas-Robin A, Salvi N, Medimagh S, Amour J, Le Manach Y, Coriat P, et al. Combined measurements of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in potential organ donors. Intensive Care Med. 2007;33(6):986-92. doi: 10.1007/s00134-007-0601-7.

110. Potapov EV, Wagner FD, Loebe M, Ivanitskaia EA, Müller C, Sodian R, et al. Elevated donor cardiac troponin T and procalcitonin indicate two independent mechanisms of early graft failure after heart transplantation. Int J Cardiol. 2003;92(2-3):163-7. PMID: 14659848.

111. Ardehali A, Esmailian F, Deng M, Soltesz E, Hsich E, Naka Y, et al; PROCEED II trial investigators. Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial. Lancet. 2015;385(9987):2577-84. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60261-6.

112. D'Alessandro C, Golmard JL, Barreda E, Laali M, Makris R, Luyt CE, et al. Predictive risk factors for primary graft failure requiring temporary extra-corporeal membrane oxygenation support after cardiac transplantation in adults. Eur J Cardiothorac Surg. 2011;40(4):962-9. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.01.064.

113. Taghavi S, Zuckermann A, Ankersmit J, Wieselthaler G, Rajek A, Laufer G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation is superior to right ventricular assist device for acute right ventricular failure after heart transplantation. Ann Thorac Surg. 2004;78(5):1644-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.04.059.

114. Thomas HL, Dronavalli VB, Parameshwar J, Bonser RS, Banner NR; Steering Group of the UK Cardiothoracic Transplant Audit. Incidence and outcome of Levitronix CentriMag support as rescue therapy for early cardiac allograft failure: a United Kingdom national study. Eur J Cardiothorac Surg. 2011;40(6):1348-54. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.02.045.

115. Rosenberg PB, Vriesendorp AE, Drazner MH, Dries DL, Kaiser PA, Hynan LS, et al. Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 2005;24(9):1327-31. doi: 10.1016/j.healun.2004.08.003.

116. Mehra MR, Zucker MJ, Wagoner L, Michler R, Boehmer J, Kovarik J, et al. A multicenter, prospective, randomized double-blind trial of basiliximab in heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2005;24(9):1297-304. doi: 10.1016/j.healun.2004.09.010.

117. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al; International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report--2012. J Heart Lung Transplant. 2012;31(10):1052-64. doi: 10.1016/j.healun.2012.08.002.

118. Hershberger RE, Starling RC, Eisen HJ, Bergh CH, Kormos RL, Love RB, et al. Daclizumab to prevent rejection after cardiac transplantation. N Engl J Med. 2005;352(26):2705-13. doi: 10.1056/NEJMoa032953.

119. Teuteberg JJ, Shullo MA, Zomak R, Toyoda Y, McNamara DM, Bermudez C, et al. Alemtuzumab induction prior to cardiac transplantation with lower intensity maintenance immunosuppression: one-year outcomes. Am J Transplant. 2010;10(2):382-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02856.x

120. Segovia J, Rodríguez-Lambert JL, Crespo-Leiro MG, Almenar L, Roig E, Gómez-Sánchez MA, et al. A randomized multicenter comparison of basiliximab and muromonab (OKT3) in heart transplantation: SIMCOR study. Transplantation. 2006;81(11):1542-8. doi: 10.1097/01.tp.0000209924.00229.e5.

121. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. J Heart Lung Transplant. 2015;34(10):1244-54. doi: 10.1016/j.healun.2015.08.003.

122. Miller LW, Wolford T, McBride LR, Peigh P, Pennington DG. Successful withdrawal of corticosteroids in heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 1992;11(2 Pt 1):431-4. PMID: 1571342.

123. Teuteberg JJ, Shullo M, Zomak R, McNamara D, McCurry K, Kormos RL. Aggressive steroid weaning after cardiac transplantation is possible without the additional risk of significant rejection. Clin Transplant. 2008;22(6):730-7. doi: 10.1111/j.1399-0012.2008.00868.x.

124. Groetzner J, Meiser BM, Schirmer J, vScheidt W, Klauss V, Cremer P, et al. Tacrolimus or cyclosporine for immunosuppression after cardiac transplantation: which treatment reveals more side effects during long-term follow-up? Transplant Proc. 2001;33(1-2):1461-4. PMID: 11267373.

125. Meiser BM, Uberfuhr P, Fuchs A, Schmidt D, Pfeiffer M, Paulus D, et al. Single-center randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of acute myocardial rejection. J Heart Lung Transplant. 1998;17(8):782-8. PMID: 9730427.

126. Rinaldi M, Pellegrini C, Martinelli L, Goggi C, Gavazzi A, Campana C, et al. FK506 effectiveness in reducing acute rejection after heart transplantation: a prospective randomized study. J Heart Lung Transplant. 1997;16(10):1001-10. PMID: 9361242.

127. Reichart B, Meiser B, Viganò M, Rinaldi M, Martinelli L, Yacoub M, et al. European Multicenter Tacrolimus (FK506) Heart Pilot Study: one-year results--European Tacrolimus Multicenter Heart Study Group. J Heart Lung Transplant. 1998;17(8):775-81. PMID: 9730426.

128. Kobashigawa JA, Patel J, Furukawa H, Moriguchi JD, Yeatman L, Takemoto S, et al. Five-year results of a randomized, single-center study of tacrolimus vs microemulsion cyclosporine in heart transplant patients. J Heart Lung Transplant. 2006;25(4):434-9. doi: 10.1016/j.healun.2005.11.452.

129. Palmer SM, Baz MA, Sanders L, Miralles AP, Lawrence CM, Rea JB, et al. Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. Transplantation. 2001;71(12):1772-6. PMID: 11455257.

130. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. Transplantation. 1998;66(4):507-15. PMID: 9734496.

131. Kobashigawa JA, Renlund DG, Gerosa G, Almenar L, Eisen HJ, Keogh AM, et al; ERL2401 Heart Study Investigators. Similar efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS, myfortic) compared with mycophenolate mofetil (MMF) in de novo heart transplant recipients: results of a 12-month, single-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. J Heart Lung Transplant. 2006;25(8):935-41. doi: 10.1016/j.healun.2006.04.005.

132. Lehmkuhl H, Hummel M, Kobashigawa J, Ladenburger S, Rothenburger M, Sack F, et al. Enteric-coated mycophenolate-sodium in heart transplantation: efficacy, safety, and pharmacokinetic compared with mycophenolate mofetil. Transplant Proc. 2008;40(4):953-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.03.046.

133. Bacal F, Silva CP, Pires PV, Mangini S, Fiorelli AI, Stolf NG, et al. Transplantation for Chagas' disease: an overview of immunosuppression and reactivation in the last two decades. Clin Transplant. 2010;24(2):E29-34. doi: 10.1111/j.1399-0012.2009.01202.x.

134. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, Galbraith A, O'Driscoll G, et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. Circulation. 2004;110(17):2694-700. doi: 10.1161/01.CIR.0000136812.90177.94.

135. García-Luque A, Cordero E, Torelló J, Lage E, Juan JM, Cisneros JM, et al. Sirolimus-associated pneumonitis in heart transplant recipients. Ann Pharmacother. 2008;42(7):1143-5. doi: 10.1345/aph.1L044.

136. Khalife WI, Kogoj P, Kar B. Sirolimus-induced alveolar hemorrhage. J Heart Lung Transplant. 2007;26(6):652-7. doi: 10.1016/j.healun.2007.02.010.

137. Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC, Pauly DF, Kfoury A, Ross H, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. Am J Transplant. 2013;13(5):1203-16. doi: 10.1111/ajt.12181.

138. Watanabe T, Seguchi O, Nishimura K, Fujita T, Murata Y, Yanase M, et al. Suppressive effects of conversion from mycophenolate mofetil to everolimus for the development of cardiac allograft vasculopathy in maintenance of heart transplant recipients. Int J Cardiol. 2016 Jan 15;203:307-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.082.

139. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al; International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010;29(8):914-56. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.034.

140. Mattner F, Kola A, Fischer S, Becker T, Haverich A, Simon A, et al. Impact of bacterial and fungal donor organ contamination in lung, heart-lung, heart and liver transplantation. Infection. 2008;36(3):207-12. doi: 10.1007/s15010-007-7157-x.

141. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al; Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. Transplantation. 2013;96(4):333-60. doi: 10.1097/TP.0b013e31829df29d.

142. Wilck MB, Zuckerman RA; AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes simplex virus in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2013 Mar;13 Suppl 4:121-7. doi: 10.1111/ajt.12105.

143. Derouin F, Pelloux H. ESCMID Study Group on Clinical Parasitology. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. Clin Microbiol Infect. 2008;14(12):1089-101. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02091.x.

144. Strabelli TM, Siciliano RF, Vidal Campos S, Bianchi Castelli J, Bacal F, Bocchi EA, et al. Toxoplasma gondii myocarditis after adult heart transplantation: successful prophylaxis with pyrimethamine. J Trop Med. 2012;2012:853562. doi: 10.1155/2012/853562.

145. Martin SI, Fishman JA; AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2013 Mar;13 Suppl 4:272-9. doi: 10.1111/ajt.12119.

146. Schwartz BS, Mawhorter SD; AST Infectious diseases community of practice. Parasitic infections in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2013 Mar;13 Suppl 4:280-303. doi: 10.1111/ajt.12120.

147. Danziger-Isakov L, Kumar D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2013 Mar;13 Suppl 4:311-7. doi: 10.1111/ajt.12122.

148. Danzinger-Isakov L, Kumar D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. Am J Transplant. 2009 Dec;9 Suppl 4:S258-62. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02917.x.

149. Stehlik J, Starling RC, Movsesian MA, Fang JC, Brown RN, Hess ML, et al; Cardiac Transplant Research Database Group. Utility of long-term surveillance endomyocardial biopsy: a multi-institutional analysis. J Heart Lung Transplant. 2006;25(12):1402-9. doi: 10.1016/j.healun.2006.10.003.

150. Orrego CM, Cordero-Reyes AM, Estep JD, Loebe M, Torre-Amione G. Usefulness of routine surveillance endomyocardial biopsy 6 months after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2012;31(8):845-9. doi: 10.1016/j.healun.2012.03.015.

151. Badano LP, Miglioranza MH, Edvardsen T, Colafranceschi AS, Muraru D, Bacal F, et al. European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(9):919-48. doi: 10.1093/ehjci/jev139.

152. Reed EF, Hong B, Ho E, Harris PE, Weinberger J, Suciu-Foca N. Monitoring of soluble HLA alloantigens and anti-HLA antibodies identifies heart allograft recipients at risk of transplant-associated coronary artery disease. Transplantation. 1996;61(4):566-72. PMID: 8610382.

153. Kaczmarek I, Deutsch M, Kauke T, Beiras-Fernandez A, Schmoeckel M, Vicol C, et al. Donor-specific HLA alloantibodies: long-term impact on cardiac allograft vasculopathy and mortality after heart transplant. Exp Clin Transplant. 2008;6(3):229-35. PMID: 18954302.

154. Ho EK, Vlad G, Vasilescu ER, de la Torre L, Colovai AI, Burke E, et al. Pre- and posttransplantation allosensitization in heart allograft recipients: major impact of de novo alloantibody production on allograft survival. Hum Immunol. 2011;72(1):5-10. doi: 10.1016/j.humimm.2010.10.013.

155. Reinsmoen NL, Lai CH, Mirocha J, Cao K, Ong G, Naim M, et al. Increased negative impact of donor HLA-specific together with non-HLA-specific antibodies on graft outcome. Transplantation. 2014;97(5):595-601. doi: 10.1097/01.TP.0000436927.08026.a8.

156. Fidler SJ, Irish AB, Lim W, Ferrari P, Witt CS, Christiansen FT. Pre-transplant donor specific anti-HLA antibody is associated with antibody-mediated rejection, progressive graft dysfunction and patient death. Transpl Immunol. 2013;28(4):148-53. doi: 10.1016/j.trim.2013.05.001.

157. Susal C, Ovens J, Mahmoud K, Döhler B, Scherer S, Ruhenstroth A, et al. No association of kidney graft loss with human leukocyte antigen antibodies detected exclusively by sensitive Luminex single-antigen testing: a Collaborative Transplant Study report. Transplantation. 2011;91(8):883-7. doi: 10.1097/TP.0b013e3182100f77.

158. Smith JD, Banner NR, Hamour IM, Ozawa M, Goh A, Robinson D, et al. De novo donor HLA-specific antibodies after heart transplantation are an independent predictor of poor patient survival. Am J Transplant. 2011;11(2):312-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03383.x.

159. Lee H, Min JW, Kim JI, Moon IS, Park KH, Yang CW, et al. Clinical significance of HLA-DQ antibodies in the development of chronic antibody-mediated rejection and allograft failure in kidney transplant recipients. Medicine (Baltimore). 2016;95(11):e3094. doi: 10.1097/MD.0000000000003094.

160. Ticehurst EH, Molina MR, Frank R, Kearns J, Lal P, Goldberg LR, et al. Antibody-mediated rejection in heart transplant patients: long-term follow up of patients with high levels of donor-directed anti-DQ antibodies. Clin Transpl. 2011:409-14. PMID: 22755439.

161. Brokhof MM, Sollinge HW, Hager DR, Muth BL, Pirsch JD, Fernandez LA, et al. Antithymocyte globulin is associated with a lower incidence of de novo donor-specific antibodies in moderately sensitized renal transplant recipients. Transplantation. 2014;97(6):612-7. doi: 10.1097/TP.0000000000000031.

162. Tydén G, Ekberg H, Tufveson G, Mjörnstedt L. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of single dose rituximab as induction in renal transplantation: a 3-year follow-up. Transplantation. 2012; 94(3):e21-2. doi: 10.1097/01.tp.0000418580.88642.e1.

163. Ejaz NS, Shields AR, Alloway RR, Sadaka B, Girnita AL, Mogilishetty G, et al. Randomized controlled pilot study of B cell-targeted induction therapy in HLA sensitized kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2013;13(12):3142-54. doi: 10.1111/ajt.12493.

164. O'Leary JG, Samaniego M, Barrio MC, Potena L, Zeevi A, Djamali A, et al. The influence of immunosuppressive agents on the risk of De Novo donor-specific HLA antibody production in solid organ transplant recipients. Transplantation. 2016;100(1):39-53. doi: 10.1097/TP.0000000000000869.

165. Delgado JC, Fuller A, Ozawa M, Smith L, Terasaki PI, Shihab FS, et al. No occurrence of de novo HLA antibodies in patients with early corticosteroid withdrawal in a 5-year prospective randomized study. Transplantation. 2009;87(4):546-8. doi: 10.1097/TP.0b013e3181949d2e.

166. Cole RM, Kobashigawa JA. Desensitization strategies pre- and post-cardiac transplantation. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2016;18(2):8. doi: 10.1007/s11936-015-0431-9.

167. Fredrich R, Toyoda M, Czer L, Galfayan K, Galera O, Trento A, et al. The clinical significance of antibodies to human vascular endothelial cells after cardiac transplantation. Transplantation. 1999;67(3):385-91. PMID: 10030283.

168. Jurcevic S, Ainsworth ME, Pomerance A, Smith JD, Robinson DR, Dunn MJ, et al. Antivimentin antibodies are an independent predictor of transplant-associated coronary artery disease after cardiac transplantation. Transplantation. 2001;71(7):886-92. PMID: 11349721.

169. Suárez-Alvarez B, López-Vázquez A, Gonzalez MZ, Fdez-Morera JL, Díaz-Molina B, Blanco-Gelaz MA, et al. The relationship of anti-MICA antibodies and MICA expression with heart allograft rejection. Am J Transplant. 2007;7(7):1842-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01838.x.

170. Barz D, Friedrich S, Schuller A, Rummler S. Antibodies against AT1-receptor in transplantation (diagnostics, treatment, clinical relevance). Atheroscler Suppl. 2015 May;18:112-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.021

171. Colvin MM, Cook JL, Chang P, Francis G, Hsu DT, Kiernan MS, et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiopulmonary Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2015;131(18):1608-39. doi: 10.1161/CIR.0000000000000093.

172. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2013;32(12):1147-62. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.011.

173. Ibrahim M, Hendry P, Masters R, Rubens F, Lam BK, Ruel M, et al. Management of acute severe perioperative failure of cardiac allografts: a single-centre experience with a review of the literature. Can J Cardiol. 2007;23(5):363-7. PMID: 17440641.

174. Crudele V, Picascia A, Infante T, Grimaldi V, Maiello C, Napoli C. Repeated immune and non immune insults to the graft after heart transplantation. Immunol Lett. 2011;141(1):18-27. doi: 10.1016/j.imlet.2011.07.004.

175. Kaczorowski DJ, Datta J, Kamoun M, Dries DL, Woo YJ. Profound hyperacute cardiac allograft rejection rescue with biventricular mechanical circulatory support and plasmapheresis, intravenous immunoglobulin, and rituximab therapy. J Cardiothorac Surg. 2013;8:48. doi: 10.1186/1749-8090-8-48.

176. Kittleson MM. Changing role of heart transplantation. Heart Fail Clin. 2016;12(3):411-21. doi: 10.1016/j.hfc.2016.03.004.

177. Patel JK, Kittleson M, Kobashigawa JA. Cardiac allograft rejection. Surgeon. 2011;9(3):160-7. doi: 10.1016/j.surge.2010.11.023.

178. Mingo-Santos S, Moñivas-Palomero V, Garcia-Lunar I, Mitroi CD, Goirigolzarri-Artaza J, Rivero B, et al. Usefulness of Two-Dimensional Strain Parameters to Diagnose Acute Rejection after Heart Transplantation. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(10):1149-56. doi: 10.1016/j.echo.2015.06.005.

179. Şimşek E, Nalbantgil S, Ceylan N, Zoghi M, Kemal HS, Engin Ç, et al. Diagnostic performance of late gadolinium enhancement in the assessment of acute cellular rejection after heart transplantation. Anatol J Cardiol. 2016;16(2):113-8. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.5961.

180. Labarrere CA, Jaeger BR. Biomarkers of heart transplant rejection: the good, the bad, and the ugly. Transl Res. 2012;159(4):238-51. doi: 10.1016/j.trsl.2012.01.018.

181. Fang K. Clinical utilities of peripheral blood gene expression profiling in the management of cardiac transplant patients. J Immunotoxicol. 2007;4(3):209-17. doi: 10.1080/15476910701385570.

182. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. J Heart Lung Transplant. 2005;24(11):1710-20. doi: 10.1016/j.healun.2005.03.019.

183. De Bonis M, Reynolds L, Barros J, Madden BP. Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart transplantation. Eur J Cardiothorac Surg. 2001;19(5):690-5. PMID: 11343954.

184. Barr ML, Meiser BM, Eisen HJ, Roberts RF, Livi U, Dall'Amico R, et al. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. N Engl J Med. 1998;339:1744-1751. doi: 10.1056/NEJM199812103392404

185. Tan CD, Sokos GG, Pidwell DJ, Smedira NG, Gonzalez-Stawinski GV, Taylor DO, et al. Correlation of donor-specific antibodies, complement and its regulators with graft dysfunction in cardiac antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2009;9(9):2075-84. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02748.x.

186. Berry GJ, Angelini A, Burke MM, Bruneval P, Fishbein MC, Hammond E, et al. The ISHLT working formulation for pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation: evolution and current status (2005-2011). J Heart Lung Transplant. 2011;30(6):601-11. doi: 10.1016/j.healun.2011.02.015.

187. Hammond ME, Revelo MP, Miller DV, Snow GL, Budge D, Stehlik J, et al. ISHLT pathology antibody mediated rejection score correlates with increased risk of cardiovascular mortality: a retrospective validation analysis. J Heart Lung Transplant. 2016;35(3):320-5. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.035.

188. Faulk WP, Rose M, Meroni PL, Del Papa N, Torry RJ, Labarrere CA, et al. Antibodies to endothelial cells identify myocardial damage and predict development of coronary artery disease in patients with transplanted hearts. Hum Immunol. 1999;60(9):826-32. PMID: 10527389.

189. Nath DS, Ilias Basha H, Tiriveedhi V, Alur C, Phelan D, Ewald GA, et al. Characterization of immune responses to cardiac self-antigens myosin and vimentin in human cardiac allograft recipients with antibody-mediated rejection and cardiac allograft vasculopathy. J Heart Lung Transplant. 2010;29(11):1277-85. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.025.

190. Reinsmoen NL. Role of angiotensin II type 1 receptor-activating antibodies in solid organ transplantation. Hum Immunol. 2013;74(11):1474-7. doi: 10.1016/j.humimm.2013.06.034.

191. Wang SS, Chou NK, Ko WJ, Chi NH, Hung SC, Hsu RB, et al. Effect of plasmapheresis for acute humoral rejection after heart transplantation. Transplant Proc. 2006;38(10):3692-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.10.060.

192. Jordan SC, Quartel AW, Czer LS, Admon D, Chen G, Fishbein MC, et al. Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action. Transplantation. 1998;66(6):800-5. PMID: 9771846.

193. Garrett HE Jr, Duvall-Seaman D, Helsley B, Groshart K. Treatment of vascular rejection with rituximab in cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 2005;24(9):1337-42. doi: 10.1016/j.healun.2004.09.003.

194. Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, Brailey P, Arend LJ, Alloway RR, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. Transplantation. 2008;86(12):1754-61. doi: 10.1097/TP.0b013e318190af83.

195. Kfoury AG, Hammond ME, Snow GL, Drakos SG, Stehlik J, Fisher PW, et al. Cardiovascular mortality among heart tansplant recipients with asymptomatic antibody-mediated or stable mixed cellular and antibody-mediated rejection. J Heart Lung Transplant. 2009;28(8):781-4. doi: 10.1016/j.healun.2009.04.035.

196. Wu GW, Kobashigawa JA, Fishbein MC, Patel JK, Kittleson MM, Reed EF, et al. Asymptomatic antibody-mediated rejection after heart transplantation predicts poor outcomes. J Heart Lung Transplant. 2009;28(5):417-22. doi: 10.1016/j.healun.2009.01.015.

197. Dijke EI, Platt JL, Blair P, Clatworthy MR, Patel JK, Kfoury AG, et al. B cells in transplantation. J Heart Lung Transplant. 2016;35(6):704-10. doi: 10.1016/j.healun.2016.01.1232.

198. Heidt S, Roelen DL, Eijsink C, van Kooten C, Claas FH, Mulder A. Effects of immunosuppressive drugs on purified human B cells: evidence supporting the use of MMF and rapamycin. Transplantation. 2008;86(9):1292-300. doi: 10.1097/TP.0b013e3181874a36.

199. Bacal F, Sodré GL, Fernandes DA, Aiello VD, Stolf N, Bocchi E, et al. Methotrexate in acute persistent humoral rejection: an option for graft rescue. Ann Thorac Surg. 2003;76(2):607-10. PMID: 12902116.

200. Almuti K, Haythe J, Dwyer E, Itescu S, Burke E, Green P, et al. The changing pattern of humoral rejection in cardiac transplant recipients. Transplantation. 2007;84(4):498-503. doi: 10.1097/01.tp.0000278094.41131.9f.

201. Barr ML, Baker CJ, Schenkel FA, McLaughlin SN, Stouch BC, Starnes VA, et al. Prophylactic photopheresis and chronic rejection: effects on graft intimal hyperplasia in cardiac transplantation. Clin Transplant. 2000;14(2):162-6. PMID: 10770423.

202. Wang H, Jiang J, Liu W, Kubelik D, Chen G, Gies D, et al. Prevention of acute vascular rejection by a functionally blocking anti-C5 monoclonal antibody combined with cyclosporine. Transplantation. 2005;79(9):1121-7. PMID: 15880054.

203. Woodside KJ, Lick SD. Alemtuzumab (Campath 1H) as successful salvage therapy for recurrent steroid-resistant heart transplant rejection. J Heart Lung Transplant. 2007;26(7):750-2. doi: 10.1016/j.healun.2007.04.012.

204. Byrne GW, Davies WR, Oi K, Rao VP, Teotia SS, Ricci D, et al. Increased immunosuppression, not anticoagulation, extends cardiac xenograft survival. Transplantation. 2006;82(12):1787-91. doi: 10.1097/01.tp.0000251387.40499.0f.

205. Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. Infect Dis Clin North Am. 2010;24(2):273-83. doi: 10.1016/j.idc.2010.01.005.

206. Collins LA, Samore MH, Roberts MS, Luzzati R, Jenkins RL, Lewis WD, et al. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. J Infect Dis. 1994;170(3):644-52. PMID: 8077723.

207. Ljungman P, Snydman D, Boeckh M. Transplant Infections. 4th ed. Boston: Springer International Publishing; 2016. p. 271-319. ISBN: 978-3-319-28795-9.

208. Lima AM, Reis Filho EG, Reis CM. Study of dermatoses in kidney transplant patients. An Bras Dermatol. 2013;88(3):361-7. doi: http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20131859.

209. Beek DV, Patel R, Daly RC. Central nervous system infection in heart transplant recipients. Arch Neurol. 2007;64(12):1715-20. doi: 10.1001/archneur.64.12.noc70065.

210. Ramanan P, Razonable R. Cytomegalovirus Infections in solid organ transplantation: a review. Infect Chemother. 2013;45(3):260-71. doi: 10.3947/ic.2013.45.3.260.

211. Grossi P, Mohacsi P, Szabolcs Z. cytomegalovirus immunoglobulin after thoracic transplantation: an overview. Transplantation. 2016 Mar;100 Suppl 3:S1-4. doi: 10.1097/TP.0000000000001094.

212. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al; Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. Circulation. 2006;113(5):671-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506.

213. Ganesh JS, Roger CA, Banner NR, Bonser RS, Steering Group of the UK Cardiothoracic Tarnsplant Audit. Development and validation of a model to predict perioperative mortality following heart transplantation in the UK. J Heart Lung Transplant. 2004;23(2 Suppl):S118-9.

214. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. N Engl J Med. 2003;349(10):931-40. doi: 10.1056/NEJMoa021744.

215. Shihab FS. Cyclosporine nephropathy: pathophysiology and clinical impact. Semin Nephrol 1996;16(6):536-47. PMID: 9125798.

216. Naesens M, Kuyoers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(2):481-508. doi: 10.2215/CJN.04800908.

217. Bloom RD, Doyle AM. Kidney disease after heart and lung transplantation. Am J Transplant. 2006;6(4):671-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01248.x.

218. Angermann CE, Stork S, Costard-Jackle A, Dengler TJ, Siebert U, Tenderich G, et al. Reduction of cyclosporine after introduction of mycophenolate mofetil improves chronic renal dysfunction in heart transplant recipients--the IMPROVED multi-centre study. Eur Heart J. 2004;25(18):1626-34. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.032.

219. Bhatia SJ, Kirshembaum JM, Shemin RJ, Cohn LH, Collins JJ, Di Sesa VJ, et al. Time course of resolution of pulmonary hypertension and right ventricular remodelin after orthotopic cardiac transplantation. Circulation. 1987;76(4):819-26. PMID: 3308165.

220. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, et al. International society for heart and lung transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. J Heart Lung Transplant. 2010;29(7):717-27. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.017. Erratum in: J Heart Lung Transplant. 2011;30(3):360.

221. Tsutsui H, Ziada KM, Schoenhagen P, Iyisoy A, Magyar WA, Crowe TD, et al. Lumen loss in transplant coronary artery disease is a biphasic process involving early intimal thickening and late constrictive remodeling: results from a 5-year serial intravascular ultrasound study. Circulation. 2001;104(6):653-7. PMID: 11489770.

222. Derumeaux G, Redonnet M, Mouton-Schleifer D, Bessou JP, Cribier A, Saoudi N, et al. Dobutamine stress echocardiography in orthotopic heart transplant recipients. VACOMED Research Group. J Am Coll Cardiol. 1995;25(7):1665-72. PMID: 7759721.

223. Chirakarnjanakorn S, Starling RC, Popović ZB, Griffin BP, Desai MY. Dobutamine stress echocardiography during follow-up surveillance in heart transplant patients: Diagnostic accuracy and predictors of outcomes. J Heart Lung Transplant. 2015;34(5):710-7. doi: 10.1016/j.healun.2014.11.019.

224. Clerkin KJ, Farr MA, Restaino SW, Ali ZA, Mancini DM. Dobutamine stress echocardiography is inadequate to detect early cardiac allograft vasculopathy. J Heart Lung Transplant. 2016;35(8):1040-1. doi: 10.1016/j.healun.2016.05.012.

225. Pollack A, Nazif T, Mancini D, Weisz G. Detection and imaging of cardiac allograft vasculopathy. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6(5):613-23. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.03.001.

226. Wever-Pinzon O, Romero J, Kelesidis I, Wever-Pinzon J, Manrique C, Budge D, et al. Coronary computed tomography angiography for the detection of cardiac allograft vasculopathy: a meta-analysis of prospective trials. J Am Coll Cardiol. 2014;63(19):1992-2004. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.071.

227. Rochitte CE, Azevedo GS, Shiozaki AA, Azevedo CF, Kalil Filho R. Diltiazem as an alternative to beta-blocker in coronary artery computed tomography angiography. Arq Bras Cardiol. 2012;99(2):706-13. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000059.

228. Qiu S, Shi S, Ping H, Zhou S, Wang H, Yang B. Efficacy of ivabradine versus β-blockers for heart rate reduction during computed tomography coronary angiography: a meta-analysis of randomized controlled trials. Cardiology. 2016;135(3):133-40. doi: 10.1159/000447236.

229. Javaheri A, Saha N, Lilly SM. How to approach the assessment of cardiac allograft vasculopathy in the modern era: review of invasive imaging modalities. Curr Heart Fail Rep. 2016;13(2):86-91. doi: 10.1007/s11897-016-0283-y.

230. Erbel C, Mukhammadaminova N, Gleissner CA, Osman NF, Hofmann NP, Steuer C, et al. Myocardial perfusion reserve and strain-encoded CMR for evaluation of cardiac allograft microvasculopathy. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9(3):255-66. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.10.012.

231. Chih S, Chong AY, Mielniczuk LM, Bhatt DL, Beanlands RS. Allograft vasculopathy: the Achilles' Heel of heart transplantation. J Am Coll Cardiol. 2016;68(1):80-91. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.033.

232. Vallakati A, Reddy S, Dunlap ME, Taylor DO. Impact of statin use after heart transplantation: a meta-analysis. Circ Heart Fail. 2016;9(10). pii: e003265. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003265.

233. Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL, Hunt SA, Johnstone I, Boothroyd DB, et al. A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients. N Engl J Med. 1993;328(3):164-70. doi: 10.1056/NEJM199301213280303.

234. Erinc K, Yamani MH, Starling RC, Crowe T, Hobbs R, Bott-Silverman C, et al. The effect of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium antagonism on allograft coronary vasculopathy validated by intravascular ultrasound. J Heart Lung Transplant. 2005;24(8):1033-8. doi: 10.1016/j.healun.2004.06.005.

235. Kobashigawa JA, Pauly DF, Starling RC, Eisen H, Ross H, Wang SS, et al; A2310 IVUS Substudy Investigators. Cardiac allograft vasculopathy by intravascular ultrasound in heart transplant patients: substudy from the everolimus versus mycophenolate mofetil randomized, multicenter trial. JACC Heart Fail. 2013;1(5):389-99. doi: 10.1016/j.jchf.2013.07.002.

236. Arora S, Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, Eiskjaer H, Bøtker HE et al; SCHEDULE (SCandinavian HEart transplant everolimus De novo stUdy with earLy calcineurin inhibitors avoidancE) Investigators. The effect of everolimus initiation and calcineurin inhibitor elimination on cardiac allograft vasculopathy in de novo recipients: one-year results of a Scandinavian Randomized Trial. Am J Transplant. 2015;15(7):1967-75. doi: 10.1111/ajt.13214.

237. Guethoff S, Stroeh K, Grinninger C, Koenig MA, Kleinert EC, Rieger A, et al. De novo sirolimus with low-dose tacrolimus versus full-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil after heart transplantation--8-year results. J Heart Lung Transplant. 2015;34(5):634-42. doi: 10.1016/j.healun.2014.11.025.

238. Masetti M, Potena L, Nardozza M, Prestinenzi P, Taglieri N, Saia F, et al. Differential effect of everolimus on progression of early and late cardiac allograft vasculopathy in current clinical practice. Am J Transplant. 2013;13(5):1217-26. doi: 10.1111/ajt.12208.

239. Arora S, Ueland T, Wennerblom B, Sigurdadottir V, Eiskjær H, Bøtker HE, et al. Effect of everolimus introduction on cardiac allograft vasculopathy--results of a randomized, multicenter trial. Transplantation. 2011;92(2):235-43. doi: 10.1097/TP.0b013e31822057f1.

240. Matsuo Y, Cassar A, Yoshino S, Flammer AJ, Li J, Gulati R, et al. Attenuation of cardiac allograft vasculopathy by sirolimus: relationship to time interval after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2013;32(8):784-91. doi: 10.1016/j.healun.2013.05.015.

241. de Lorgeril M, Dureau G, Boissonnat P, Ovize M, Monnez C, Monjaud I, et al. Increased platelet aggregation after heart transplantation: influence of aspirin. J Heart Lung Transplant. 1991;10(4):600-3. PMID: 1911805.

242. Prada-Delgado O, Estévez-Loureiro R, López-Sainz A, Gargallo-Fernández P, Paniagua-Martín MJ, Marzoa-Rivas R, et al. Percutaneous coronary interventions and bypass surgery in patients with cardiac allograft vasculopathy: a single-center experience. Transplant Proc. 2012;44(9):2657-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.09.043.

243. Dasari TW, Hennebry TA, Hanna EB, Saucedo JF. Drug eluting versus bare metal stents in cardiac allograft vasculopathy: a systematic review of literature. Catheter Cardiovasc Interv. 2011;77(7):962-9. doi: 10.1002/ccd.22975.

244. Goldraich LA, Stehlik J, Kucheryavaya AY, Edwards LB, Ross HJ. Retransplant and Medical Therapy for Cardiac Allograft Vasculopathy: International Society for Heart and Lung Transplantation Registry Analysis. Am J Transplant. 2016;16(1):301-9. doi: 10.1111/ajt.13418.

245. Zafar SY, Howell DN, Gockerman JP. Malignancy after solid organ transplantation: an overview. Oncologist. 2008;13(7):769-78. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0251.

246. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. JAMA. 2011;306(17):1891-901. doi: 10.1001/jama.2011.1592.

247. Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. Int J Cancer. 2009;125(8):1747-54. doi: 10.1002/ijc.24439.

248. Caillard S, Agodoa LY, Bohen EM, Abbott KC. Myeloma, Hodgkin disease, and lymphoid leukemia after renal transplantation: characteristics, risk factors and prognosis. Transplantation. 2006;81(6):888-95. doi: 10.1097/01.tp.0000203554.54242.56.

249. Dantal J, Soulillou JP. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation. N Engl J Med. 2005;352(13):1371-3. doi: 10.1056/NEJMe058018.

250. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Latino Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. [I Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. Arq Bras Cardiol. 2011;97(2 Suppl 3):1-48. PMID: 21952638.

251. Seguro LF, Braga FG, Avila MS, Mangini S, Beselli B, Franco GP, et al. Profile of heart transplant recipients in a Brazilian center: comparison with international registry. J Heart Lung Transplant. 2014;33(4 Suppl):S264. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2014.01695.

252. Mangini S, Alves BR, Silvestre OM, Pires PV, Pires LJ, Curiati MN, et al. Heart transplantation: review. Einstein (Sao Paulo). 2015;13(2):310-8. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1679-45082015RW3154

253. Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. Int J Cardiol. 2005;102(2):239-47. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.05.025.

254. Ayub-Ferreira SM, Mangini S, Issa VS, Cruz FD, Bacal F, Guimarães GV, et al. Mode of death on Chagas heart disease: comparison with other etiologies. a subanalysis of the REMADHE prospective trial. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(4):e2176. doi: 10.1371/journal.pntd.0002176.

255. Bestetti RB, Theodoropoulos TA. A systematic review of studies on heart transplantation for patients with end-stage Chagas' heart disease. J Card Fail. 2009;15(3):249-55. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.10.023.

256. Barros MV, Ribeiro AL, Machado FS, Rocha MO. Doppler tissue imaging to assess systolic function in Chagas disease. Arq Bras Cardiol. 2003;80(1):36-40. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2003000100004.

257. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. J Am Coll Cardiol. 2005;46(8):1553-8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.067.

258. Regueiro A, Garcia-Alvarez A, Sitges M, Ortiz-Pérez JT, De Caralt MT, Pinazo MJ, et al. Myocardial involvement in Chagas disease: Insights from cardiac magnetic resonance. Int J Cardiol. 2013;165(1):107-12. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.07.089.

259. Rochitte CE, Nacif MS, de Oliveira Junior AC, Siqueira-Batista R, Marchiori E, Uellendahl M, et al. Cardiac magnetic resonance in Chagas' disease. Artif Organs. 2007;31(4):259-67. doi: 10.1111/j.1525-1594.2007.00373.x.

260. Oliveira GC, Lopes LR, Andreollo NA, Braga Nda S, Coelho Neto Jde S. Surgical treatment of megaesophagus at UNICAMP Hospital of Clinics - associated factors with better and worse results. Rev Col Bras Cir. 2009;36(4):300-6. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0100-69912009000400005.

261. Garcia RL, Matos BM, Féres O, Rocha JJ. Surgical treatment of Chagas megacolon. Critical analysis of outcome in operative methods. Acta Cir Bras. 2008;23 Suppl 1:83-92. PMID: 18516454.

262. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al; International Society of Heart and Lung Transplantation. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report--2014; focus theme: retransplantation. J Heart Lung Transplant. 2014;33(10):996-1008. doi: 10.1016/j.healun.2014.08.003.

263. Bestetti RB, Souza TR, Lima MF, Theodoropoulos TA, Cordeiro JA, Burdmann EA. Effects of a mycophenolate mofetil-based immunosuppressive regimen in Chagas` heart transplant recipients. Transplantation. 2007;84(3):441-2. doi: 10.1097/01.tp.0000277526.68754.02.

264. Bacal F, Silva CP, Bocchi EA, Pires PV, Moreira LF, Issa VS, et al. Mycophenolate mofetil increased Chagas' disease reactivation in heart transplanted patients: comparison between two different protocols. Am J Transplant. 2005;5(8):2017-21. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00975.x.

265. Fiorelli AI, Santos RH, Oliveira JL Jr, Lourenço-Filho DD, Dias RR, Oliveira AS, et al. Heart transplantation in 107 cases of Chagas' disease. Transplant Proc. 2011;43(1):220-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.12.046.

266. Godoy HL, Guerra CM, Viegas RF, Dinis RZ, Branco JN, Neto VA, et al. Infections in heart transplant recipients in Brazil: the challenge of Chagas' disease. J Heart Lung Transplant. 2010;29(3):286-90. doi: 10.1016/j.healun.2009.08.006.

267. Bern C. Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. N Engl J Med. 2011;364(26):2527-34. doi: 10.1056/NEJMct1014204.

268. Maldonado C, Albano S, Vettorazzi L, Salomone O, Zlocowski JC, Abiega C, et al. Using polymerase chain reaction in early diagnosis of re-activated Trypanosoma cruzi infection after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2004;23(12):1345-8. doi: 10.1016/j.healun.2003.09.027.

269. Diez M, Favaloro L, Bertolotti A, Burgos JM, Vigliano C, Lastra MP, et al. Usefulness of PCR strategies for early diagnosis of Chagas' disease reactivation and treatment follow-up in heart transplantation. Am J Transplant. 2007;7(6):1633-40. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01820.x.

270. Bocchi EA, Fiorelli A; First guideline group for heart transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. J Heart Lung Transplant. 2001;20(6):637-45. PMID: 11404169.

271. de Souza MM, Franco M, Almeida DR, Diniz RV, Mortara RA, da Silva S, et al. Comparative histopathology of endomyocardial biopsies in chagasic and nonchagasic heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2001;20(5):534-43. doi: 11343980.

272. Qvarnstrom Y, Schijman AG, Veron V, Aznar C, Steurer F, da Silva AJ. Sensitive and specific detection of Trypanosoma cruzi DNA in clinical specimens using a multitarget real-time PCR approach. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(7):e1689. doi: 10.1371/journal.pntd.0001689.

273. Dias JCP, Ramos Jr. NA, Gontigo ED, Luquetti A, Shikamai-Yasuda MA, Coura JR, et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. Epidemiol Serv Saúde, Brasília; 2016;25(num esp):7-86. doi: 10.5123/S1679-49742016000500002.

274. Almeida DR, Carvalho AC, Branco JN, Pereira AP, Correa L, Vianna PV, et al. Chagas' disease reactivation after heart transplantation: efficacy of allopurinol treatment. J Heart Lung Transplant. 1996;15(10):988-92. PMID: 8913915.

Posicionamento

1º Posicionamento Brasileiro sobre o Impacto dos Distúrbios de Sono nas Doenças Cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Realização: Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)

Conselho de Normatizações e Diretrizes: Fernando Bacal, Leandro Ioschpe Zimerman, Paulo Ricardo Avancini Caramori e Pedro A. Lemos

Coordenador de Normatizações e Diretrizes: Ludhmila Abrahão Hajjar

Coordenador da Diretriz: Luciano F. Drager

Comissão de Redação: Luciano F. Drager, Geraldo Lorenzi-Filho, Fatima Dumas Cintra, Rodrigo P. Pedrosa, Lia R. Bittencourt, Dalva Poyares, Carolina C. Gonzaga, Sônia Togeiro, Rogerio Santos-Silva, Pedro F. C. de Bruin, Glaucylara R. Geovanini, Felipe Albuquerque, Wercules Oliveira, Gustavo A. Moreira, Linda M. Ueno, Flávia Baggio Nerbass, Maria Urbana Rondon, Eline Barbosa

Autores da Diretriz: *Luciano F. Drager,[1] Geraldo Lorenzi-Filho,[2] Fatima Dumas Cintra,[3] Rodrigo P. Pedrosa,[4] Lia R. A. Bittencourt,[3] Dalva Poyares,[3] Carolina Gonzaga Carvalho,[5] Sonia Maria Guimarães Pereira Togeiro Moura,[3] Rogerio Santos-Silva,[6] Pedro F. C. de Bruin,[7] Glaucylara R. Geovanini,[1] Felipe N. Albuquerque,[8] Wercules Antonio Alves de Oliveira,[9] Gustavo A. Moreira,[3] Linda Massako Ueno,[1] Flávia Baggio Nerbass,[1] Maria Urbana Pinto Brandão Rondon,[1] Eline Rozária Ferreira Barbosa,[10] Adriana Bertolami,[5] Angelo Amato Vincenzo de Paola,[3] Betânia Braga Silva Marques,[3] Camila Futado Rizzi,[3] Carlos Eduardo Negrão,[2] Carlos Henrique Gomes Uchôa,[2] Cristiane Maki-Nunes,[2] Denis Martinez,[11] Edmundo Arteaga Fernández,[2] Fabrizio U. Maroja,[3] Fernanda R. Almeida,[12] Ivani C. Trombetta,[13] Luciana J. Storti,[3] Luiz Aparecido Bortolotto,[1] Marco Túlio de Mello,[14] Melania Aparecida Borges,[3] Monica Levy Andersen,[3] Natanael de Paula Portilho,[2] Paula Macedo,[15,16] Rosana Alves,[17] Sergio Tufik,[3] Simone C. Fagondes,[18] Thaís Telles Risso[19]*

Universidade de São Paulo (USP),[1] São Paulo, SP – Brasil
Instituto do Coração (InCor),[2] São Paulo, SP – Brasil
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),[3] São Paulo, SP – Brasil
Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE) - Universidade de Pernambuco,[4] Recife, PE – Brasil
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,[5] São Paulo, SP – Brasil
SOMNO Serviços Médicos,[6] São José dos Campos, SP – Brasil
Universidade Federal do Ceará (UFC),[7] Fortaleza, CE – Brasil
University of Miami/Miller School of Medicine Miami,[8] Florida – EUA
Hospital Israelita Albert Einstein,[9] São Paulo, SP – Brasil
Policia Militar de Goiás, Goiânia,[10] Goiânia, GO – Brasil
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS),[11] Porto Alegre, RS – Brasil
University of British Columbia,[12] Vancouver – Canadá
Universidade Nove de Julho (UNINOVE),[13] São Paulo, SP – Brasil
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),[14] Belo Horizonte, MG – Brasil
Hospital de Base do Distrito Federal,[15] Brasília, DF – Brasil
Hospital do Coração do Brasil,[16] Brasília, DF – Brasil
Fleury Medicina e Saúde,[17] Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Hospital de Clínicas de Porto Alegre,[18] Porto Alegre, RS – Brasil
Universidade Vila Velha, Vila Velha,[19] ES – Brasil

Esta diretriz deverá ser citada como:
Drager LF, Lorenzi-Filho G, Cintra FD, Pedrosa RP, Bittencourt LR, Poyares D. et. al. 1º Posicionamento Brasileiro sobre o Impacto dos Distúrbios de Sono nas Doenças Cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):290-341

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: scb@cardiol.br.

DOI: 10.5935/abc.20180154

Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores do 1º Posicionamento Brasileiro sobre o Impacto dos Distúrbios de Sono nas Doenças Cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Cardiologia

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
Adriana Bertolami	Phillips Respironics	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Angelo Amato Vincenzo de Paola	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Betânia Braga Silva Marques	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Camila Futado Rizzi	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Philips Brasil
Carlos Eduardo Negrão	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Carlos Henrique Gomes Uchôa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Carolina Gonzaga Carvalho	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cristiane Maki-Nunes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Dalva Poyares	Não	Não	Não	Não	Sanofi-Medley e EMS	EMS, Libbs, Sanofi-Medley	Não
Denis Martinez	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Edmundo Arteaga Fernández	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Eline Rozária Ferreira Barbosa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fabrizio U. Maroja	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fatima Dumas Cintra	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Felipe N. Albuquerque	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fernanda R. Almeida	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Flávia Baggio Nerbass	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Geraldo Lorenzi-Filho	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Glaucylara R. Geovanini	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Gustavo A. Moreira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ivani C. Trombetta	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lia R. A. Bittencourt	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Linda Massako Ueno	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luciana J. Storti	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luciano F. Drager	Não	Não	Não	Não	Philips Respironics	EMS	Não
Luiz Aparecido Bortolotto	Não	Não	Não	Não	Não	Servier, Merck, Medley	Não
Marco Túlio de Mello	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Maria Urbana Pinto Brandão Rondon	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Melania Aparecida Borges	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Monica Levy Andersen	Não	Não	Não	Não	Ache	Não	Não
Natanael de Paula Portilho	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Paula Macedo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Pedro F. C. de Bruin	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rodrigo P. Pedrosa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rogerio Santos-Silva	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rosana Alves	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Sergio Tufik	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Simone C. Fagondes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Sonia Maria Guimarães Pereira Togeiro Moura	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Thaís Telles Risso	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Wercules Antonio Alves de Oliveira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Posicionamento

Sumário

1. Introdução ... 03
1.1. Classes (graus) de Recomendação ... 04
1.2. Níveis de Evidência ... 04
2. Epidemiologia dos Distúrbios Respiratórios do Sono na População Geral e em Pacientes com Doenças Cardiovasculares ... 05
2.1. Distúrbios Respiratórios do Sono na População Geral ... 05
2.2. Distúrbios Respiratórios do Sono nas Doenças Cardiovasculares ... 06
2.2.1. AOS e Hipertensão Arterial Sistêmica ... 06
2.2.2. Apneia Obstrutiva do Sono e Doença Arterial Coronariana ... 06
2.2.3. Apneia Obstrutiva do Sono, Apneia Central e Insuficiência Cardíaca ... 06
2.2.4. Apneia Obstrutiva do Sono e Arritmias ... 07
2.2.5. Apneia Obstrutiva do Sono e Acidente Vascular Cerebral ... 07
3. Classificação e Quadro Clínico ... 08
3.1. Classificação da Apneia Obstrutiva do Sono ... 08
3.2. Quadro Clínico ... 08
3.2.1. Fatores Predisponentes ... 08
3.2.2. Sintomas ... 08
3.2.3. Achados do Exame Físico ... 10
3.3. Diagnóstico ... 10
3.3.1. Polissonografia Noturna ... 12
3.3.2. Monitores Portáteis ... 12
3.4. Considerações desta Seção ... 12
4. Apneia Obstrutiva do Sono e Doenças Cardiovasculares ... 13
4.1. Efeitos Agudos da Apneia Obstrutiva do Sono ... 13
4.2. Efeitos Crônicos da Apneia Obstrutiva do Sono ... 13
4.2.1. Hipertensão Arterial Sistêmica ... 13
4.2.1.1. Descenso Pressórico do Sono e Apneia Obstrutiva do Sono ... 13
4.2.1.2. Pré-hipertensão e Hipertensão Arterial Sistêmica Mascarada ... 14
4.2.1.3. Hipertensão Arterial Sistêmica Resistente ... 14
4.2.1.4. Impacto do Tratamento da Apneia Obstrutiva do Sono (CPAP e Avanço Mandibular) na Pressão Arterial ... 14
4.2.1.5. Impacto de Tratamentos da Hipertensão Arterial Sistêmica na Gravidade da Apneia Obstrutiva do Sono ... 15
4.2.2. Arritmias ... 15
4.2.2.1. Fibrilação Atrial ... 16
4.2.2.2. Bradiarritmias ... 16
4.2.2.3. Taquiarritmias ... 17
4.2.3. Alteração Estrutural Cardíaca ... 17
4.2.3.1. Alterações Estruturais e de Desempenho do Ventrículo Esquerdo ... 17
4.2.3.2. Alterações Estruturais e de Desempenho do Átrio Esquerdo ... 18
4.2.3.3. Alterações no Desempenho do Ventrículo Direito ... 18
4.2.4. Insuficiência Cardíaca ... 19
4.2.5. Cardiomiopatia Hipertrófica ... 19
4.2.5.1. Tratamento da Apneia Obstrutiva do Sono em Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica ... 20
4.2.6. Metabolismo Lipídico, Glicídico e Síndrome Metabólica ... 20
4.2.6.1. Apneia Obstrutiva do Sono e Dislipidemia ... 20
4.2.6.2. Apneia Obstrutiva do Sono e Metabolismo Glicídico ... 20
4.2.6.3. Apneia Obstrutiva do Sono e Adiposidade Visceral ... 21
4.2.6.4. Apneia Obstrutiva do Sono na Síndrome Metabólica ... 21
4.2.7. Aterosclerose ... 21
4.2.8. Doença Arterial Coronariana ... 22
4.2.8.1. Apneia Obstrutiva do Sono Como Potencial Fator de Risco para Doença Arterial Coronariana ... 23
4.2.9. Acidente Vascular Cerebral ... 23
4.2.10. Mortalidade Total e Cardiovascular ... 24
4.2.10.1. Mortalidade Total ... 24
4.2.10.2. Mortalidade Cardiovascular ... 24
5. Impacto Cardiovascular da Apneia Obstrutiva do Sono em Crianças ... 25
6. Apneia Central do Sono ... 28
6.1. Tratamento da Apneia Central ... 28
7. Alterações Cardiovasculares em Outros Distúrbios de Sono ... 29
7.1. Privação do Sono ... 29
7.2. Insônia ... 30
7.3. Narcolepsia ... 31
7.4. Síndrome das Pernas Inquietas ... 31
8. Papel da Equipe Multidisciplinar no Tratamento dos Distúrbios de Sono ... 32
8.1. Fisioterapia ... 32
8.2. Educação Física ... 33
8.3. Nutrição ... 33
8.4. Fonoaudiologia ... 33
8.5. Enfermagem ... 33
8.6. Odontologia ... 34
8.7. Psicologia ... 34
9. Considerações Finais ... 34
9.1. Afinal Qual Deve Ser o Papel do Cardiologista no Manejo dos Distúrbios de Sono? ... 34

1. Introdução

Os distúrbios de sono compreendem uma vasta gama de condições clínicas capazes de interferir negativamente em todos orgãos e sistemas, e, em particular, no sistema cardiovascular. As consequências são inúmeras e não limitadas à fase em que estamos dormindo; pelo contrário, os distúrbios de sono causam importantes repercussões também no período da vigília, comprometendo a qualidade de vida e contribuindo para o surgimento de muitas doenças.

A importância deste tema tem ganhado cada vez mais a atenção da sociedade, principalmente por mudanças drásticas do estilo de vida da população mundial nas últimas décadas: estamos dormindo cada vez menos, e o excesso de peso contribui para o aumento da prevalência dos distúrbios respiratórios do sono.

Nesta diretriz, abordaremos as principais evidências que sugerem, cada vez de forma mais consistente, o impacto dos distúrbios de sono nas doenças cardiovasculares.

Estamos cada vez mais convencidos de que os distúrbios de sono são novos fatores de risco cardiovascular. No entanto, na prática clínica, o subdiagnóstico e o consequente subtratamento são frequentes. Como veremos, a prevalência dos distúrbios de sono é muito alta em pacientes com doenças cardiovasculares. Mais do que frequente, há evidências consistentes sugerindo que os distúrbios de sono aumentam o risco de diversas doenças cardiovasculares.

Fica claro que o cardiologista tem um papel fundamental na identificação de pacientes portadores de distúrbios de sono. Desta forma, este profissional (que não é habitualmente treinado em Medicina do Sono) pode beneficiar-se deste documento. No entanto, nossa intenção não é transformar o Cardiologista que lê este documento em um especialista em sono, mas em um profissional importante e atuante, que pode ajudar a identificar os pacientes que devem ser tratados em conjunto com especialistas da área. Uma proposta do papel do Cardiologsta no manejo dos distúrbios de sono está descrita no setor de considerações finais deste documento.

Acreditamos, assim, que melhoraremos não só a qualidade do sono, mas, potencialmente, o risco cardiovascular dos pacientes. Como será observado neste documento, a maioria das evidências do potential benefício do tratamento de um dos principais distúrbios de sono, a Apneia Obstrutiva do Sono (AOS), refere-se ao uso da Pressão Positiva Contínua de Vias Aéreas (CPAP) superiores. Procuraremos, no entanto, mostrar o benefício de outras modalidades terapêuticas sempre que as evidencias estiverem disponíveis.

Para a seleção dos artigos que constam em cada seção, elegemos coordenadores com reconhecida experiência na área para realizar uma revisão sistemática da literatura. Para os casos de recomendações de procedimentos ou de tratamentos, adotamos os seguintes critérios adotados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia:

1.1. Classes (graus) de Recomendação

- **Classe I:** condições para as quais há evidências conclusivas ou, em sua falta, consenso geral de que o procedimento é seguro, e útil/eficaz.
- **Classe II:** condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança, e utilidade/eficácia do procedimento.
- **Classe IIA:** peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. A maioria aprova.
- **Classe IIB:** 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.

1.2. 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 metanálise menos robusta, a partir de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais).
- **Nível C:** dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas

Para fins didáticos, os seguintes termos precisam ser definidos nesta seção para melhor compreensão desta diretriz:

Apneia: redução da amplitude do sinal de fluxo aéreo ≥ 90% da linha de base utilizando um sensor térmico oronasal. A duração da redução ≥ 90% no sinal do sensor precisa ter duração mínima de 10 segundos. Não há necessidade de dessaturação de oxigênio relacionada ao evento.[1]

Apneia central: evento que atenda aos critérios de apneia e esteja associado com ausência de esforço inspiratório contínuo ou aumentado ao longo de todo o período de ausência de fluxo respiratório.

Apneia mista: evento que atenda aos critérios de apneia e esteja associado com ausência de esforço inspiratório contínuo ou aumentado no início do evento, e com retomada do esforço respiratório no final do período de ausência de fluxo respiratório.

Apneia obstrutiva: evento que atenda aos critérios de apneia e esteja associado com esforço inspiratório contínuo ou aumentado ao longo de todo o período de ausência de fluxo respiratório.

Apneia obstrutiva do sono: de acordo com a Classificação Internacional dos Distúrbios de Sono (CIDS-3),[2] o critério diagnóstico da AOS envolve a presença dos tópicos A e B ou C, descritos conforme quadro 1.

Curta duração do sono: em linhas gerais, a curta duração de sono no adulto, frequentemente associada à privação de sono, é conceituada quando a duração do sono for inferior à média de 7 a 8 horas por noite. O principal sintoma é a sonolência excessiva diurna, mas outros sintomas incluem o humor deprimido, prejuízo na memória e na concentração. A privação crônica do sono pode trazer sérias consequências para a saúde, *performance* e segurança no dia a dia.

Hipopneia: redução na amplitude do sinal de fluxo ≥ 30% da linha de base utilizando a pressão nasal. A duração da redução ≥ 30% no sinal do sensor é ≥ 10 segundos. Há necessidade de dessaturação de oxigênio ≥ 3% da linha de base **OU** o evento é associado a um despertar.[1]

A hipopneia pode ser classificada em obstrutiva ou central. Esta classificação é opcional e segue os seguintes critérios:

- **Hipopneia obstrutiva:** quando apresentar ronco, achatamento da curva de fluxo ou respiração paradoxal durante o período de queda do fluxo respiratório.
- **Hipopneia central:** quando não apresentar ronco, achatamento da curva de fluxo ou respiração paradoxal durante o período de queda do fluxo respiratório.

Índice de Apneia e Hipopneia (IAH): número médio dos eventos de apneia e hipopneia por hora do sono. É a partir deste índice que determinamos a gravidade da apneia do sono (seja a apneia do tipo obstrutiva ou central).

Narcolepsia: o diagnóstico pode ser feito pela soma dos critérios A + B descritos a seguir:

Quadro 1 – Critério diagnóstico da apneia obstrutiva do sono, de acordo com a a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono

A. Presença de um ou mais dos seguintes itens:	Queixa de sonolência, sono não reparador, fadiga ou sintomas de insônia
	Despertar com suspensão da respiração, ofegante ou asfixia
	Parceiro de cama ou outro observador relatando ronco habitual, interrupções de respiração ou ambos, durante o sono do paciente
	Diagnóstico de hipertensão, distúrbio do humor, disfunção cognitiva, doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial ou diabetes melito tipo 2
B. Registro da polissonografia ou polígrafo portátil apresentando:	Cinco ou mais eventos respiratórios predominantemente obstrutivos (obstrutivo e apneias mistas ou RERA por horas de sono durante a polissonografia ou por horas da monitorização
Registro da polissonografia ou polígrafo portátil apresentando:	Quinze ou mais eventos predominantemente obstrutivos (apneias, hipopneias ou RERA) por hora de sono durante a polissonografia ou por hora na monitorização

RERA: esforço respiratório relacionado a despertar, do inglês respiratory-effort related arousal.

A. O paciente tem períodos diários de necessidade irreprimível de dormir ou, durante o dia, tem lapsos de sono, ocorrendo há pelo menos 3 meses.

B. A presença de uma ou ambas as seguintes características: (1) cataplexia (definida como perda de tônus) e (2) latência média do sono de ≤ 8 minutos e dois ou mais períodos de início precoce do sono REM (SOREMPs) no Teste das Múltiplas Latências do Sono (TMLS), realizado de acordo com as técnicas padronizadas.[3]

Respiração de Cheyne-Stokes (RCS): condição clínica caracterizada por:[1]

- Episódios com três ou mais apneias centrais consecutivas e/ou hipopneias centrais, separados por um padrão "crescendo-decrescendo" na amplitude do registro do fluxo respiratório, com a duração do ciclo de ≥40 segundos.
- Presença de cinco ou mais apneias e/ou hipopneias centrais por hora de sono associados com o padrão "crescendo-decrescendo" na amplitude do registro do fluxo respiratório registrados por mais de 2 horas de monitoramento.

Síndrome das Pernas Inquietas (SPI): é uma doença neurológica sensório-motora com um claro impacto na qualidade do sono e na qualidade de vida do paciente. A SPI é diagnosticada por determinar padrões de sintomas que satisfazem os cinco critérios essenciais seguintes, acrescentando especificadores clínicos, sempre que necessário. Todos os seguintes critérios essenciais devem ser atendidos:[2]

- Desejo irresistível de mover as pernas, geralmente (mas nem sempre) acompanhado por sensações desconfortáveis e desagradáveis nas pernas.
- Necessidade de movimentar as pernas, e as sensações desagradáveis começam ou pioram durante períodos de repouso ou inatividade, como deitado ou sentado.
- A necessidade de movimentar as pernas e as sensações desagradáveis são parcial ou totalmente aliviadas pelo movimento, como caminhada ou alongamento.
- A necessidade de movimentar as pernas e as sensações desagradáveis durante o repouso ou inatividade só ocorrem ou são piores à noite.
- A ocorrência das características anteriores não são explicadas por outras condições clínicas, como mialgia, estase venosa, edema nas pernas, artrite, cãibras nas pernas, desconforto posicional etc.

Algumas considerações:

- A SPI é considerada persistente quando os sintomas ocorreram, em média, pelo menos duas vezes por semana, no ano anterior.
- Na SPI intermitente, os sintomas ocorreram, em média, menos que duas vezes na semana durante o ano anterior, em pelo menos cinco episódios.

2. Epidemiologia dos Distúrbios Respiratórios do Sono na População Geral e em Pacientes com Doenças Cardiovasculares

2.1. Distúrbios Respiratórios do Sono na População Geral

Apesar do crescente reconhecimento de que os distúrbios respiratórios do sono, particularmente a AOS, representam condição relativamente comum, evidências baseadas em dados populacionais estimando sua prevalência datam das últimas duas décadas. Estudos

prévios, com amostras representativas da população em geral, mostraram que a prevalência da AOS em adultos pode variar de 1,2 a 7,5%, considerando como critérios diagnósticos a presença do IAH acima de cinco eventos por hora de sono e sonolência excessiva diurna.[4-13] Porém,estudos mais recentes apontam taxas de prevalência mais altas, e isto pode ser explicado por alguns motivos como: a epidemia de sobrepeso e obesidade, que tem sido verificada nas últimas 2 décadas; a melhora nos métodos diagnósticos; a mudança nos critérios adotados para a definição da AOS. Por exemplo, estudo epidemiológico realizado na cidade de São Paulo (SP) observou que a prevalência da AOS foi de 32,9%.[14] Outro estudo, utilizando os dados do *Wisconsin Sleep Cohort* (WSC), mostrou que a prevalência geral da AOS foi de 10% e, para homens entre 30 e 49 anos, foi de 17%. Estes autores relataram que houve aumento de 14 a 55% na prevalência da AOS nos dois períodos estudados (1988-1994 e 2007-2010), dependendo do subgrupo analisado.[15] Recentemente, estudo realizado em Lausanne (Suíça), entre 2009 e 2013, denominado HypnoLaus, corroborou estas altas taxas de prevalência da AOS, observando prevalência de 23,4% em mulheres e de 49,7% em homens, com gravidade entre moderada à grave.[16]

Os estudos populacionais são unânimes em estimar que a prevalência da AOS é maior em diferentes subgrupos, incluindo sexo masculino, indivíduos mais velhos e aqueles com sobrepeso ou obesidade.[4,7,10,11] Apesar da consideravel elevada prevalência da AOS na população geral, estima-se que cerca de 75 a 80% desta população permaneça sem diagnóstico nos Estados Unidos.[17]

2.2. Distúrbios Respiratórios do Sono nas Doenças Cardiovasculares

2.2.1. AOS e Hipertensão Arterial Sistêmica

A frequência de AOS varia de 30 a 56% entre os pacientes com Hipertensão arterial Sistêmica (HAS) em geral.[18-20] No entanto, esta prevalência é ainda mais expressiva entre os pacientes com a HAS resistente, variando entre 64 a 83%.[21-24] Em uma das evidências, a AOS foi a condição clínica mais comumente associada à HAS resistente.[23]

Investigação longitudinal dos indivíduos incluídos na WSC demonstrou maior incidência de HAS em pessoas com a AOS após 4 anos de acompanhamento.[25] De forma interessante, a razão de chance de HAS aumentou com a elevação do IAH basal.[25]

Análises prospectivas do SHHS (*Sleep Heart Health Study*) mostraram a relação entre a linha de base do IAH e o risco aproximado de desenvolvimento de HAS, porém sem significância estatística após ajuste para o Índice de Massa Corporal (IMC).[26] Chama a atenção que a média de idade dos indivíduos desta coorte foi em torno de 60 anos. As evidências do impacto da AOS sobre a HAS em pessoas idosas não são claras. De fato, outro estudo, da mesma coorte, mostrou que existia associação com a hipertensão sistólica ou diastólica somente em indivíduos com menos de 60 anos.[27] Por outro lado, os resultados do *Sleep Disorders in Older Men Study* revelaram chances 1,6 vez maior de HAS em homens idosos com AOS.[28]

2.2.2. Apneia Obstrutiva do Sono e Doença Arterial Coronariana

Evidências indicaram que a prevalência de AOS em pacientes com Doença Arterial Coronariana (DAC) é alta, variando entre 38 a 87%, dependendo do tipo de paciente com DAC estudado e o critério diagnóstico.[29-32] Na população de angina refratária, a frequência da AOS em casos consecutivos foi de 73%.[33] Foi observada que a presença e a gravidade da AOS estão independentemente associadas com a presença e a extensão de calcificação arterial coronariana, que é um marcador subclínico de DAC.[34] Análises transversais dos dados do SHHS revelaram maiores chances de DAC em indivíduos com IAH elevado.[35] Ainda, análises longitudinais dos dados do SHHS, em um seguimento de 8,7 anos e após ajuste de múltiplos fatores de risco, indicam que a AOS é um preditor significativo para maior incidência de DAC, principalmente em homens com menos de 70 anos de idade.[36]

2.2.3. Apneia Obstrutiva do Sono, Apneia Central e Insuficiência Cardíaca

Em comparação com a população geral, a prevalência da AOS é geralmente mais elevada em populações com Insuficiência Cardíaca (IC). Por exemplo, a prevalência de AOS em pacientes com IC é de 12 a 26% considerando o corte do IAH ≥ 15 eventos/hora.[37,38] Também foi observada alta frequência de apneia central do sono (estimada entre 21 a 56% quando considera-se IAH ≥15 eventos/hora) nos pacientes com IC, tanto naqueles com quadro sintomático ou descompensado,[39,40] quanto naqueles com IC crônica estável.[41-43] A presença de apneia central nos pacientes com IC geralmente é descrita em associação com a RCS.[42]

Não são muitas as evidências baseadas em estudos longitudinais, mas as análises do SHHS indicam que os homens, mas não as mulheres, têm Risco Relativo (RR) aumentado (1,13 [1,02-1,26]) de incidência de IC como consequência da AOS.[36] Em estudo clínico longitudinal,

o risco de mortalidade precoce em pacientes com IC e apneia central do sono foi 2,1 vezes maior em comparação ao grupo sem apneia central.[43]

A prevalência de distúrbios respiratórios do sono parece ser alta não apenas em pacientes com IC sistólica, mas também naqueles com IC e fração de ejeção normal. Um estudo avaliando 247 pacientes com IC e fração de ejeção normal revelou a presença de distúrbios respiratórios do sono em 69%, sendo que 40% apresentaram AOS e 29% mostraram apneia central.[44]

2.2.4. Apneia Obstrutiva do Sono e Arritmias

Estima-se que prevalência de AOS em pacientes com Fibrilação Atrial (FA) varie entre 32 a 82%.[45-47] Análises recentes do SHHS demonstraram probabilidade 17 vezes maior de uma arritmia (FA e taquicardia ventricular não sustentada) ocorrer após evento respiratório do que após a respiração normal durante o sono.[48]

2.2.5. Apneia Obstrutiva do Sono e Acidente Vascular Cerebral

Alguns estudos sugerem que a AOS é um fator de risco para acidente vascular cerebral (AVC).[49] Muitos destes estudos têm relatado que a prevalência de AOS em pacientes com AVC varia de 32 a 91%, considerando avaliações realizadas desde 24 horas até 3 meses após o evento.[49-54] No entanto, a maior parte das evidências tem sido principalmente baseada em casos clínicos, estudos caso-controle ou usaram o ronco como um substituto à documentação objetiva de AOS.

Um estudo observacional prospectivo, em população de pacientes consecutivos encaminhados ao laboratório do sono para diagnóstico de AOS, observou aumento de incidência de AVC ou morte em pacientes com AOS, em seguimento médio de 3,4 anos, em comparação àqueles sem AOS, com RR ajustado de 1,97.[55] Resultados similares foram observados na WSC, ao longo de um intervalo de 4 anos, embora a razão de chance ajustada, ainda que alta, não tenha atingido significância estatística (3,08; 0,74-12,81; p = 0,12).[56] A análise dos dados prospectivos de SHHS mostrou que a presença de AOS grave é fator de risco independente para a incidência de AVC isquêmico, em homens, após seguimento médio de 8,7 anos.[57]

Embora existam evidências indicando que a AOS é fator de risco para AVC, o inverso também pode ser verdadeiro, ou seja, o AVC parece ser fator de risco para o desenvolvimento da AOS.[58]

A figura 1 mostra a frequência da AOS entre diversas condições cardiovasculares. A variabilidade observada tem direta relação com o critério adotado para conceituar a AOS e características da população estudada.

A despeito da variabilidade de frequência entre os estudos, fica evidente que a AOS é muito comum no espectro das doenças cardiovasculares. No entanto, como recentemente apontado por um estudo brasileiro realizado em um hospital cardiológico, boa parte dos pacientes com AOS permanecem sem diagnóstico e, como consequência, sem tratamento.[59]

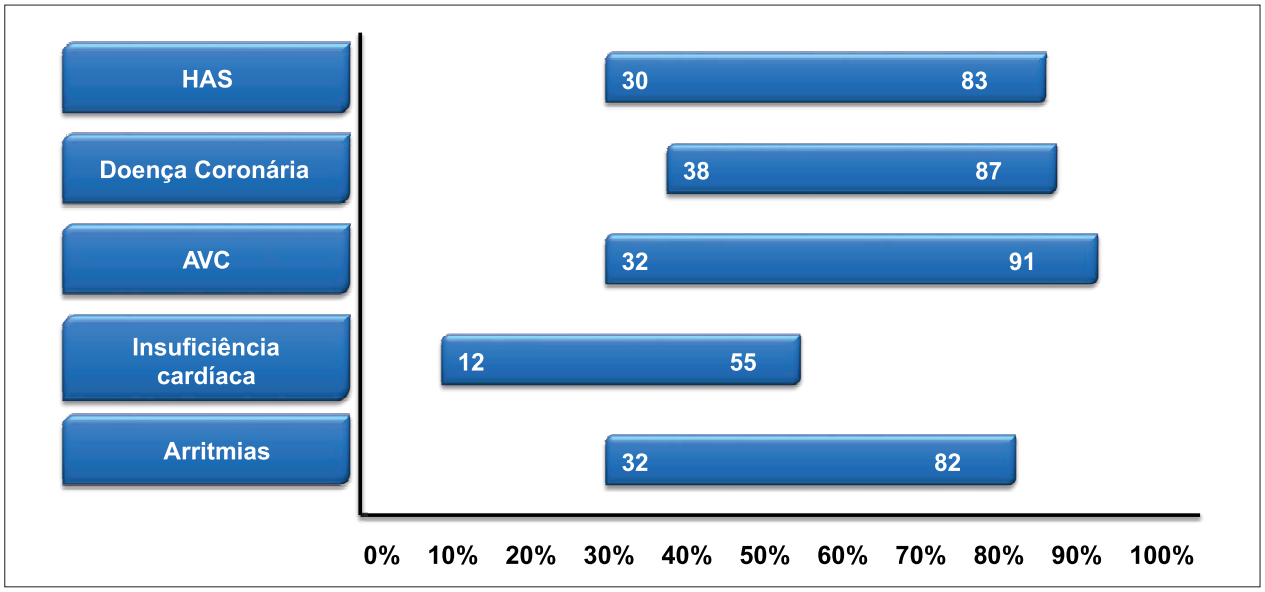


Figura 1 – *Frequência da apneia obstrutiva do sono em diversas doenças cardiovasculares. HAS: hipertensão arterial sistêmica; AVC: acidente vascular cerebral. Fonte: Modificado de Javaheri et al.[58]*

3. Classificação e Quadro Clínico

3.1. Classificação da Apneia Obstrutiva do Sono

De acordo com o relatório da força-tarefa da *American Academy of Sleep Medicine* (AASM),[60] o critério de gravidade da AOS é assim dividido:

- Leve: 5 a 14,9 eventos obstrutivos por hora de sono.
- Moderada: 15 a 29,9 eventos obstrutivos por hora de sono.
- Importante (ou grave): 30 ou mais eventos obstrutivos por hora de sono.

3.2. Quadro Clínico

3.2.1. Fatores Predisponentes

Em estudos de base populacional, o excesso de peso corporal aparece como principal fator de risco para AOS no adulto, seguido pelo sexo masculino e, subsequentemente, pelas anormalidades craniofaciais e pela idade.[4,14,61-63] Além disto, algumas condições clínicas são reconhecidas como fatores de risco para AOS. O hipotireoidismo, que pode acompanhar-se de obesidade, macroglossia e redução do estímulo ventilatório, é reconhecido como fator predisponente mais importante em mulheres.[64,65] A acromegalia é outra endocrinopatia na qual a frequência da AOS é elevada – provavelmente superior a 60%.[66] Obstrução nasal de diversas etiologias também pode se acompanhar de ronco e distúrbios respiratório do sono.[67] Hipertrofia adenotonsilar pode acompanhar-se de AOS, particularmente em crianças.[68] Doenças congênitas, que afetam o calibre da via aérea, como, trissomia 21, acondroplasia, mucopolissacaridoses e as síndromes de Pierre Robin, Klippel-Feil, Alpert, Treacher-Collins e Marfan também exibem forte associação com distúrbios respiratórios do sono.[69]

O uso de sedativos e o consumo de álcool próximo ao início do sono aumentam a frequência e a duração dos eventos respiratórios anormais, além de poderem desencadear AOS nos roncadores.[70] Fumantes apresentam RR quatro a cinco vezes maior de distúrbios respiratórios do sono.[71]

3.2.2. Sintomas

Os pacientes com AOS podem apresentar uma gama de manifestações clínicas, frequentemente classificadas em diurnas e noturnas (Quadro 2). De forma geral, os sintomas noturnos, quase sempre relatados por quem vê o paciente dormir, tendem a ser mais específicos. Dentre as várias formas de apresentação, as principais manifestações são de ronco associado à apneias presenciadas por terceiros, o qual deve ser considerado fortemente sugestivo de AOS. Fadiga e sonolência excessiva são as principais e mais frequentes queixas nos pacientes com AOS, podendo, no entanto, resultar de anormalidades do sono de outras etiologias.[72]

Quadro 2 – Manifestações clínicas da apneia obstrutiva do sono (em evidência as principais)

Sintomas noturnos	**Ronco habitual**	
	Apneias presenciadas	Despertares com sensação de sufocamento
		Sono fragmentado Insônia de manutenção
		Refluxo gastresofágico com pirose
		Nocturia e/ou enurese noturna (sobretudo em crianças)
		Sudorese excessiva noturna
Sintomas diurnos	**Sonolência excessiva**	Esquecimento
		Alterações de personalidade
		Redução da libido e/ou impotência
		Boca seca ao despertar
		Cefaleia matinal
		Comportamentos automáticos com amnésia retrógrada
		Hiperatividade (em crianças)
		Hipoacusia

Fonte: *Modificado de Chokroverty.*[72]

Ronco é o sintoma mais comum na AOS, porém sua prevalência é bem superior à da AOS na população geral e indica que sua presença, isoladamente, é insuficiente para o diagnóstico, independentemente da intensidade. Por outro lado, o relato de ronco ressuscitativo, isto é, pausa respiratória seguida de ronco explosivo, engasgos noturnos e/ou despertar com sensação de sufocamento, deve ser considerado forte indício de AOS.[73]

A sonolência excessiva diurna é uma queixa importante no adulto com AOS. Costuma ser mais evidente quando o paciente encontra-se relaxado e/ou em estado de inatividade, embora, nos casos mais graves, os pacientes possam adormecer enquanto realizam atividades que envolvem maior grau de atenção, como conversar ou conduzir veículo. A correlação entre a frequência de eventos respiratórios anormais, medida na polissonografia, e a intensidade da sonolência costuma ser baixa.[8] Na prática clínica, sonolência de qualquer intensidade pode ser encontrada em qualquer nível de gravidade da AOS. É importante ter em mente que sonolência crônica, além de possuir uma repercussão clínica variável, é frequentemente subrelatada, seja porque muitos pacientes, ao longo tempo, conseguem adaptar-se a um dado nível de sonolência e deixar de percebê-la como anormal, ou até por fatores socioeconômicos e culturais.[74] Alguns instrumentos simples e de fácil aplicabilidade podem ser úteis na avaliação de sonolência excessiva crônica (não sendo específico para a AOS). A Escala de Sonolência de Epworth[75] (Figura 2) é um questionário traduzido e validado para uso no Brasil,[76] que avalia a chance de cochilar, em uma escala progressiva de zero até 3 pontos, em oito situações hipotéticas, que requerem graus variados de atenção. Um escore total maior do que 10 é considerado sugestivo sonolência excessiva diurna.[75]

Queixas de queda no desempenho acadêmico, profissional ou mesmo dificuldade na realização de atividades cotidianas podem estar presentes, sobretudo em casos mais graves e são devidas às alterações do processamento cognitivo, da atenção sustentada e da atenção dividida, das funções executivas e da memória, que podem ser mensuradas por testes neuropsicológicos.[77,78] Alterações mentais, incluindo irritabilidade, agressividade, redução da libido, disfunção erétil, ansiedade e depressão também podem ser encontradas.[69,79] Cefaleia crônica, matinal ou ao despertar devem ser consideradas sugestiva AOS e foi descrita em 15 a 74% dos pacientes, em vários estudos.[80] É importante notar que, em consequência de diferenças hormonais e das características anatômicas, colapsibilidade e resistência da via aérea superior, não apenas a frequência de AOS, são menores nas mulheres.[7,81]

Escala de sonolência de EPWORTH (ESS-BR)

Nome: _____

Data: _____ Idade (anos): _____

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão.

0 = nunca cochilaria
1 = pequena probabilidade de cochilar
2 = probabilidade média de cochilar
3 = grande probabilidade de cochilar

Situação	Probabilidade de cochilar			
Sentado e lendo	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)	0	1	2	3
Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro	0	1	2	3
Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	0	1	2	3
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	0	1	2	3

Obrigado por sua cooperação

Figura 2 – *Escala de Sonolência de Epworth. Fonte: Adaptado das Johns[75] e Bertolazi et al.[76]*

3.2.3. Achados do Exame Físico

No exame físico, atenção especial deve ser dada às características antropométricas e à avaliação das vias aéreas superiores.[82] IMC superior a 30 kg/m2 é sugestivo de AOS, particularmente quando a deposição de gordura assume padrão central, caracterizado pelo aumento do perímetro cervical (> 43 cm nos homens e > 38 cm nas mulheres) e/ou da circunferência abdominal (>102 cm em homens e > 88 cm nas mulheres).[83,84] Na avaliação da via aérea superior, é frequente a observação de uma desproporção entre tecidos da cavidade oral e arcabouço ósseo maxilo-mandibular (Classificação de Mallampati III e VI), que tem valor preditivo importante da doença. Outros achados na AOS são retrognatia, extrusão dos incisivos superiores além dos incisivos inferiores (*overjet*), macroglossia, inserção baixa dos pilares posteriores na úvula (*palatoweb*), hipertrofia tonsilar, úvula aumentada ou alongada, palato ogival. Alterações nasais, como pólipos, desvio septal, conchas hipertrofiadas ou anormalidades valvares, podem contribuir para o aumento da resistência da via aérea superior, embora, raramente sejam causa isolada de AOS.[68,85]

Quadro 3 – Condições associadas a risco aumentado para Apneia Obstrutiva do Sono

Homens
Obesidade (índice de massa corporal > 30 kg/m2)
Insuficiência cardíaca congestiva
Fibrilação atrial
Hipertensão arterial sistêmica resistente
Diabetes melito tipo 2
Arritmias noturnas
Acidente vascular cerebral
Hipertensão pulmonar
Motoristas profissionais
Candidatos à cirurgia bariátrica

Fonte: *Modificado de Epstein et al.*[82]

3.3. Diagnóstico

Diante da mencionada variabilidade clínica e da elevada prevalência, a possibilidade de AOS deve ser considerada nos mais diversos contextos da atenção médica. Perguntas sobre ronco e sonolência diurna deveriam ser incluídas rotineiramente na história clínica. Durante o exame, achados de obesidade, retrognatia e mesmo hipertensão arterial podem chamar a atenção para a AOS. Nestes casos, deve ser conduzida uma avaliação detalhada, incluindo a caracterização do ronco, o relato de apneias presenciadas por terceiros e a ocorrência de episódios de sufocamento ou engasgos noturno. Estimativas do Tempo Total de Sono (TTS) e da presença e gravidade da sonolência diurna pela Escala de Sonolência de Epworth precisam ser obtidas. Noctúria, cefaleia matinal, fragmentação do sono, défice de memória e concentração estão entre os sintomas a serem ativamente investigados. Como já descrito, o exame físico, com ênfase nos sistemas neurológico, respiratório e cardiovascular, é importante para identificar pacientes com risco aumentado de AOS. Alguns subgrupos específicos devem receber também atenção especial, como motoristas profissionais, seja pela alta prevalência quanto pelos riscos de acidentes que a AOS acarreta nesses indivíduos (Quadro 3).

É necessário enfatizar que a impressão clínica, baseada na anamnese e no exame físico, é importante, porém insuficiente para o diagnóstico da AOS, que requer confirmação objetiva pela polissonografia ou pelo monitor portátil.[83] Estudo de 594 pacientes encaminhados para o laboratório do sono demonstrou que a impressão subjetiva tem apenas 60% de sensibilidade e 63% de especificidade. Os sintomas e sinais isolados também não possuem valor preditivo satisfatório para AOS.[86]

Algoritmos têm sido propostos no intuito de facilitar a identificação de casos de AOS, embora, em sua maioria, tenham se mostrado de utilidade limitada.[87,88] O STOP (*Snoring, Tiredness, Observed apnea, high blood Pressure*), que avalia ronco, fadiga, apneia presenciada e pressão arterial elevada usando como padrão-ouro o IAH acima de cinco eventos por hora, tem sensibilidade de 65,6% e especificidade de 60%.[89] O STOP-BANG (*Body mass index, Age, Neck circumference, Gender*), que incorpora aos parâmetros anteriores IMC, idade, perímetro cervical e sexo, pode aumentar a sensibilidade para 83,6%, porém com especificidade mais baixa – de 56,4%.[90] O Questionário de Berlim (Figura 3) visa identificar pacientes com risco elevado de AOS pela combinação de itens que incluem dados antropométricos, ronco, apneias presenciadas por terceiros, sonolência excessiva diurna e hipertensão arterial. Este instrumento foi validado originalmente para aplicação na população geral, ao nível da Atenção Primária, e mais estudos são necessários para definir sua utilidade em paciente com doenças cardiovasculares. Em pacientes hipertensos, o Questionário de Berlim mostrou ter alta sensibilidade, mas especificidade relativamente baixa.[20] Já em pacientes com hipertensão resistente[92] e Infarto Agudo do Miocárdio (IAM),[93] o Questionário de Berlim não foi útil na triagem da AOS. Recentemente, outro questionário, mais simples, o escore NoSAS (Figura 4),[94] foi validado na população brasileira, mostrando algumas vantagens em relação ao Berlim e ao STOP-BANG incluindo a consistência de desempenho nas diferentes gravidades

Posicionamento

Questionário de Berlim

Escolha a resposta correta para cada questão

	Categoria 1		Categoria 2
1.	Você ronca?	6.	Com que frequência você se sente cansado ou fadigado depois de uma noite de sono?
a.	Sim	a.	Quase todo dia.
b.	Não	b.	3-4 vezes por semana
c.	Não sei	c.	1-2 vezes por semana
		d.	1-2 vezes por mês
2.	Intensidade do ronco:	e.	Nunca ou quase nunca
a.	Tão alto quanto a respiração		
b.	Tão alto quanto falar	7.	Você se sente cansado ou fadigado durante o dia?
c.	Mais alto que falar	a.	Quase todo dia
d.	Muito alto, pode ser ouvido nos quartos próximos	b.	3-4 vezes por semana
		c.	1-2 vezes por semana
3.	Frequência do ronco:	d.	1-2 vezes por mês
a.	Quase todo dia	e.	Nunca ou quase nunca
b.	3-4 vezes por semana		
c.	1-2 vezes por semana	8.	Você alguma vez dormiu enquanto dirigia?
d.	1-2 vezes por mês	a.	Sim
e.	Nunca ou quase nunca	b.	Não
		c.	Não aplicável
4.	O seu ronco incomoda outras pessoas?		
a.	Sim		**Categoria 3**
b.	Não		
c.	Não sei	9.	Você tem pressão alta?
		a.	Sim
5.	Com que frequência suas paradas respiratórias são percebidas?	b.	Não
a.	Quase todo dia	c.	Não sei
b.	3-4 vezes por semana		
c.	1-2 vezes por semana		IMC:
d.	1-2 vezes por mês		
e.	Nunca ou quase nunca		
f.	Não aplicável – paciente dorme sozinho		

Pontuação das categorias:
Categoria 1: positiva com duas ou mais respostas positivas (destacadas na caixa de texto) - questões 1 a 5
Categoria 2: positiva com duas ou mais respostas positivas (destacadas na caixa de texto) - questões 6 a 8
Categoria 3 é positiva com uma resposta positiva e/ou IMC > 30 kg/m2
Resultado final: duas ou mais categorias positivas indicam alto risco para AOS.

Figura 3 – *Questionário de Berlim. Fonte: Adaptado de Netzer et al.*[91]

Item	Pontos
Circunferência cervical > 40 cm	4
Índice de massa corporal entre 25 e 30 kg/m^2	3
Índice de massa corporal ≥ 30 kg/m^2	5
Presença de ronco	2
Idade > 55 anos	4
Sexo masculino	2
Interpretação: alta probabilidade para a AOS: escore ≥ 8	

Figura 4 – *Escore NoSAS. AOS: apneia obstrutiva do sono. Fonte: Adaptado de Marti-Soler et al.*[94]

da AOS. No entanto, ainda não há evidências se este questionário é uma boa ferramenta para triagem da AOS em pacientes com doenças cardiovasculares.

3.3.1. Polissonografia Noturna

A polissonografia é o exame recomendado para identificar e descartar os diferentes distúrbios de sono, incluindo os respiratórios. "Polissonografia" é um termo genérico, que se refere ao registro simultâneo de algumas variáveis fisiológicas durante o sono, como Eletroencefalograma (EEG), Eletro-Oculograma (EOG), Eletromiograma (EMG), Eletrocardiograma (ECG), fluxo aéreo (nasal e oral), esforço respiratório (torácico e abdominal), movimentos corporais (pelo EMG), gases sanguíneos (saturação da oxi-hemoglobina – saturação periférica de oxigênio capilar – SpO_2 – e concentração de dióxido de carbono), posição corporal, entre outras. É considerada, pela AASM,[95] o método diagnóstico padrão-ouro para os distúrbios de sono. O registro polissonográfico é realizado no laboratório, durante uma noite inteira de sono, com acompanhamento de um técnico especializado.[95]

3.3.2. Monitores Portáteis

Além da polissonografia, outros tipos de monitorização ambulatorial ou domiciliar têm sido utilizados para diagnóstico da AOS. A AASM[96] descreveu a polissonografia como o registro tipo 1, além dos outros seguintes tipos de monitores portáteis:

- tipo 2: possui, no mínimo, sete canais de registro, incluindo EEG, EOG, EMG da região mentoniana, ECG, fluxo aéreo, esforço respiratório e SpO_2. O registro é realizado na casa do paciente, sem acompanhamento técnico. A literatura ainda não apresenta evidências, validando esse método de registro.
- tipo 3: possui, pelo menos, quatro canais de registro, incluindo fluxo aéreo, esforço respiratório, frequência cardíaca e SpO_2. É considerado uma alternativa para diagnóstico em pacientes selecionados com alta probabilidade clínica de AOS. O relatório de uma força tarefa da AASM[97] recomendou o uso dos monitores tipo 3 apenas em adultos, referindo-se à inexistência de dados que validem seu uso na população acima de 65 anos, crianças e indivíduos com comorbidades (pneumopatas, neuropatas e pacientes com doença cardiovascular).
- tipo 4: monitora a SpO_2 e/ou o fluxo aéreo. Não há evidências definitivas que suportem a recomendação deste tipo de monitor para diagnóstico de AOS.[97]

Devido à alta prevalência de AOS e à tentativa de agilizar seu diagnóstico e tratamento, várias marcas e modelos de monitores portáteis estão disponíveis no mercado, que incluem diferentes parâmetros de registro. Uma classificação mais recente dos monitores portáteis, denominada SCOPER, foi baseada nos diferentes parâmetros de avaliação disponíveis nos diferentes modelos: sono, cardiovascular, oximetria, posição, esforço e respiração.[98]

O monitor utilizado para estudo ambulatorial deve ser escolhido com cuidado. Os fatores a serem considerados são a facilidade de uso pelo paciente, parâmetros de registro, facilidade de transmissão dos dados, capacidade de personalização da exibição dos dados brutos e do relatório, custo do dispositivo, custo dos itens consumíveis (cânulas e sensores descartáveis), recursos do banco de dados e disponibilidade de suporte técnico pelo fabricante.

3.4. Considerações desta Seção

Por sua elevada prevalência e heterogeneidade clínica, a AOS deve ser considerada dentro dos mais variados contextos da atenção médica. Pesquisa dos sintomas mais comumente relacionados à AOS deve ser incluída em qualquer avaliação de rotina. Pacientes com manifestações sugestivas e aqueles que pertencem a grupos de risco requerem avaliação mais detalhada. O exame físico, com ênfase nos sistemas neurológico, respiratório e cardiovascular, é importante para identificar os pacientes e as complicações da AOS. Apesar de sua importância, a impressão clínica isolada é insuficiente para o diagnóstico da AOS, de modo que os casos suspeitos devem ser encaminhados para confirmação diagnóstica, pela da realização da polissonografia ou, quando bem indicado, da monitorização portátil. Este último é custo eficaz e pode ser usado para a maioria dos casos suspeitos de AOS, conforme sugerido em publicação recente.[99] Algoritmos e questionários atualmente disponíveis apresentam

valor limitado na identificação de casos e estratificação de risco. Como discutiremos nas repercussões cardiovasculares da AOS, em virtude dos resultados de recentes estudos randomizados, documento recente e polêmico do *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) sugere que não há evidências definitivas que justifiquem o rastreamento da AOS em pacientes assintomáticos.[100]

4. Apneia Obstrutiva do Sono e Doenças Cardiovasculares

4.1. Efeitos Agudos da Apneia Obstrutiva do Sono

Pacientes portadores da AOS apresentam alterações hemodinâmicas agudas,[101] que, se perpetuadas, podem ocasionar prejuízo na função cardiovascular documentada pelo aumento na taxa de mortalidade nesta população.[102] Vários fatores contribuem para o dano cardiovascular e, possivelmente, inúmeros mecanismos estão envolvidos. No entanto, agudamente três fatores principais merecem destaque: hipóxia intermitente, despertares frequentes e alterações na pressão intratorácica. Estas alterações acabam por desencadear hiperatividade do sistema nervoso simpático, disfunção endotelial e inflamação.[61]

Na vigência de um evento respiratório obstrutivo, as variáveis hemodinâmicas e a atividade autonômica oscilam entre os períodos de normalidade ventilatória e obstrução. Aumentos na frequência cardíaca e na pressão arterial ocorrem tipicamente 5 a 7 segundos após o final da apneia, coincidindo com o microdespertar, o pico da ventilação e o nadir da saturação.[103,104] Estas alterações hemodinâmicas contrariam a fisiológica queda destas variáveis hemodinâmicas, que acompanham o sono normal e possivelmente corroboram o dano cardiovascular observado nestes pacientes. Durante o evento de apneia, ocorre estimulação parassimpática com observação de alentecimento no ciclo de frequência cardíaca e ocorrência de bradiarritmia. Após a abertura da via aérea, ocorre elevação da frequência cardíaca, possivelmente secundária à inibição do vago e ao microdespertar.

Esforços inspiratórios inefetivos acarretam redução na pressão intratorácica com consequente aumento na pressão transmural do Ventrículo Esquerdo (VE) e da pós-carga.[105] Além disto, as alterações na pressão intratorácica parecem intensificar a regurgitação mitral em pacientes que já apresentam esta condição, sendo um potencial mecanismos de piora da IC em pacientes portadores de AOS.[106] Concomitantemente, há aumento no retorno venoso ao Ventrículo Direito (VD), com comprometimento de seu relaxamento e deslocamento do septo interventricular para a esquerda, prejudicando o enchimento ventricular esquerdo.[107] O uso da ecocardiografia durante a manobra de Müller, que mimetiza um evento de apneia obstrutiva, demonstra que as deformações longitudinais ventriculares direita e esquerda são comprometidas durante o evento respiratório, corroborando os efeitos deletérios exercidos pelas alterações das pressões torácicas no coração.[108]

Pacientes com AOS experimentam episódios repetidos de hipóxia e reoxigenação durante a cessação transitória da respiração, o que acaba por estimular o sistema nervoso simpático, acarretando estresse oxidativo, disfunção endotelial e, possivelmente, vários outros mecanismos ainda em investigação.[109] Modelos animais de hipóxia intermitente/reoxigenação apresentam resultados promissores em relações aos potenciais mecanismos associados às suas consequências deletérias. Ratos expostos à hipóxia intermitente desenvolvem hipertensão,[110] mas esta resposta é atenuada quando há denervação do seio carotídeo, demonstrando que o acionamento desta via e a estimulação simpática são importantes vias para a hipertensão.[111]

Finalmente, o microdespertar participa ativamente na estimulação autonômica produzindo resposta hipertensiva aguda adicional ao evento respiratório.3 Estudo com voluntários normais demonstrou que o estimulo de despertar durante o sono causou aumento na atividade nervosa simpática, observada pela microneurografia, associada a aumentos transitórios da pressão arterial.[112]

4.2. Efeitos Crônicos da Apneia Obstrutiva do Sono

4.2.1. Hipertensão Arterial Sistêmica

Até o momento, a relação mais bem definida no impacto cardiovascular da AOS é com a HAS. De forma resumida, os potenciais mecanismos agudos e crônicos que associam a AOS com a HAS são múltiplos (Quadro 4).[113,114]

Estudos com grande número de indivíduos demontraram clara associação entre a presença e a gravidade da AOS e o aumento na incidência de HAS.[25,115] Importante salientar que, apesar da AOS acontecer apenas no período noturno, seu impacto negativo na pressão arterial se dá nas 24 horas.

4.2.1.1. Descenso Pressórico do Sono e Apneia Obstrutiva do Sono

Os episódios de apneia e hipopneia promovem uma série de fenômenos que contribuem para a elevação da pressão arterial durante o sono. Estas elevações se dão

Quadro 4 – Mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e apneia obstrutiva do sono (AOS)

Principais mecanismos da HAS associada à AOS
Ativação neuro-humoral
Alteração do quimiorreflexo
Alteração do barorreflexo
Inflamação sistêmica
Estresse oxidativo
Disfunção endotelial
Ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

particularmente ao final de cada evento obstrutivo.[116] Por causa deste comportamento, pacientes com AOS podem apresentar alterações no padrão do descenso fisiológico da pressão arterial pela Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA),[117,118] podendo até mesmo ter o diagnóstico de hipertensão noturna por esta monitorização na ausência de hipertensão conhecida.[119] Esta alteração do descenso noturno parece ser mais frequentemente observada em pacientes hipertensos da raça negra[120] ou em idosos normotensos com AOS.[121] Em estudo recente, Seif et al.[122] mostraram aumento de 4% e 10% da probabilidade de alteração no descenso da pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente, para cada aumento de uma unidade no IAH. A despeito destas evidências, ainda não se sabe se as alterações do descenso noturno têm boa acurácia na predição da AOS.

4.2.1.2. Pré-hipertensão e Hipertensão Arterial Sistêmica Mascarada

Existem evidências sugerindo que a presença de pré-hipertensão e a HAS mascarada são comuns em pacientes com AOS considerados normotensos.[123-125] De forma interesante, estudo randomizado mostrou que a porcentagem de pacientes com AOS importante com pré-hipertensão e HAS mascarada reduziu após o tratamento com o CPAP.[125]

4.2.1.3. Hipertensão Arterial Sistêmica Resistente

A HAS resistente é definida como a situação clínica caracterizada pelo descontrole da pressão arterial, apesar do uso concomitante de três agentes anti-hipertensivos, incluindo um diurético, ou a necessidade de mais do que três medicamentos para controlar a pressão arterial.[126] A prevalência de HAS resistente tem aumentado ao longo dos últimas décadas, mas muitos pacientes têm baixa adesão ao tratamento medicamentoso e apenas pequena proporção deles é verdadeiramente hipertensa resistente.

Os pacientes com HAS resistente são aqueles de maior risco cardiovascular e pior prognóstico, ou seja, aqueles que têm maior benefício do controle rigoroso da pressão arterial.[126] Neste sentido, é de fundamental importância o reconhecimento de causas potencialmente reversíveis de HAS nesta população. A AOS é a causa secundária de hipertensão mais comumente associada à HAS resistente, sendo encontrada em 64% dos pacientes.[23] Nesta população, roncos frequentes, circunferência cervical aumentada (> 41 cm para mulheres e > 43 cm para homens) e idade >50 anos são preditores de AOS.[23] O fato da AOS ser muito frequente entre os pacientes com HAS resistente não quer dizer necessariamente que a AOS não tratada esteja causando a HAS, mas ela pode estar contribuindo para o descontrole pressórico.

Dentre os indivíduos com HAS resistente, observa-se também prevalência significativa de hiperaldosteronismo, chegando a 28% de concomitância destas comorbidades.[127] O excesso de aldosterona promoveria maior retenção de volume nos indivíduos com HAS resistente, piorando ainda mais a AOS quando presente, que, por sua vez, poderia ativar ainda mais o sistema nervoso simpático e sistema renina-angiotensina-aldosterona, fechando um ciclo em que AOS e HAS resistente estariam interligadas também pelo excesso de aldosterona.[128] Contribui com esta hipótese o fato de que, em estudo preliminar, 12 pacientes com HAS resistente tiveram boa resposta ao tratamento com espironolactona (25 a 50 mg ao dia), obtendo-se melhora da gravidade da AOS, que saiu da forma grave para a moderada.[129] Estudo randomizado mostrou recentemente que a excreção de aldosterona foi reduzida em pacientes com AOS e HAS resistente, mas somente no grupo que teve boa adesão ao tratamento com o CPAP.[130] Novos estudos randomizados e com poder estatístico adequado são necessários para avaliar o papel da aldosterona na AOS e HAS, especialmente no contexto da HAS resistente, possibilitando futuramente novas opções terapêuticas para ambas as comorbidades.

4.2.1.4. Impacto do Tratamento da Apneia Obstrutiva do Sono (CPAP e Avanço Mandibular) na Pressão Arterial

Até o momento, diversos estudos randomizados demonstram redução média da pressão arterial de cerca de 2,5 mmHg com o tratamento com CPAP.[131] Em geral, esta resposta é maior quanto maior for o uso do CPAP.[132] No entanto, existe grande confusão na literatura, pois diversos estudos envolveram indivíduos normotensos, misturaram normotensos com hipertensos, estudaram

hipertensos controlados e alguns poucos hipertensos não controlados.[131] Curiosamente, há evidências de que a redução na pressão arterial com o CPAP é maior para pacientes com sintomas relacionados à AOS (como sonolência) em relação àqueles com AOS assintomáticos ou oligossintoáticos.[133] As razões para estas diferenças não são claras e nem podem ser explicadas por diferenças na adesão ao CPAP. Esta heterogeneidade de pacientes pode, em parte, explicar esta modesta redução na pressão arterial promovida pelo CPAP.

No campo da HAS resistente, a magnitude do efeito da redução da pressão arterial parece mais significativa. Dos seis estudos randomizados disponíveis, sendo três deles brasileiros, somente um não mostrou benefício.[134-139] Uma metanálise recente sintetizou os dados de estudos randomizados em pacientes com HAS resistente, demonstrando redução da pressão arterial sistólica e diastólica de 24 horas de -4,78 mmHg (Intervalo de Confiança de 95% — IC95% -7,95 - -1,61) e -2,95 mmHg (IC95% -5,37 - -0,53) favorecendo o grupo CPAP, respectivamente.[140] Na prática clínica, no entanto, os resultados são muito variáveis: alguns pacientes têm reduções de 20 mmHg ou mais com o tratamento da AOS, enquanto outros não apresentam qualquer benefício com o CPAP. A identificação de marcadores de resposta pressórica tem sido uma área de interesse recente na literatura.[141]

No que se refere aos outros tratamentos da AOS, o uso de dispositivos de avanço mandibular, que tracionam a mandíbula para frente e, consequentemente, a base da língua, mostraram, em geral, reduções da pressão arterial e devem ser considerados como tratamento alternativo em pacientes não aderentes ao CPAP ou em pacientes com AOS leve/moderada. Recente metanálise demonstrou redução similar na pressão arterial sistólica e na diastólica após tratamento da AOS com estes dispositivos de avanço mandibular (~ 2,5 mmHg).[142] No entanto, o número de estudos é menor, e a mesma questão de misturar pacientes com diferentes características também é observada com a avaliação do avanço mandibular na pressão arterial. Em estudo randomizado com 150 pacientes, o avanço mandibular melhorou a gravidade da AOS, mas não foi capaz de melhorar a função endotelial e nem a pressão arterial quando comparado ao grupo placebo.[143]

4.2.1.5. Impacto de Tratamentos da Hipertensão Arterial Sistêmica na Gravidade da Apneia Obstrutiva do Sono

Não existem estudos definitivos quanto ao uso de medicações anti-hipertensivas específicas para os pacientes hipertensos portadores de AOS. A clonidina pode reduzir o sono REM e, então, diminuir os episódios de apneia durante esta fase do sono e melhorar a hipoxemia noturna.[144] Uma comparação entre cinco classes de drogas comumente utilizadas (atenolol, amlodipino, enalapril, losartan e hidroclorotiazida) não mostrou diferença na gravidade da AOS. Todas as drogas tiveram efeitos similares na pressão arterial diurna, mas o atenolol apresentou discreta melhora na pressão arterial noturna, em comparação às demais.[145] Em termos comparativos, um estudo destacou que o impacto de medicação anti-hipertensiva (losartan) na redução da pressão arterial foi melhor que os efeitos com o uso do CPAP isoladamente.[146] No entanto, a combinação de medicamentos anti-hipertensivos com o CPAP foi associada com efeitos aditivos na pressão arterial.[146] O uso da espironolactona pode ter benefícios no tratamento da pressão arterial em pacientes com AOS e HAS resistente.[129] Além do efeito pressórico per se, este beneficio da espironolactona pode ser mediado pela redução do edema em vias aéreas superiores e, consequentemente, da gravidade da AOS.[147] A despeito destas evidências, não existem estudos comparando a espironolactona vs. outros anti-hipertensivos para chancelar a preferência pelo uso desta medicação em pacientes hipertensos com AOS.

Finalmente, a denervação renal para controle da pressão arterial tem sido sugerida com possível efeito benéfico na redução da pressão arterial e na gravidade da AOS.[148,149] Atribuiu-se este achado, entre outros fatores, à obtenção de menor ativação simpática renal e sistêmica, levando à diminuição da ativação do sistema renina-angiotensina e, consequentemente, à redução da retenção de volume, conforme mecanismo previamente citado. No entanto, diante de resultados controversos,[150] as evidências atuais sugerem que a denervação renal só deva ser utilizada em estudos clínicos, e não deve ser sugerida também para o paciente com AOS na prática clínica.

4.2.2. Arritmias

Evidências apontam que até 60% dos pacientes portadores de AOS apresentam algum tipo de arritmia cardíaca.[151] Quando se avalia a ocorrência de anormalidades do ritmo cardíaco durante à noite, pacientes portadores de AOS apresentam mais frequentemente esta anormalidade, e a prevalência de arritmias cardíacas aumenta em paralelo à elevação da gravidade da AOS.[152]

Os mecanismos envolvidos na ocorrência de arritmias cardíacas nos pacientes com AOS provavelmente são multifatoriais. A hipóxia intermitente e as alterações da pressão intratorácica são potentes estímulos para o sistema nervoso simpático, o que pode contribuir com o desencadeamento de arritmias catecolaminérgicas. Além disto, estudos avaliando a estrutura cardíaca pela

Recomendações e nível de evidência para o efeito do tratamento da AOS na HAS		Grau de Recomendação	Nível de Evidência
Prevenção da HAS	O tratamento com CPAP pode prevenir a incidência de HAS em pacientes com AOS moderada à importante	I	B
HAS	O tratamento com CPAP reduz a pressão arterial	I	A
	O tratamento com dispositivos de avanço mandibular reduz a pressão arterial	IIA	B
HAS resistente	O tratamento com CPAP reduz a pressão arterial. Esta redução é maior do que no grupo de pacientes com HAS não resistente	I	A

ecocardiografia tridimensional demonstram importante disfunção e remodelamento atrial esquerdo em pacientes portadores de AOS, o que poderia contribuir para o desencadeamento de arritmias atriais.[153,154]

4.2.2.1. Fibrilação Atrial

A FA e a AOS guardam alguns fatores de risco em comum, como o aumento da idade e a obesidade. Dados epidemiológicos sugerem associação independente entre as duas condições. A prevalência de AOS é maior em pacientes com FA, indicando que a AOS pode contribuir para o desencadeamento e a manutenção de arritma cardíaca.[46,155] De fato, em pacientes que foram submetidos à cardioversão elétrica da FA, observaram-se 82% de recorrência nos pacientes com AOS sem tratamento ou com tratamento inadequado, e 42% de recorrência nos pacientes tratados.[156] Além disto, no grupo de pacientes não tratados, a recorrência foi ainda maior entre aqueles que apresentavam maior queda na saturação de oxigênio durante o evento de apneia. Estes dados sugerem a importante participação da AOS nos mecanismos fisiopatológicos da FA, além de demonstrar a importância do reconhecimento e do tratamento adequado desta condição.

O tratamento da AOS reduz o risco de recorrência de FA também nos pacientes submetidos à ablação por cateter. Um estudo com 426 pacientes submetidos ao isolamento elétrico das veias pulmonares, 62 pacientes apresentaram AOS confirmada pela polissonografia (32 pacientes usaram o CPAP, e 30 pacientes permaneceram sem tratamento). O uso do CPAP foi associado a uma maior taxa de sobrevida livre de FA, quando comparado ao grupo sem uso do CPAP. Os autores concluíram que o tratamento com CPAP em pacientes apneicos submetidos a tratamento percutâneo da FA melhora a recorrência da arritmia e, nos casos de AOS sem tratamento adequado, o isolamento elétrico tem pouco valor clínico.[157] Metanálise realizada para determinar o papel da AOS no paciente portador de FA submetido à ablação por cateter associou a AOS com o aumento no risco de recorrência após ablação (RR: 1,25; IC95% 1,08-1,45).[158]

4.2.2.2. Bradiarritmias

A associação de AOS com bradiarritmias é controversa, porém a maioria dos estudos mostrou maior incidência de pausas sinusais e/ou distúrbios da condução atrioventricular durante o sono nestes pacientes. As bradiarritmias são mais frequentes no período do sono REM e durante episódios de queda da saturação de oxigênio ≥ 4%, e parecem estar correlacionadas com a gravidade da AOS.[159] A fisiopatologia da ocorrência de bradiarritmias nos pacientes com AOS parece estar relacionada à hiperativação parassimpática cardíaca.[160] Do ponto de vista estrutural, parece não haver alterações significativas no sistema de condução cardíaco, já que, mesmo em pacientes com bloqueio atrioventricular avançado, o estudo eletrofisiológico é normal.[161]

Em 1983, Guillerminault et al.[151] relataram a ocorrência de arritmias em 400 pacientes avaliados com Holter de 24 horas. As bradiarritmias foram observadas em 18,5% dos pacientes, secundárias a pausas sinusais de 2,5 a 13 segundos, ou bloqueio atrioventricular do segundo grau.[151] Koehler et al.[162] avaliaram 239 pacientes portadores de AOS e observaram que 7% deles apresentavam bradiarritmias ao Holter de 48

Recomendações para o manejo da AOS na FA		Grau de Recomendação	Nível de Evidência
FA e AOS	A investigação clínica de distúrbio respiratório do sono deve ser feita a todos os pacientes com FA (anamnese e exame físico direcionado ao sono; utilização de questionários específicos e, se necessária, a polissonografia)	I	C
	Pacientes portadores de AOS importante submetidos à estratégia de controle do ritmo da FA (cardioversão elétrica e isolamento elétrico das veias pulmonares) devem receber o tratamento apropriado para o distúrbio respiratório do sono, pois nova recorrência da FA é prevenida	I	A

horas. Roche et al.[163] relataram maior incidência de assistolias no período noturno em pacientes com AOS em relação aos pacientes sem AOS (10,6% vs. 1,2%, respectivamente; p < 0,02).[163] Ao contrário dos estudos anteriores, subanálise do SHHS não mostrou associação entre bradiarritmias e AOS.[164] Foram incluídos 228 pacientes com AOS (definida por > 30 eventos por hora) e 338 pacientes sem AOS, porém a análise das arritmias foi realizada por meio de uma única derivação eletrocardiográfica gravada durante a polissonografia.[164]

A remissão ou redução significativa dos eventos de bradicardia durante o sono ocorre nos pacientes adequadamente tratados com CPAP. Abe et al.[165] avaliaram a resposta ao CPAP em 316 pacientes com IAH > 20 eventos por hora, demonstrando redução dos eventos de bradicardia sinusal e de pausa sinusal.[165]

4.2.2.3. Taquiarritmias

A literatura ainda é pobre na avaliação das correlações existentes entre a AOS e as taquicardias supraventriculares. A taquicardia sinusal ocorre em pacientes com AOS potencialmente secundária à hipóxia, ao microdespertar e à estimulação simpática (e não decorrente de um distúrbio do ritmo primário). Por outro lado, parece existir relação entre arritmia ventricular e distúrbio respiratório do sono. Algumas evidências desta relação surgem da associação entre morte súbita e AOS. O mecanismo arrítmico com o desencadeamento de taquicardia ventricular rápida pode ser um dos fatores que aumentam a taxa de morte súbita nesta população, independente de outros fatores preditores. Em uma análise de 10.701 pacientes submetidos à polissonografia e acompanhados por 15 anos, observou-se taxa anual de morte súbita de 0,27%. Na análise multivariada, os fatores de risco independentes para morte súbita foram idade, hipertensão arterial, DAC, cardiomiopatia ou IC, arritmia ventricular e AOS.[166] Outra análise, com 472 pacientes com IC congestiva submetidos à avalição do sono antes do implante do Cardioverssor Desfibrilador (CDI), demonstrou que a AOS foi preditor independente de taquicardia ventricular e choque apropriado pelo dispositivo cardíaco implantado.[167] Ainda, o tratamento adequado com CPAP pode diminuir o número de ectopias ventriculares durante o sono em pacientes com IC,[168] o que pode sugerir que o tratamento concomitante da AOS neste grupo de pacientes pode melhorar o prognóstico. No entanto, estudos randomizados são necessários nesta área de pesquisa.

4.2.3. Alteração Estrutural Cardíaca

4.2.3.1. Alterações Estruturais e de Desempenho do Ventrículo Esquerdo

Evidências consistentes sugerem que a AOS pode piorar ou potencialmente contribuir para o maior remodelamento do VE de forma independente da HAS.[169,170] Períodos de pressão negativa intratorácica, induzidos pelo esforço respiratório, ocasionado por uma via aérea superior obstruída parcial ou totalmente, associados ao aumento da rigidez arterial observado nos pacientes com apneia obstrutiva,[171] podem aumentar a pós-carga do VE e a pressão transmural durante todo o ciclo cardíaco.[153,172,173] Por outro lado, os outros componente da AOS, incluindo a hipóxia intermitente e os microdespertares frequentes, provocam hiperestimulação do sistema nervoso simpático durante a noite, que permanece ativado durante o dia.[174,175] Estes níveis elevados de catecolaminas podem contribuir para piora da função sistólica e agravamento da hipertrofia ventricular esquerda.[116,176,177]

Em estudo recente, as reduções do volume sistólico e do débito cardíaco do VE nos episódios de apneia obstrutiva se mostraram independentemente associadas à menor fração de ejeção do VE, maior duração do evento respiratório e maior SpO^2 em pacientes com IC.[169]

Recomendação para o manejo da AOS nas bradiarritmias		Grau de Recomendação	Nível de Evidência
Bradiarritmias e AOS	A investigação clínica de AOS é recomendada nos pacientes portadores de bradiarritmia, especialmente de ocorrência durante o sono (anamnese, exame físico direcionada ao sono; utilização de questionários específicos e, se necessária, a polissonografia)	II	C

Recomendação para o manejo da AOS nas taquiarritmias		Grau de Recomendação	Nível de Evidência
Taquiarritmias e AOS	A investigação clínica de distúrbio respiratório do sono é recomendada a pacientes com arritmia ventricular complexa, especialmente de ocorrência durante a noite (anamnese, exame físico direcionada ao sono; utilização de questionários específicos e, se necessária, a polissonografia)	II	C

Pacientes com AOS grave apresentam maior frequência de disfunção sistólica do VE pela ecocardiografia.[178] Outros estudos demonstram pior índice de desempenho miocárdico do VE nos pacientes com AOS grave,[179,180] que melhoraram após 6 meses de uso do CPAP em pacientes não hipertensos.[181,182] Em pacientes com disfunção sistólica, trabalhos apontam melhora da fração de ejeção do VE após uso do CPAP,[183,184] mas o efeito sobre melhora do prognóstico nestes pacientes com o tratamento é baseado somente em estudos observacionais.[185,186]

Mesmo em pacientes normotensos, há associação entre AOS e aumento da espessura miocárdica.[187-190] Tanto a AOS grave quanto a HAS estão relacionadas ao aumento da rigidez arterial e a alterações morfológicas cardíacas da mesma magnitude, com efeito aditivo quando coexistem.[171] O padrão predominante de hipertofia na AOS parece ser o concêntrico,[189-192] e os efeitos iniciais do tratamento da AOS na diminuição da espessura miocárdica do VE começa a ser observado a partir de 3 meses de tratamento.[193-195] No entanto, é importante destacar que a literatura ainda carece de estudos randomizados envolvendo um número representativo de pacientes e com maior seguimento, para uma avaliação do real benefício do CPAP na hipertrofia do VE.

A AOS grave pode, por si só, contribuir para disfunção diastólica, principalmente em seus estágios iniciais.[190,196-200] Recentemente, análises ecocardiográficas do VE por speckle tracking confirmam a relação entre a gravidade da AOS e a progressão da disfunção miocárdica subclínica em pacientes com fração de ejeção do VE preservada.[201,202] Estudos sugerem melhora dos índices ecocardiográficos para análise da diástole, principalmente alterações na relação E/e' e do fluxo diastólico mitral, a partir de 3 meses de tratamento com CPAP, porém com número limitado de pacientes.[203-206]

4.2.3.2. Alterações Estruturais e de Desempenho do Átrio Esquerdo

A AOS tem sido associada com o aumento do Átrio Esquerdo (AE).[154] O aumento da pós-carga e a pressão transmural do VE, associados à disfunção diastólica e observados na AOS, podem levar à sobrecarga atrial esquerda.[154,171] Oliveira et al.[153] analisaram o AE de 56 pacientes com AOS não tratada por ecocardiografia tridimensional. Comparada ao grupo controle e ao grupo com AOS leve, os pacientes com AOS grave apresentavam aumento significativo do volume atrial esquerdo indexado pela superfície corpórea.[153] Neste estudo, foram demonstradas, além do aumento volumétrico, alteração funcional do AE e alterações na análise da função diastólica por Doppler tecidual no grupo com AOS.[153] Após randomização duplo-cega para tratamento dos pacientes com IAH > 20 eventos por hora de sono com CPAP nasal ou placebo, foram observados, após 24 semanas, redução na relação E/e', aumento da fração de esvaziamento passivo do AE e redução da fração de esvaziamento ativo do AE.[207]

Anormalidades de condução eletromecânica por estudo eletrofisiológico no AE em pacientes com AOS moderada à grave foram relatadas em alguns estudos, fato que poderia, em parte, explicar e predizer o risco futuro de FA neste grupo de pacientes.[208,209]

Estudos multicêntricos envolvendo maior número de pacientes são necessários para melhor avaliação do impacto das alterações morfológicas nas câmaras esquerdas demonstradas até o momento na AOS, especialmente se moderada ou grave, e os benefícios cardiovasculares do tratamento em longo prazo com o CPAP neste grupo de pacientes.

4.2.3.3. Alterações no Desempenho do Ventrículo Direito

A AOS tem sido associada à disfunção ventricular direita, mesmo após correção para idade, IMC, sexo, pressão da artéria pulmonar e função ventricular esquerda, segundo estudos com ventriculografia por radionuclídeos.[210] Há vários fatores estreitamente relacionados à AOS que podem incorrer em alteração da estrutura e função do VD, os quais incluem obesidade, elevações nos níveis absolutos de pressão negativa intratorácica e aumento na resistência vascular pulmonar que, por sua vez, estão diretamente associados à frequência e à gravidade dos eventos de apneia.[179, 211,212]

Em relação ao tratamento da AOS, Oliveira et al.[213] determinaram, em estudo randomizado duplo-cego placebo controlado, uma relação direta entre a gravidade da apneia e a alteração da dinâmica ventricular direita, por meio da ecocardiografia tridimensional. O principal achado deste estudo foi a significante melhora do desempenho ventricular direito, evidenciado pelo aumento na fração de ejeção desta câmara, após tratamento com CPAP, em pacientes com AOS. Este achado pareceu estar diretamente associado à melhora da resistência vascular pulmonar após o tratamento efetivo com CPAP. Adicionalmente, os dados obtidos do grupo com intervenção placebo controlada com variáveis clínico-demográficas semelhantes reforçam a ideia de que AOS é significativamente associada ao desempenho ventricular direito.

4.2.4. Insuficiência Cardíaca

Os distúrbios de sono são comuns em pacientes com IC. No caso da AOS, a presença deste distúrbio do sono pode tanto aumentar a incidência na ocorrência da IC (especialmente em homens),[36] quanto piorar a evolução do paciente portador desta insuficiência. Por exemplo, em 164 pacientes com IC estável crônica, a presença da AOS foi associada ao aumento da mortalidade na análise multivariada.[214] Estudo ramdomizado mostrou que o tratamento da AOS com o CPAP promoveu melhora da classe funcional, bem como um aumento significante da fração da ejeção com apneas 1 mês de tratamento.[184] Como tanto a AOS quanto a IC *per* se aumentam a pós-carga e a demanda metabólica, parte desta melhora da função ventricular pelo tratamento da AOS é justificada pela diminuição do metabolismo oxidativo, pela melhora da energética miocárdica, e pela redução da atividade simpática e da pressão arterial.[215,216]

A despeito destas evidências, faltam ainda estudos randomizados que avaliem se o tratatmento da AOS pode previnir o desenvolvimento da IC em pacientes com coração estruturalmente normal, e se o tratamento da AOS reduz a mortalidade em pacientes com IC.

4.2.5. Cardiomiopatia Hipertrófica

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença cardíaca genética transmitida por herança autossômica dominante, que acomete cerca de um em cada 500 habitantes da população geral.[217,218] Caracteriza-se por hipertrofia do VE,[219,220] decorrente de mutações nos genes que codificam proteínas do sarcômero e seus componentes de miofilamentos, os quais possuem funções contráteis, estruturais e regulatórias.[218,220,221] De forma geral, os casos de apresentação mais precoce apresentam pior prognóstico, sendo importante causa de morte súbita em jovens.[222]

Estudos apontam que entre 32 e 71% dos pacientes com CMH apresentam AOS.[223-227] No entanto, os estudos apresentam algumas limitações, como o tamanho amostral ou o uso de oximetria de pulso noturna ou monitor portátil para o diagnóstico da AOS. Pacientes com CMH apresentam pior qualidade do sono quando comprados a controles sadios, e a má qualidade do sono associa-se, de forma independente, com pior qualidade de vida entre os portadores de CMH.[228] Porém, a AOS ainda é subdiagnosticada nesta população, pois existe uma carência de preditores clínicos específicos, que ajudem na suspeita de AOS em pacientes com CMH. Em recente estudo, Nerbass et al.[229] apontam que a ausência de sonolência diurna excessiva e o IMC relativamente reduzido em comparação a outras populações com AOS são possíveis explicações para a escassez de preditores clínicos. Nesse estudo, apenas idade ≥ 45 anos e FA foram associadas de forma independente com a AOS.

Além da AOS ser comum e piorar a qualidade de vida nos pacientes com CMH, evidências crescentes sugerem que a AOS pode amplificar o risco cardiovascular dos pacientes com CMH. Pacientes com AOS sofrem de hiperestimulação do sistema nervoso simpático durante todo o dia, o que também é encontrado na CMH. O aumento do tônus simpático pode não ser apenas um marcador de gravidade da doença,[230] mas um fator de risco adicional. Isto porque elevados níveis de

Recomendações para avaliação ecocardiográfica e tratamento na AOS em pacientes com alterações morfológicas ventriculares		Grau de Recomendação	Nível de Evidência
Avaliação ecocardiográfica em pacientes com AOS	Para pacientes com sinais clínicos de IC	I	B
	Para pacientes com diagnóstico de AOS especialmente nas formas graves		
	Pacientes com arritmias supraventriculares		
Tratamento com CPAP da AOS em pacientes com alterações morfológicas das câmaras esquerdas	Pacientes com IAH > 5 eventos por hora e disfunção ventricular esquerda sem causa definida	I	B
	Pacientes com IAH > 15 eventos por hora		
Avaliação ventricular direita em pacientes com AOS	Para pacientes com clínica de IC ou sinais de hipertensão pulmonar	I	V
	Pacientes com diagnóstico de AOS de grau maior que leve	IIA	B
O tratamento com o CPAP, em pacientes com AOS e IC, melhora a classe funcional e a fração de ejeção, independente de outros fatores		IIA	B

catecolaminas circulantes podem influenciar no aumento da hipertrofia ventricular esquerda e suas pressões de enchimento, diminuindo o débito cardíaco. Esta redução no débito cardíaco pode iniciar ou agravar a obstrução na via de saída do VE e a regurgitação mitral.[231] Além disto, a hiperestimulação simpática pode contribuir para o aumento da incidência de arritmias ventriculares e supraventriculares em portadores de CMH. Neste contexto, dois estudos indicaram associação da AOS com uma chance quatro a cinco vezes maior para presença de FA em pacientes com CMH.[224,225] Os preditores de FA nesta população de pacientes com CMH foram IAH, tamanho do AE[224] e índice de dessaturação noturna.[225] Estes achados sugerem que a AOS pode ter efeito aditivo negativo sobre a estrutura e a função cardíaca dos pacientes com CMH.

Os pacientes com CMH frequentemente apresentam sinais de remodelamento atrial, com dilatação do AE, que pode ser um preditor de morbimortalidade.[232] Quando existe a associação entre a AOS e a CMH, a dimensão do AE é maior do que em pacientes com CMH isoladamente.[224-226] No estudo de Pedrosa et al.,[224] pacientes com AOS e CMH apresentaram aumento em 9% do AE quando comparados aos sem AOS, sendo o IAH o único preditor deste aumento atrial. Houve correlação positiva entre o volume do AE e a gravidade da AOS.[225,226] Tal achado pode ser explicado pelo fato de que, durante as apneias obstrutivas, é gerada uma pressão intratorácica negativa contra a via aérea superior fechada. Este esforço inspiratório aumenta a pressão transmural do VE, que é um importante determinante da pós-carga ventricular e atrial esquerda e pode refletir em maiores diâmetros atriais.[233]

4.2.5.1. Tratamento da Apneia Obstrutiva do Sono em Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica

Até o momento, há apenas um relato de três casos de pacientes com AOS e CMH na forma obstrutiva que foram tratados com CPAP por aproximadamente 18 meses, os quais apresentaram melhora na classe funcional da IC, e reduções no volume do AE e no gradiente pressórico na via de saída do VE.[231] Em termos de interação cardiopulmonar, o CPAP produz uma redução aguda do retorno venoso cardíaco, devido ao aumento da pressão intratorácica. Assim, os pacientes com CMH que apresentam obstrução da via de saída do VE podem cursar com aumento expressivo do gradiente pressórico na via de saída do VE, o que já é demonstrado em situações que diminuem o retorno venoso cardíaco.[234] Sabe-se que, ao menos de forma aguda, o tratamento com 10 cmH2O de pressão de CPAP é seguro para pacientes com CMH, com ou sem obstrução da via de saída do VE.[235]

4.2.6. Metabolismo Lipídico, Glicídico e Síndrome Metabólica

Estudos apontam que a frequência da AOS em pacientes com Síndorme Metabólica (SM) é de cerca de 65%.[236] Em 1988, Wilcox et al.[237] propuseram que a AOS fizesse fazer parte do espectro da SM, sugerindo o nome de "síndrome Z" para esta associação. No entanto, o grande desafio está no entendimento de a AOS ser um epifenômeno da obesidade e da SM, ou ter efeito em agravar o risco cardiometabólico da obesidade e da SM. De forma resumida, analisaremos a associação da AOS com alguns componentes da SM (a relação com a pressão arterial foi aborada em outra seção), bem como as evidências em pacientes com SM propriamente dita.

4.2.6.1. Apneia Obstrutiva do Sono e Dislipidemia

Estudos experimentais têm consistentemente demonstrado que a hipóxia intermitente, uma característica marcante da AOS, induz dislipidemia, por meio da ativação de genes no fígado envolvidos na biossíntese lipídica,[238-240] bem como promove um retardo no *clearance* de lipoproteínas ricas em triglicérides, por inativação de lipase lipropoteica no tecido adiposo;[241,242] as evidências em humanos, porém, são contraditórias.[243,244] A maioria dos estudos é transversal, com resultados conflitantes (alguns mostram aumento de colesterol total, colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), triglicerídes e redução do colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL); outros não mostraram alterações em relação ao grupo sem AOS).[243] Ainda, boa parte dos estudos não randomizados disponíveis sugere o benefício do CPAP no perfil lipídico, mas as evidências em estudos randomizados são inconsistentes.[243] No entanto, é importante destacar que a maioria dos estudos não foi primariamente desenhada para avaliar este desfecho, de tal forma que dados como dieta, atividade física e mesmo uso de medicações não foram totalmente controlados. No que diz respeito ao metabolismo lipídico, Phillips et al.[245] realizaram estudo randomizado mostrando que o CPAP melhorou triglicérides pós-prandial e os níveis de colesterol total.

4.2.6.2. Apneia Obstrutiva do Sono e Metabolismo Glicídico

Estudos transversais e longitudinais relatam associação independente entre AOS e intolerância à glicose, resistência insulínica e Diabetes Melito (DM) tipo 2.[246-248] Os mecanismos implicados estão principalmente relacionados à hipóxia intermitente, que promove ativação de fatores inflamatórios, do sistema nervoso simpático e do eixo hipotálamo-hipófise adrenal; diminuição dos níveis de adiponectina; e aumento

do stress oxidativo.[249] As evidências quanto aos benefícios do tratamento com CPAP na AOS sobre o metabolismo glicídico ainda são controversas, embora exista consistência quando os níveis basais de glicemia são elevados e há boa adesão ao CPAP.[250] Aspectos metodológicos podem explicar os resultados conflitantes da literatura, como o tamanho da amostra, o tipo de paciente selecionado, a gravidade da AOS, a presença de comorbidades, o uso de medicações, a duração do estudo, e a falta do grupo controle e de randomização para o tratamento.

4.2.6.3. Apneia Obstrutiva do Sono e Adiposidade Visceral

Evidências sugerem que tanto a gordura cervical, como a adiposidade abdominal podem contribuir para a AOS.[249] De fato, a adiposidade abdominal reduz o volume pulmonar, diminuindo a tração caudal da faringe, o que predispõe ao colapso desta.[249] Além de contribuir para a AOS, existem evidências de que os componentes da AOS (destacadamente a hipóxia intermitente) possam interagir com a adiposidade visceral, piorando o metabolismo glicídico e lipídico, e amplificar o processo inflamatório, contribuindo para a aterosclerose.[240,250-253] No entanto, o tratamento com o CPAP, embora tenha resultados metabólicos favoráveis, não promove redução do peso e da gordura visceral, como sugerem estudos randomizados e metanálise.[254-256]

4.2.6.4. Apneia Obstrutiva do Sono na Síndrome Metabólica

A AOS parece exacerbar as alterações metabólicas, inflamatórias e marcadores de aterosclerose precoce em pacientes com SM.[236,257] Poucos estudos avaliaram o efeito do CPAP nos vários componentes da SM simultaneamente.[254,258] Em estudo não randomizado, 8 semanas de CPAP (> 4 horas por noite em média) foram associadas com reduções da pressão arterial, triglicérides e glicemia.[258] Hoyos et al.,[254] porém, não encontraram diferenças na sensibilidade insulínica e na gordura abdominal após 12 semanas de CPAP, mas houve melhora da sensibilidade insulínica em 24 semanas. Outro estudo randomizado não mostrou diferenças no perfil metabólico em caucasianos obesos após 6 semanas de CPAP.[254] Novos estudos randomizados, com maior tempo de seguimento e controle de fatores relacionados à dieta e à atividade física são necessários.

Dentro do contexto de outros tratamentos, a combinação de dieta e atividade física reduz alguns componentes da SM, em paralelo à melhora do controle autonômico e quimiorreflexo.[259] No entanto, o impacto sobre a AOS é, em média parcial, ou seja, muitos pacientes com SM ainda permanecem com uma AOS residual.[259] Como a maioria dos estudos foi de curta duração (assim como o CPAP), novos trabalhos são necessários para, inclusive, avaliar a adesão a longo prazo às medidas de mudança de estilo de vida.

4.2.7. Aterosclerose

Evidências crescentes têm apontado a AOS como um fator de risco emergente para a aterosclerose.[260] De fato, especula-se que a progressão da aterosclerose possa explicar, em grande parte, a ocorrência mais frequente do IAM e do AVC, observada em pacientes com AOS – especialmente nas formas mais graves deste distúrbio do sono. Existem diversos mecanismos potencialmente aterogênicos desencadeados pelos componentes da AOS, destacadamente pela hipoxemia crônica intermitente. Dentre estes mecanismos, podemos citar a disfunção endotelial,[261] o aumento da pressão arterial,[113] o aumento da inflamação[262] e de espécies reativas de oxigênio,[263] a resistência à insulina[251,264] e a dislipidemia,[243] principalmente a dislipidemia pós-prandial por redução do *clearance* de lipoproteínas ricas em triglicérides.[21,242,245]

Até o momento existem mais de 50 artigos que avaliaram a associação da AOS com marcadores precoces de aterosclerose,[34,190,257,265-313] e a maioria mostrou relação positiva da presença da AOS com um aumento dos marcadores de aterosclerose. O território mais estudado foi o carotídeo, embora existam estudos que avaliaram a aterosclerose coronariana. No que diz respeito ao tratamento, três estudos (um randomizado e dois não) exploraram o impacto do tratamento da AOS com o CPAP. Dois deles (incluindo o randomizado)[283] mostraram atenuação da espessura íntima média da carótida após o tratamento. Nenhum estudo avaliou o impacto do tratamento da AOS sobre

Recomendações para o tratamento da AOS em parâmetros antropométricos e metabólicos	Grau de Recomendação	Nível de Evidência
O Tratamento com o CPAP melhora o perfil lipídico e a lipemia pós-prandial em pacientes com AOS	IIB	B
O Tratamento com o CPAP melhora o metabolismo glicídico em pacientes com AOS	IIB	B
O Tratamento com o CPAP não reduz o peso e nem a adiposidade visceral em pacientes com AOS	I	B
O Tratamento com CPAP sobre a reversão da SM é controverso	IIB	B

placas ateroscleróticas. Estudos recentes começaram a dar indícios sobre o papel da AOS na evolução da doença aterosclerótica. Na coorte do MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), 2.603 participantes que responderam no periodo basal um questionário do sono (2002-2004) e foram submetidos à angiotomografia de coronárias no basal, e oito participantes após (2010-2011) demonstraram que a suspeita da AOS não foi associada com a progressão da aterosclerose após ajustes para outros fatores de risco cardiovascular.[312] A maior limitação deste estudo foi a ausência da realização sistemática de um estudo do sono nestes participantes.[312] Gunnarsson et al.[313] encontraram que a presença da AOS foi independentemente associada com um aumento da espessura e placa carotídea 10 anos após.No entanto, este estudo é limitado pela ausência de dados sobre os marcadores de aterosclerose no período basal (próximo à realização da polissonografia), o que impede avaliar a verdadeira extensão da progressão da aterosclerose. Desta forma, novos estudos são necessários para avaliar se a AOS acelera a progressão e o tratamento da AOS pode retardar a evolução da doença aterosclerótica.

4.2.8. Doença Arterial Coronariana

Conforme discutido, há evidências crescentes de que a AOS pode contribuir para o processo de aterosclerose e, portanto, da DAC. Além disto, a AOS parece estar associada com mecanismos relacionados à ocorrência da DAC, como a trombose. Estudos têm demonstrado o aumento da atividade plaquetária, a atividade fibrinolítica reduzida e o aumento da concentração de fibrinogênio em pacientes com AOS.[314,315] Estas alterações também foram revertidas após tratamento da AOS com CPAP.[316,317] No entanto, os mecanismos exatos para este estado de hipercoagulabilidade na AOS ainda precisam ser melhor esclarecidos.

A AOS pode ser considerada uma situação de estresse noturno, na qual há maior consumo de oxigênio pelo miocárdio e, em indivíduos em que a reserva coronária já é insuficiente, como na população de DAC, este mecanismo de maior consumo de oxigênio pode gerar isquemia noturna. Durante o colapso recorrente da via aérea superior nos pacientes com AOS, a pressão intratorácica negativa fica mais negativa e aumenta o gradiente pressórico transmural para o VE. Isto eleva a pós-carga e, consequentemente, aumenta o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Nos pacientes com DAC, este desbalanço de oxigênio pelo maior consumo em um miocárdio que já apresenta défice na reserva coronária gera isquemia miocárdica.[318] Também, a AOS, como resultado dos eventos de apneia e de hipopneia, gera hipoxemia e hipercapnia. Em resposta aos eventos apneicos, ocorre tentativa de resturar a respiração com esforços contra uma via aérea superior ocluída. Então, ocorrem despertares com consequente fragmentação do sono, além de maior ativação simpática, resultando na elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca de repouso, o que também pode acentuar a isquemia miocárdica noturna na população vulnerável de DAC.[318]

A evidência clínica da isquemia miocárdica noturna induzida por AOS já foi descrita em alguns estudos, mas ainda precisa de mais pesquisa neste tópico, visto que os estudos relacionados têm limitações importantes – a maioria é observacional, transversal e com número reduzido de participantes. Angina noturna com gatilho pela AOS[319] e alterações isquêmicas do segmento ST no ECG (depressão do segmento ST) foram observadas em pacientes com AOS e DAC,[320] mas estas alterações também foram reportadas em pacientes com AOS e sem DAC, ou seja, apenas pela presença da AOS.[321,322] No entanto, se a AOS é o gatilho para isquemia noturna, isto ainda precisa ser mais investigado, já que há conflitos na literatura sobre este tema.[323,324] Por exemplo, estudo brasileiro, que avaliou pacientes com DAC estável pela polissonografia noturna e também com Holter 24 horas, após período de 3 a 7 dias de retirada da medicação antiangionosa desta população, não observou diferença nos eventos de isquemia de acordo com as alterações do segmento ST do ECG, entre pacientes com ou sem AOS.[323] Gami et al.[324] também estudaram a presença de isquemia miocárdica em pacientes com DAC e AOS moderada à importante, por meio da coleta de troponina cardíaca T. Apesar da população do estudo ter mostrado média de IAH de 41 eventos por hora de sono e nadir médio de desaturação de oxigênio de 83%, as dosagens de troponina T antes do sono, 4 horas após dormir e na manhã seguinte ao exame não apresentaram alterações.[324] No entanto, o ensaio desta troponina não era ultrassensível, o que pode ter sido a causa da não detecção dos níveis da troponina neste estudo. Estudos populacionais,[325,326] mesmo na ausência de DAC, já mostraram elevação da troponina cardíaca de forma independente associada a AOS, evidenciando injúria miocárdica subclínica pela presença da AOS. Geovanini

Recomendação para o tratamento da AOS em marcadores precoces de aterosclerose	Grau de Recomendação	Nível de Evidência
Tratamento com o CPAP reduz a espessura médio-intimal da carótida, sugerindo atenuação na progressão da doença aterosclerótica	IIA	B

et al.[327] estudaram pacientes com angina refratária. Tratava-se de população de DAC crônica, com queixa persistente de angina *pectoris*, apesar de terapia médica otimizada, tratamento de revascularização miocárdica cirúrgico e percutâneo. Nesta população homogênea, eles evidenciaram que o grupo de AOS mais importante apresentou variação da tropopnina T cardíaca, com elevação dos níveis de troponina na manhã seguinte ao exame do sono em relação à coleta pré-sono, o que não foi visto no grupo sem AOS ou nos grupos com AOS leve a moderada Portanto, a AOS pode não só causar injúria miocárdica[327,321,322,325,326] mas também pode levar à isquemia miocárdica em pacientes com DAC. [319,320,327]

Um dado interessante é o padrão circadiano da ocorrência de DAC em pacientes com AOS. De fato, há evidências tanto no cenário do IAM,[328] como no da morte súbita,[329] de que estes eventos foram mais frequentes à noite em pacientes com AOS, contrariando o padrão circadiano do IAM na população geral, que é diurno (entre 6h às 12h). Por exemplo, no estudo da variação circadiana do padrão de IAM,[328] os casos de IAM no período noturno (de 0h até 6h) foram mais frequentes no grupo com AOS (32%) do que no grupo sem AOS (7%) com significancância estatística (p=0.01). A chance de ter AOS naqueles com IAM no período noturno foi seis vezes maior do que naqueles com IAM nas restantes 18 horas do dia.[328]

4.2.8.1. Apneia Obstrutiva do Sono Como Potencial Fator de Risco para Doença Arterial Coronariana

Dados de mais de 6.000 pacientes da população do SHHS encontraram associação entre AOS e DAC naqueles pacientes com AOS importante. Apesar de as associações com AOS terem sido mais significativas no contexto da IC e do AVC do que no da DAC, a chance de ter DAC aumentou linearmente em comparação com o grau de AOS na análise multivariada.[35] Assim, as consequências cardiovasculares da AOS são heterogêneas e variam de acordo com a gravidade da AOS. Recente análise da mesma coorte do SHHS, com seguimento de 8,7 anos, não encontrou associação de DAC e AOS após ajuste para outros fatores de risco, a não ser na população masculina com menos de 70 anos de idade; ainda, a associação foi maior naqueles com AOS de grau importante.[36] Os resultados foram de que aqueles com AOS importante têm 68% mais chance de desenvolver DAC em comparação àqueles sem AOS.[36] Marin et al.[102] mostraram que, no seguimento médio de 10 anos, em estudo observacional e apenas com população masculina, formas graves de AOS foram associadas com maior incidência de IAM do que pacientes sem AOS e do que pacientes com AOS, porém tratados com CPAP. Resultados similares também foram demonstrados no cenário da população feminina, em que o grupo com AOS importante foi associado a maior risco de morte cardiovascular, e o grupo com tratamento da AOS teve risco reduzido de morte, em comparação com grupo sem tratamento de AOS.[330] Em pacientes com DAC estabelecida, a AOS parece estar associada com maior risco de AVC naqueles com DAC e AOS. Pacientes com DAC e AOS moderada à importante tinham cerca de 2,4 vezes mais risco de desenvolver AVC do que os com DAC e sem AOS.[331] Mais recentemente, uma coorte de pacientes com DAC de cinco países, incluindo o Brasil, mostrou que a presença de AOS moderada à importante foi associada com mais eventos cardiovasculares do que em pacientes sem AOS no seguimento médio de aproximadamente 2 anos após o implante de stent coronariano.[332] Visto que a AOS e a DAC parecem estar independentemente associadas,[35,36,102,330] e que a AOS parece aumentar o risco de desfechos cardiovasculares na população de DAC,[102,330-332] o tratamento da AOS poderia reduzir eventos futuros. Estudos observacionais mostraram o benefício do tratamento do CPAP na prevenção de desfechos cardiovasculares.[102,330] Também, pacientes com AOS moderada à importante tratados com CPAP apresentaram menor risco de revascularização de repetição, após procedimento percuntâneo de intervenção coronária, comparados com o mesmo grupo de AOS sem tratamento.[333] No contexto de evidência de ensaios clínicos randomizados, dois estudos (um deles de centro único;[334]o outro, multicêntrico[335]) falharam em demonstrar redução de eventos cardiovasculares em pacientes com DAC prévia. Vale ressaltar que ambos os estudos mostraram redução de eventos quando a análise foi limitada aos pacientes que tiveram boa adesão ao tratamento com CPAP.[334,335] Portanto, mais evidências são necessárias para uma indicação formal do CPAP na população de DAC, principalmente com avaliação do efeito em longo prazo no subgrupo aderente ao tratamento. A seção sobre mortalidade cardiovascular discute em mais detalhes estes estudos.

4.2.9. Acidente Vascular Cerebral

O AVC é uma importante causa de morbimortalidade no mundo. A prevalência da AOS em pacientes com AVC é superior a 60%.[51,336] Vale salientar que esta associação está descrita para episódios de AVC isquêmico. Faltam estudos que relacionem de maneira consistente a AOS com AVC hemorrágico.

A AOS está associada a vários fatores de risco para AVC isquêmico, como a HAS, FA, DAC, IC congestiva e DM, sendo difícil estabelecer uma relação de causa-efeito direta entre as duas entidades.[337,338] Em estudo epidemiológico com 1.022 pacientes, aqueles com AOS apresentaram menor sobrevida que o grupo controle. Pacientes com AOS importante apresentaram

Recomendações para o tratamento da AOS para a prevenção primária e secundária do IAM	Grau de Recomendação	Nível de Evidência
Em pacientes sem história de DAC prévia (prevenção primária), o tratamento da AOS com o CPAP reduz a incidência de eventos cardiovasculares combinados, incluindo a incidência de DAC manifesta (IAM fatal e não fatal)	I	B
Em pacientes com história de DAC prévia (prevenção secundária), o tratamento com o CPAP não reduz a incidência de manifestações da DAC como o IAM. No entanto, a baixa adesão ao tratamento pode ter influenciado este resultado	IIB	A

três vezes mais chance de desenvolver AVC e morte, independente da idade, etnia, HAS, DM e FA.[55] Metanálises sobre o assunto demonstram risco duas vezes maior para o desenvolvimento de AVC em pacientes portadores de AOS importante, além de maior associação com o sexo masculino.[339,340] Além disto, dados de estudos observacionais sugerem que o uso da terapia com CPAP, tanto na fase aguda do AVC, quanto no seguimento, traz benefícios não só na recuperação funcional e motora, mas também na prevenção de novos eventos e redução da mortalidade.[341,342] O uso precoce do CPAP levou ainda a um melhor desempenho nas escalas de recuperação neurológica.[343] No entanto, como discutimos na seção de mortalidade, o SAVE (*Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints*), que envolveu pacientes com DAC ou AVC prévios, falhou em demonstrar um efeito favorável do CPAP na redução da incidência de AVC em pacientes com AOS. No entanto, na análise pré-especificada dos pacientes que tiveram boa adesão ao tratamento com o CPAP (> 4 horas de uso em média), o CPAP promoveu redução de eventos cerebrovasculares.[335]

4.2.10. Mortalidade Total e Cardiovascular

4.2.10.1. Mortalidade Total

Em relação à mortalidade total, diversas coortes apontam de forma consistente uma maior mortalidade geral em pacientes com AOS.[344-350] Cabe destacar aqui algumas particularidades quanto a estes achados. Primeiramente, o aumento da mortalidade foi observado especialmente nas formas mais graves deste distúrbio do sono. Young et al.,[344] estudando a população de Wisconsin, não encontraram elevação significante na mortalidade total de pacientes com AOS moderada, mas verificaram aumento de 2,7 a 3,8 vezes na mortalidade para pacientes com AOS grave, dependendo das variáveis de confusão incluídas nas análises.[344] Já estudo da Austrália encontrou aumento de 4,4 a 6,2 vezes maior para pacientes com AOS moderada à grave.[345] A coorte do SHHS, envolvendo 6.441 adultos da comunidade, mostrou que o risco de mortalidade total foi de 0,93 (IC95% 0,80-1,08) para AOS leve, 1,17 (IC95% 0,97-1,42) para moderada e 1,46 (IC 95% 1,14-1,86) para grave.[346] Assim, somente a AOS grave atingiu significância estatística neste estudo. Em pacientes com AVC, a AOS moderada à grave foi associada de forma independente com a mortalidade total.[347] Em pacientes idosos, o estudo de Martinez-Garcia et al.[347] avaliou a mortalidade total como um objetivo secundário deste estudo. Pacientes com AOS importante apresentaram aumento de 1,99 (IC95% 1,42-2,81). Uma metanálise mostrou que a mortalidade total foi de 1,19 (IC95% 1,00 - 1,41) para AOS moderada e 1,90 (IC 95% 1,29-2,81) para AOS grave.[349]. Em segundo lugar, o aumento da mortalidade total foi verificado principalmente em homens de 40 a 70 anos no SHHS[346] e em homens com < 50 anos em um estudo israelense.[350] Não está claro se o impacto da AOS na mortalidade total é menor ou ausente em mulheres. Não existem estudos randomizados que avaliam o impacto do CPAP na redução da mortalidade total.

4.2.10.2. Mortalidade Cardiovascular

Até o momento, cerca de quatro estudos mostraram um aumento na mortalidade cardiovascular em pacientes com AOS moderada à importante.[102,330,344,348] De forma interessante, estes dados foram consistentes em homens de meia-idade,[102] idosos[348] e em mulheres.[330] Recente metanálise destes estudos encontrou hazard ratio de

Recomendações para o tratamento da AOS para a prevenção primária e secundária do AVC	Grau de Recomendação	Nível de Evidência
Em pacientes sem história de AVC prévio (prevenção primária), o tratamento da AOS com o CPAP reduz a incidência de eventos cardiovasculares combinados, incluindo o AVC	I	V
Em pacientes com história de DAC ou AVC prévios (prevenção secundária), o tratamento com o CPAP não reduz a incidência de AVC. No entanto, pacientes com boa adesão ao tratamento com o CPAP podem reduzir eventos cerebrovasculares	II	A

2,21 para mortalidade cardiovascular (IC95% 1,61-3,04; p = 0,0001). No entanto, na análise individual, a mortalidade não encontrou aumento da mortalidade cardiovascular em pacientes com AOS moderada (*hazard ratio* 1,40; IC95% 0,77-2,53), mas foi positiva para a AOS importante (*hazard ratio* 2,65; IC95% 1,82-3,85).[349]

Em relação ao efeito do tratamento da AOS na mortalidade cardiovascular, pelo menos três estudos não randomizados[102,330,347] mostraram, de forma consistente, que o tratamento com o CPAP nos casos de AOS importante reduziram a mortalidade cardiovascular para taxas observadas em indivíduos sem AOS. Isto foi verificado tanto em homens[102] quanto em mulheres.[330] Nenhum destes pacientes tinha história de eventos prévios (contexto, portanto, de prevenção primária do CPAP). Como já destacado, dois recentes estudos randomizados[334,335] não mostraram efeito benéfico do CPAP na redução da mortalidade cardiovascular em pacientes com AOS e alto risco cardiovascular (presença de DAC ou AVC prévios). Estes estudos, em geral, envolveram pacientes com AOS moderada à importante com poucos sintomas de sonolência diurna (foi considerado antiético envolver pacientes com AOS muito sintomáticos). Ambos os estudos tiveram adesão ao CPAP longe do ideal, por conta das dificuldades de adaptação ótima em uma porcentagem dos pacientes. Este foi um dos fatores que pode ter influenciado neste resultado neutro. Um artigo de revisão recente destaca este importante ponto, conforme desrito na figura 5. Não existem estudos que avaliaram o impacto de outros tratamentos para a AOS na mortalidade total e cardiovascular.

5. Impacto Cardiovascular da Apneia Obstrutiva do Sono em Crianças

A AOS acomete cerca de 1 a 4% da população pediátrica.[351] Nas crianças, além dos achados típicos (ronco alto e frequente durante o sono, desconforto respiratório, pausas, ronco ressuscitativo e movimento paradoxal de caixa torácica), podem ocorrer cianose, sudorese profusa, enurese e sono agitado.[351] A AOS na criança e no adolescente pode acarretar défice de crescimento, alterações do desenvolvimento, problemas de comportamento, diminuição do aproveitamento escolar e complicações cardíacas.[351] Apesar de parecer similar à síndrome descrita em adultos, a AOS em crianças difere em relação à fisiopatologia, ao quadro clínico, ao critério diagnóstico e ao tratamento. O diagnóstico AOS é feito quando a dessaturação da SpO2

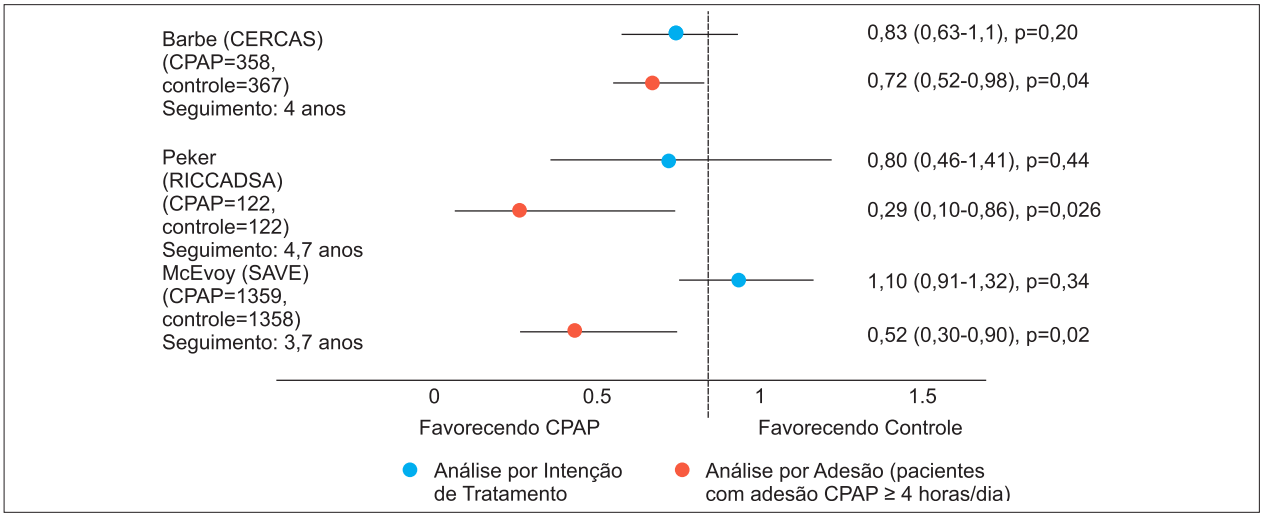


Figura 5 – *Efeito da pressão positiva contínua de vias aéreas (CPAP) na redução do risco cardiovascular (incluindo mortalidade cardiovascular) em pacientes com apneia obstrutiva do sono. Notem que os três estudos não mostraram benefícios do tratamento quando se analisa o grupo como um estudo (intenção de tratar), mas, na análise daqueles pacientes que tiveram uma boa adesão ao CPAP, todos os três estudos sugerem benefícios cardiovasculares. Modificado de Javaheri et al.*[58]

Recomendações para o tratamento da AOS para a prevenção da mortalidade cardiovascular.	Grau de Recomendação	Nível de Evidência
Em pacientes sem história de doença cardiovascular prévia (prevenção primária), o tratamento da AOS com o CPAP reduziu a incidência de eventos cardiovasculares fatais	I	B
Em pacientes com história de DAC ou AVC prévios (prevenção secundária), o tratamento com o CPAP não reduziu a mortalidade cardiovascular	IIB	A

for < 92% e o IAH > 2 eventos por hora.[351] Os níveis de gravidade da AOS, diferentemente dos adultos, são baseados nos seguintes parâmetros do IAH: AOS leve (IAH, de dois a cinco eventos por hora; AOS moderada, de cinco a dez eventos por hora; e AOS importante (ou grave), > 10 eventos por hora. Diferente dos adultos com AOS, a maioria das crianças e adolescentes com AOS se beneficia da cirurgia de remoção de amígdalas e adenoide.[351]

Estudos recentes em crianças e adolescentes com AOS mostram alterações da função endotelial, inflamação, tromboembolismo, hipertensão arterial pulmonar, HAS, mudanças da geometria e da função ventricular esquerda. Os mecanismos que levam a estas alterações parecem estar relacionados ao efeito crônico e interativo da hipoxemia intermitente, hipercapnia, despertares frequentes e variações na pressão intratorácica.[352] Os efeitos da hipoxemia, hipercapnia e/ou despertares levam ao aumento da atividade simpática, resultando em vasoconstrição arterial periférica e aumento da resistência vascular periférica e/ou pulmonar.[353]

A disfunção autonômica em crianças com distúrbio respiratório do sono tem sido demonstrada por vários autores. Walter et al.[354] descreveram que crianças escolares (7 a 12 anos) com AOS, comparadas com controles saudáveis, apresentavam redução da sensitividade do barorreflexo, atraso na resposta de frequência cardíaca, mudanças de pressão arterial e aumento da variabilidade da pressão arterial. Crianças com AOS também podem apresentar alteração da variabilidade da frequência cardíaca,[355] que melhora após adenotonsilectomia.[356] Utilizando tonometria arterial em vigília, O'Brien e Gozal observaram que a resposta vascular a suspiros, frio e compressão arterial esá diminuída em crianças com AOS.[357] O tratamento com adenotonsilectomia melhora a resposta à compressão vascular, porém tal melhora não é observada nas crianças com AOS com história familiar de doença cardiovascular.[358]

A inflamação é um dos mecanismos que contribuem para os desfechos cardiovasculares. Crianças com AOS apresentam elevação de diversos marcadores inflamatórios, incluindo proteína C-reativa (PCR),[359,360] Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-α),[361] Interleucinas (IL) 6,[362] sCD4 ligante[358] e óxido nítrico exalado.[363] Diversos estudos demonstraram que as citoquinas inflamatórias diminuem após adenotonsilectomia,[360,364] porém, podem permanecer alteradas se houver AOS residual após adenotonsilectomia.[358,365] O tecido adiposo é uma importante fonte de citoquinas inflamatórias, sendo fator de confusão comum na avaliação de desfecho cardiovasculares na AOS. Para esclarecer estas controvérsias, Gozal et al.[365] investigaram o efeito da adenotonsilectomia nas citoquinas inflamatórias, no metabolismo dos lipídicos e no metabolismo da glicose, em crianças obesas e não obesas. O LDL-colesterol e o HDL-colesterol melhoraram tanto nas crianças obesas como nas não obesas. A PCR e a apolipoproteína C estavam elevadas em ambos os grupos pré-tratamento, mas a melhora após adenotonsilectomia foi mais importante nas crianças não obesas. Os níveis de insulina e glicemia estavam elevados somente no grupo obeso, e seus níveis diminuíram após tratamento. Quando as crianças com AOS residual foram comparadas com as que tiveram resolução completa após adenotonsilectomia, observou-se persistência da elevação de PCR, apolipoproteína C, LDL-colesterol e HDL-colesterol nas crianças com AOS residual.[365] Em estudo longitudinal, Waters et al.[366] avaliaram o efeito de marcadores inflamatórios no tratamento da AOS. O grupo de crianças que resolveram a AOS após adenotonsilectomia melhorou os níveis de colesterol total, quando comparado ao grupo com AOS residual.[366] Não foram observadas diferenças quanto à insulina, à glicemia e ao HDL. Houve tendência do grupo obeso com AOS residual de manter níveis de insulina elevados.

Assim como adultos, crianças com AOS apresentam elevações súbitas da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca imediatamente após eventos respiratórios obstrutivos durante o sono.[367] Diversos estudos têm demonstrando elevação da pressão arterial em crianças com distúrbio respiratório do sono por meio da medida isolada no consultório,[368,369] pela MAPA,[370-373] e por medida contínua batimento a batimento.[374] As crianças com ronco primário, ou seja, aquelas com história de ronco habitual e polissonografia normal, também podem apresentar aumento da pressão arterial.[369,375] Uma revisão sistemática relatou que a AOS em crianças está consistentemente associada à HAS e à regulação anormal da pressão arterial.[375] Utilizando medida de pressão arterial batimento a batimento (Finapres), Horne et al.[374] avaliaram crianças de 7 a 13 anos em diversos níveis de gravidade da AOS. Independente da intensidade do distúrbio respiratório do sono (ronco primário, AOS leve ou AOS moderado/grave), a pressão arterial esteve elevada de 10 a 15 mmHg em relação às crianças saudáveis, tanto em vigília relaxada no início da noite, como durante o sono. Os mesmos autores avaliaram indiretamente a pressão arterial de crianças pré-escolares (3 a 5 anos), utilizando o Tempo de Trânsito de Pulso (TTP).[376] O TTP mede o intervalo de tempo entre a contração ventricular (onda R do ECG) e transmissão da onda pletismográfica do oxímetro de pulso. O TTP é um derivativo da velocidade da onda de pulso, que depende da rigidez das paredes

das artérias. Ele é inversamente proporcional aos níveis de pressão arterial. No sono REM, o TTP esteve menor nas crianças com AOS moderada/grave em relação às crianças com ronco primário e AOS leve.[376] Assim, fica sugerido que o aumento da pressão arterial durante o sono REM, momento em que crianças têm mais apneias obstrutivas, seria o estágio inicial de desenvolvimento da HAS propriamente dita. Como as elevações da pressão arterial na infância predizem HAS em adultos,[377,378] estudos longitudinais necessitam ser feitos para comprovar esta hipótese. Até o momento, existe um estudo longitudinal que investigou a incidência e prevalência de HAS em um período de 5 anos. Em uma coorte de 344 crianças e adolescentes, Archbold et al.[379] encontraram um aumento da incidência de HAS de 3,6% para 4,2%, concomitante ao aumento da prevalência de obesidade de 15% para 19%. Os aumentos da obesidade e a redução do TTS estiveram significantemente associados à HAS nos adolescentes, enquanto que houve uma tendência de estar associado ao distúrbio respiratório do sono.

Existem poucas evidências sobre o efeito da adenotonsilectomia na pressão arterial de crianças com AOS. Ng et al.[380] realizaram MAPA pré e pós-adenotonsilectomia em 44 crianças. As medidas da pressão arterial sistólica e diastólica não foram diferentes antes e após o tratamento, provavelmente porque a melhora da AOS não foi completa (IAH reduziu de 14 a 3/hora). No entanto, as medidas de carga diastólica global reduziram significantemente de 15+18% para 10+10%. Ainda, seis das oito crianças sem descenso noturno da pressão arterial, melhoram após o tratamento.[380]Apostolidou et al. também não encontraram melhora da pressão arterial, medida no consultório, após adenotonsilectomia em crianças escolares e pré-escolares.[381] No entanto, as crianças que tiveram resolução completa da AOS (IAH < 1/hora) tiveram redução do índice de pressão arterial diastólica. Outro estudo avaliou a pressão arterial no consultório 6 meses e 1 anos após adenotonsilectomia. Houve redução significativa da pressão arterial diastólica 6 meses e 1 ano após o tratamento.[382] As crianças que melhoram da AOS após 6 meses, mas tiveram recorrência da AOS após 1 ano, apresentaram elevação da pressão arterial sistólica quando comparadas a crianças que permaneceram sem AOS.[382]

Os efeitos cardiovasculares dos movimentos periódicos de membros e da SPI têm sido sugeridos em adultos.[383,384] Recentemente, Hartzell et al.[385] avaliaram 54 crianças e adolescentes de 5 a 18 anos encaminhados a polissonografia que realizaram MAPA no último ano. Os autores encontraram maior frequência de AOS (64% vs. 20%) e movimentos periódicos de membros (20% vs. 10%) quando comparados a prevalência daquele laboratório de sono.[385] Eles também reforçam a necessidade de avaliar distúrbios de sono em crianças com HAS, mas ressaltam as limitações do estudo (retrospectivo, amostra pequena e alta prevalência de obesidade).

Estudos com ecocardiografia, que avaliam a função e a estrutura cardíaca, mostraram que crianças com AOS apresentam hipertrofia[386] e disfunção ventricular esquerda.[387] Gorur et al.,[388] em estudo sem polissonografia, encontraram que crianças com hipertrofia adenotonsilar, quando comparadas ao grupo controle, apresentavam disfunção de VE e hipertrofia de VD e VE. Já Ugur et al.[389] encontraram melhora das funções de VE e VD após adenotonsilectomia em crianças com hipertrofia adenotonsilar. Os autores realizaram ecocardiografia modo-M e Doppler tecidual em 29 crianças com AOS e 26 crianças com ronco primário. A pressão arterial pulmonar estimada diminuiu significativamente após adenotonsilectomia. As medidas de Doppler tecidual revelaram, após tratamento, melhora da função diastólica do VE e do VD.[389]

A hipóxia estimula diversos sensores na vasculatura pulmonar, levando à vasoconstrição das arteríolas pulmonares e ao consequente aumento da resistência vascular pulmonar. Apesar da hipertensão arterial pulmonar ocorrer com maior frequência em crianças com doença pulmonar crônica, ela também já foi descrita em crianças com AOS isolada.[375] Se a hipertensão arterial pulmonar estiver associada à disfunção ventricular direita, temos o *cor pulmonale*. Vários estudos demonstram que a adenotonsilectomia reverte a função ventricular direita e a pressão arterial pulmonar a níveis normais.[390-392] Miman et al.[390] avaliaram 17 crianças com hipertrofia adenotonsilar e sintomas de obstrução de vias aéreas superiores. A avaliação com Eco Doppler 2D colorido antes e 3 meses após adenotonsilectomia mostrou queda da pressão arterial pulmonar estimada de 29,1 ± 4,4 para 12,1 ± 3mmHg.

Na anemia falciforme, condição que pode estar associada com o AVC em crianças e adolescentes,[393] a AOS pode ter papel desfavorável. Os portadores de anemia falciforme apresentam aumento do fluxo sanguíneo cerebral, medido por Doppler transcraniano.[394] Este aumento também foi documentado em crianças com distúrbio respiratório do sono.[395] Em estudo caso-controle, crianças com AOS leve apresentaram alterações de comportamento e das funções executivas, associadas a aumento do fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais médias.[395] É de se imaginar que a combinação de anemia falciforme e AOS aumente a chance de AVC em crianças e

adolescentes. Kirhman et al.[396] observaram que a média da saturação percutânea da SpO_2 noturna, os níveis elevados de hematócrito e a velocidade sanguínea nas artérias cerebrais médias e carótidas internas estiveram associadas ao AVC. O índice de saturação, um indicativo de AOS, não foi preditor de AVC. A SpO_2 não é um indicador fidedigno de hipoxemia na anemia falciforme, pois é um resultado de combinação da mistura de carboxiemoglobina, metaemoglobina e SpO_2.[397] Nestas circunstâncias, a SpO_2 revela mais a gravidade da anemia falciforme, e não da doença respiratória. Por isto, esses dados não permitem concluir sobre o risco de AVC em crianças com AOS. Até o momento não há estudos que avaliem o efeito da adenotonsilectomia na função cerebral e/o risco de AVC em portadores de anemia falciforme e AOS.

6. Apneia Central do Sono

Pacientes com IC com baixa fração de ejeção frequentemente apresentam apneia central associada a RCS. A apneia central assocada à RCS é uma condição caracterizada por um padrão oscilatório de ventilação, em que as apneas centrais e as hipopneias alternam com períodos de hiperventilação.[398] O principal mecanismo que leva à instabilidade do centro respiratório e à RCS em pacientes com IC é a hiperventilação que, por sua vez, causa baixos níveis de pressão parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$), tanto durante a vigília quanto durante o sono.[398,399] Acredita-se que a congestão pulmonar característica da IC cause hiperventilação por estímulo de receptores J no interstício pulmonar. Durante a vigília, vários mecanismos, como, por exemplo, o estímulo do sistema reticular ascendente, tendem a manter a respiração estável.[398] Em contraste, durante o sono, o centro respiratório é mais propenso à instabilidade, pois a ventilação passa a depender dos quimiorreceptores que detectam os níveis arteriais de dióxido de carbono e oxigênio. Na transição vigília-sono, níveis baixos de $PaCO_2$ característico dos pacientes com IC podem desencader apneias centrais.

A apneia central do sono é uma consequência da IC. Ela ocorre na ausência de obstrução das vias aéreas superiores, comumente refletindo a quimiossensibilidade respiratória exagerada associada à disfunção cardíaca e à congestão pulmonar.[398] A prevalência da apneia central varia entre 30 a 50% dos pacientes com IC.[398] Alguns estudos sugerem que a disfunção diastólica também possa estar associada à RCS, mas o padrão é muito mais comum em pacientes com disfunção sistólica.[398]

Independente da causa, uma vez estabelecida, a RCS está associada a quedas recorrentes da saturação de oxigênio e fragmentação do sono, com oscilações recorrentes na frequência cardíaca, pressão arterial, aumento da atividade simpática e risco aumentado de taquicardia ventricular.[399] A RCS é um marcador independente de mau prognóstico e provavelmente participa de um ciclo vicioso, que contribui para a deterioração cardíaca.[400] Portanto, o tratamento da RCS pode melhorar o prognóstico dos pacientes com IC.

6.1. Tratamento da Apneia Central

Inúmeros tratamentos foram propostos para a apneia central associada à RCS. Em primeiro lugar, a otimização do tratamento da IC pode trazer melhora significante deste distúrbio respiratório.[398,399] Estimulantes respiratórios, como a acetazolamida e teofilina (que estimulariam o centro respiratório independente dos níveis de $PaCO_2$) podem diminuir a RCS.[401-403] No entanto estudos clínicos sugerem que estes estimulantes podem aumentar a chance de arritimia cardíaca, e nenhum benefício clínico prático foi comprovado. Alguns estudos recentes conseguiram a estabilização parcial da ventilação em pacientes com RCS por meio de do marca-passo no nervo frênico.[404] Apesar de potencialmente promissor, o método é caro e invasivo, a melhora da RCS é, em geral, parcial e esta forma de tratamento permanece no campo experimental.[404] Outro tramento proposto é a adminstração noturna de oxigênio. Além de atenuar as quedas cíclicas da hipóxia causada pelas apneias recorrentes, o oxigênio pode estabilizar parcialmente a ventilação e diminuir a RCS, pois inibe parcialmente a hiperventilação.[399] No entanto, o real benefício da suplementação de oxigênio em pacientes com IC não está claro. Em pacientes com IC e bloqueio de ramo esquerdo, a melhora da função cardíaca após a ressincronização cardíaca está associada à drástica diminuição da RCS.[405]

Em relação à pressão positiva, o CPAP atua não somente na via aérea superior, mas a pressão positiva

Recomendações para o tratamento da AOS no benefício cardiovascular em crianças	Grau de Recomendação	Nível de Evidência
Apesar de não existir evidência de que o tratamento da AOS em crianças com a adenotonsilectomia diminua eventos cardiovasculares fatais e não fatais, este procedimento cirúrgico está associado com melhora a alteração autonômica, inflamação, hipertensão arterial pulmonar e a pressão arterial sistêmica noturna e/ou diurna maioria das variáveis. No entanto, a resolução completa de HAS ocorre somente daquelas crianças com cura completa da AOS, ou seja, IAH < 1/hora	IIA	B

transmitida nos pulmões pode ser benéfica para pacientes com IC. Por exemplo, o CPAP é uma forma de tratamento do edema agudo dos pulmões. Existem vários mecanismos potenciais que podem explicar o efeito benéfico do CPAP na RCS, incluindo a diminuição da pré-carga e da pós-carga do VE, levando à melhora do desempenho cardíaco e da diminuição da congestão pulmonar, à insuflação pulmonar com aumento da capacidade resdiual funcional, à estabilização dos gases sanguineos e à elevação da $PaCO_2$, por conta do espaço morto introduzido pela máscara.[399] Vários estudos pequenos nos últimos 20 anos demonstraram que o CPAP pode reduzir a RCS, hipóxia intermitente noturna, reduzir a hiperativação simpática e melhorar o desempenho cardíaco em pacientes com IC.[399] No entanto, um estudo multicêntrico randomizado não foi capaz de demonstrar impacto do CPAP na mortalidade em pacientes com IC (CANPAP).[406] Uma análise post hoc demonstrou que o CPAP foi capaz de reduzir a mortalidade somente nos pacientes em que ela foi capaz de tratar eficazmente a RCS.[407] Como o CPAP atua na RCS somente de forma indireta, esta observação levou a esperança de que novas formas ventilatórias não invasivas capazes de eliminar a RCS seriam benéficas para os pacientes com IC e RCS. Neste contexto, o servo ventilador é uma nova forma de ventilação não invasiva com dois níveis de pressão (binível), em que a Pressão Expiratória (EPAP) é utilizada em níveis relativamente baixos (somente para eliminar o componente obstrutivo), e a Pressão Inspiratória (IPAP) é variável e aplicada de forma "inteligente", com o intuito de estabilizar o centro respiratório.[408,409] O aparelho detecta o padrão respiratório do paciente e passa a administrar uma pressão inspiratória que muda respiração a respiração. Quando o paciente faz pouco esforço inspiratório, que levaria a um volume corrente pequeno, o aparelho administra uma pressão inspiratória maior, garantindo a manutenção do volume corrente. Em contraste, quando o paciente tem um volume corrente grande, o aparelho simplesmente não aciona a pressão inspiratória, mantendo somente a pressão expiratória.[408,409] O servo ventilador é capaz de abolir a RCS de forma mais eficaz do que o CPAP.[410] Da mesma forma que o CPAP, estudos iniciais com o servo ventilador demonstram melhora não só do padrão respiratório durante o sono, mas também diminuição da atividade simpática e melhora da função cardíaca.[411-413] No entanto, o SERVE-HF (*Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure*), grande estudo multicêntrico usando o servo ventilador para pacientes com IC e apneia central, não demonstrou impacto do servo ventilador no desfecho primário (causa combinada de mortalidade).[414] No entanto, o estudo mostrou dados preocupantes, pois os pacientes randomizados para o servo ventilador apresentaram aumento de mortalidade cardiovascular (um dos desfechos secundários).[414] O estudo teve várias limitações, pois a adesão ao servo ventilador foi muito baixa, e muitos pacientes cruzaram para o braço alternativo de tratamento.[415,416] Outro estudo, utilizando o mesmo equipamento, foi interrompido precocemente em decorrência dos resultados do estudo SERVE-HF.[417] Os mecanismos pelos quais o servo ventilador é potencialmente deletério não são conhecidos. Uma especulação é que a pressão positiva poderia ter efeitos hemodinâmicos negativos em pacientes com IC agressivamente tratados com vasodilatadores e diuréticos.[414] Um outro estudo multicêntrico, o ADVENT-HF (*Survival and Hospital Admissions in Heart Failure*),[418] testando outro modelo do servo ventilador em pacientes com IC e distúrbios de sono, está atualmente em andamento e pode esclarecer muitos das questões polêmicas envolvidas no estudo SERVE-HF.

7. Alterações Cardiovasculares em Outros Distúrbios de Sono

7.1. Privação do Sono

O aspecto "quantidade" refere ao TTS adequado para cada indivíduo. Atualmente, ainda existem discordâncias a respeito da média normal do número de horas dormidas da população. A maioria dos estudos considera como média normal entre 7 e 8 horas de sono por noite. Ainda, boa parte das pesquisas usa a média inferior a aproximadamente 6 horas de sono por

Recomendações para o tratamento da Apneia Central em pacientes com IC	Grau de Recomendação	Nível de Evidência
A otimização do tratamento da IC (incluindo medicações e, nos casos indicados, a ressincronização cardíaca) pode melhorar a apneia central associada ou não à RCS	I	B
O tratamento da apneia central com o CPAP em pacientes com IC somente tem benefício cardiovascular se, no seguimento destes pacientes, o CPAP for capaz de abolir os eventos respiratórios de forma eficiente	IIA	B
O tratamento da RCS em pacientes com IC com servo ventilador não deve ser indicado, pois, apesar de ser capaz de melhorar a RCS, tem o potencial de aumentar a mortalidade cardiovascular. Novos estudos são necessários para esclarecer esta importante área de pesquisa	III	V

noite como critério para privação crônica.[419] Embora algumas pessoas necessitam de poucas horas de sono (os chamados *short sleepers*), a maioria daquelas que dormem pouco, na verdade, estão privando o sono, e as causas para tal são multifatoriais.[420] Esta privação parcial de sono cada vez mais comum na nossa sociedade pode levar a sonolência diurna, défices de desempenho cognitivo e motor, alterações de humor e irritabilidade, com consequente prejuízo nas funções diárias.[420]

Na avaliação das consequências cardiovasculares, é importante destacar que a maioria dos estudos usou critérios subjetivos para quantificar a duração de sono (autorrelato). Sabe-se que a concordância com medidas objetivas (como a actigrafia) não é muito satisfatória. Outros estudos usaram o TTS calculado pela polissonografia, o que também não reflete a realidade, por se tratar de um momento que não reproduz a rotina do paciente.

Dito isto, diversos estudos têm mostrado associação entre a curta duração do sono (em geral, citados como menos de 6 ou 5 horas) e as diversas doenças cardiovasculares. Especificamente, a privação do sono tem sido associada com prevalência e incidência de HAS,[421] obesidade,[422] resistência à insulina,[423] DM,[424] incidência de calcificação coronariana[425] e eventos cardiovasculares fatais e não fatais.[426-428]

Apesar de os mecanismos pelos quais a privação do sono promove a doença cardiovascular não serem totalmente reconhecidos, há evidências de que dormir pouco aumenta a grelinae reduz a leptina, o que contribui para o aumento do apetite e ganho de peso, a hiperatividade simpática, a inflamação e o estresse oxidativo, entre outros.[429,430]

A despeito destas evidências, não está claro se o aumento da duração do sono em pacientes com privação do sono está associado com uma redução dos eventos cardiovasculares fatais e não fatais.

De forma intrigante, a longa duração do sono (usualmente referida nos trabalhos como a duração do sono > 8 a 9 horas cronicamente) também parece estar associada com diversas doenças cardiovasculares descritas anteriormente.[428] As explicações não são claras. Especula-se que a longa duração do sono pode ser um marcador de alguma doença subjacente, e não propriamente dito um potencial fator de risco cardiovascular.

7.2. Insônia

A insônia crônica pode ser definida como a dificuldade em iniciar o sono e/ou dificuldade em mantê-lo e/ou acordar mais cedo do que o desejado ocorrendo no mínimo duas vezes por semana por, no mínimo, 3 meses, acompanhada de insatisfação com o sono e prejuízos de funcionamento durante o dia, como fadiga/mal-estar; prejuízo na atenção, concentração ou memória; prejuízo social, familiar, profissional, ou no desempenho acadêmico; perturbação do humor/irritabilidade; sonolência diurna; impulsividade; agressividade; redução da motivação/energia/iniciativa/propensão para erros/acidentes.[431,432] Embora frequentemente seja associada com a curta duração do sono, muitos pacientes apresentam, em média, duração do sono dentro da faixa tradicional de 7 a 8 horas.[433] Por outro lado, vários pacientes com duração curta do sono não têm insônia, mas sim privam o sono por estilo de vida.[432] No entanto, parece que a presença da insônia e a curta duração do sono são fenótipos de maior risco cardiovascular[434-440] e mortalidade,[441] além de apresentar menor resposta de medidas terapêuticas para a insônia.[442]

A insônia é um dos distúrbios de sono mais comuns na prática médica. Sua prevalência tem sido estimada em muitos estudos em torno de 5 a 15%, porém varia de acordo com o critério usado.[432]

Vários estudos também avaliam a associação entre insônia e incidência de doença cardiovascular, incluindo hipertensão arterial, DAC e IC,[443] principalmente naquele fenótipo de curta duração do sono. Os mecanismos propostos se relacionam com a desregulação do eixo hipotálamo-hipofisário, aumento da atividade do sistema nervoso simpático e inflamação.[443] Vários estudos também relatam a insônia associada ao risco de mortalidade cardiovascular. Uma revisão sistemática e metanálise[444] de estudos prospectivos de coorte mostrou que, em 122.501 indivíduos livres de doença cardiovascular no momento da avaliação inicial – porém com insônia (avaliada usando questionário), tiveram risco aumentado de 45% (IC95% 1,29-1,62) de desenvolver ou morrer de doença cardiovascular durante seguimento de 3 a 20 anos.[444] Outra metanálise, de 17 estudos de coorte, com 311.260 indivíduos sem doença cardiovascular, inicialmente demonstrou 33% aumento de RR (IC95% 1,13-1,57) de mortalidade cardiovascular em pessoas com insônia.[445] Recentemente, Parthasarathy et al.[446] também demonstraram aumento de cerca de duas vezes no risco de mortalidade por doença cardíaca e mortalidade cardiopulmonar entre 1.409 pacientes com insônia crônica e persistente.[446]

A despeito destas evidências, não há conclusões de que o tratamento da insônia melhorou desfechos intermediários (como a HAS). Não há evidências de que também reduza eventos cardiovasculares fatais e não fatais.

7.3. Narcolepsia

A narcolepsia consiste em um distúrbio do sono caracterizado por sonolência excessiva diurna, cataplexia e presença de alterações durante o sono REM, como paralisia do sono e alucinações hipnagógicas.[447] A cataplexia é outro sintoma da narcolepsia caracterizado por perda súbita e bilateral do tônus muscular durante as emoções. São característicos também a fragmentação do ciclo sono-vigília com presença de sono REM precoce diurno e os numerosos despertares durante o sono noturno.[448,449]

A prevalência de Narcolepsia com Cataplexia (NC) varia entre 25 a 50 por 100 mil habitantes,[450] com pico de incidência na segunda década de vida. Ambos os sexos são afetados, na proporção de 1,4/1,80 homem/mulher.[451]

Pacientes com NC apresentam deficiência de hipocretina-1, um peptídeo produzido por neurônios do hipotálamo lateral, cuja atividade está implicada no controle autonômico cardiovascular[452] e endócrino.[453,454]

Em relação às consequências cardiovasculares, não existem estudos prospectivos que estabeleçam relação entre a NC e deficiência de hipocretina-1 com o aumento das doenças cardiovasculares. Estudos observacionais sugerem alteração das respostas autonômicas e ausência do descenso noturno da pressão arterial.[455,456] Em estudo controlado com 50 pacientes com NC, 31% dos pacientes não apresentaram o descenso noturno da pressão arterial de 10%, comparados a apenas 3% dos controles (p = 0,002). A ausência do descenso noturno da pressão arterial diastólica associou-se de forma independente com NC, sonolência diurna e presença de dislipidemia.[457]

Não existem evidências de que a narcolepsia aumenta o risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais.

Em relação ao tratamento da narcolepsia, não há estudos consistentes que mostrem efeitos deletérios sobre o sistema cardiovascular pelo uso de medicações estimulantes do sistema nervoso central no tratamento da NC. Auger et al.[458] demonstraram maior frequência de taquiarritmias com o uso em altas doses (OD = 3,3; IC95% 0,92-12,1). Em coorte retrospectiva de 45,6 meses, o tratamento com estimulantes não acarretou mudança significativa na PA sistólica e diastólica.[459]

Não há evidência de que o tratamento da narcolepsia resuza o risco cardiovascular.

7.4. Síndrome das Pernas Inquietas

A SPI é um transtorno neurológico sensitivo-motor caracterizado por sensações desagradáveis nos membros que levam à urgência em movimentar as pernas.[447] O diagnóstico é clínico, baseado em quatro critérios essenciais definidos pelo *International Restless Legs Syndrome Study Group* (IRLSSG):

- Urgência em movimentar as pernas geralmente, mas nem sempre causada ou acompanhada por sensações desagradáveis ou desconfortáveis (podem ocorrer nos braços e em outras partes do corpo, associadamente às pernas).
- A urgência ou as sensações desagradáveis começam ou pioram durante períodos de repouso ou inatividade, como em posição deitada ou sentada.
- O movimento (por exemplo, caminhar e alongar-se) traz alívio total ou parcial da necessidade de mover as pernas ou sensações desagradáveis, pelo menos durante o período de realização da atividade.
- A necessidade de mover as pernas ou as sensações desagradáveis surgem ou pioram no final do dia e à noite.[460]

Em 2011, o IRLSSG revisou os critérios, adicionando um quinto critério essencial: excluir outra condição médica ou comportamental como causa primária dos sintomas acima (por exemplo: mialgia, estase venosa, edema em membros, artrite, câimbras, desconforto posicional, movimentação repetitiva de pés).[461]

A prevalência da SPI varia entre 7,4 a 11,9%, em análise de quatro coortes prospectivas, dependendo da população estudada e da metodologia para o diagnóstico da doença.[462] Sua prevalência aumenta com a idade,[463,464] sendo duas vezes mais comum em mulheres.[465] Não há dados de prevalência da SPI na população brasileira.

Vários estudos transversais de base populacional sugeriram associação entre doenças cardiovasculares e SPI. Em estudo com 4.000 homens de 18 a 64 anos,[466] aqueles que apresentaram SPI relataram maior presença de doença cardíaca (OD=2,5; IC95% 1,4-4,3) e HAS (OR=1,5; IC95% 0,9-2,4). Um estudo transversal por entrevista por telefone com 18.980 indivíduos de cinco países europeus encontrou associação da SPI com a presença de HAS e DAC.[467] Winkelman et al.[468] encontraram 2,5 vezes mais história de doença cardiovascular em indivíduos com sintomas diários de SPI comparados aos sem SPI. De forma consistente, na coorte do SHHS, os indivíduos com SPI apresentaram chance ajustada de duas vezes maior de ter DAC ou doença cardiovascular comparados aos sem SPI.[384] Esta aassociação foi maior em pacientes com sintomas de SPI pelo menos 16 vezes ao mês e naqueles que relataram sintomas intensos, quando comparados aos que relataram sintomas moderados. Em estudo transversal de 65.544 mulheres (41 a 58 anos), a presença de sintomas de SPI ≥ 15 vezes ao mês foi independentemente associada com 40% de aumento

de ter HAS comparadas àquelas sem sintomas.[469] No entanto, estudo transversal com 30.262 mulheres participantes do *Women's Health Study* (WHS) não mostrou associação entre a presença da SPI e doenças cardiovasculares.[470] Em homens, a SPI foi associada com o AVC,[471] mas, por se tratar de um estudo transversal, não se pode afirmar que a SPI promoveu o AVC ou o evento cerebrovascular contribuiu para o surgimento da SPI.[471] É importante destacar, no entanto, que estes e outros estudos transversais foram baseados em questionários de autorrelato, não apresentando análise detalhada e nem exclusão de pacientes com sintomas que mimetizam SPI.

Os dados prospectivos ainda não são consistentes. Estudo envolvendo duas coortes de profissionais de saúde (29.756 mulheres com 45 anos ou mais e 19.182 homens com 40 anos ou mais) não mostrou aumento do risco para eventos cardiovasculares em pacientes com SPI.[472] Já em outro estudo com 70.977 mulheres (idade média de 67anos) inicialmente sem DAC ou AVC de 2002 a 2008.[473] As mulheres com SPI com duração de 3 anos ou mais apresentaram maior chance de eventos cardiovasculares fatais e não fatais.[473] Em uma coorte com 20 anos de seguimento, houve relato de aumento da mortalidade em mulheres de meia-idade com SPI e sonolência diurna.[474] Portanto, ainda há controvérsia sobre a relação entre a SPI e doenças cardiovasculares, com estudos robustos falando contra uma relação causal. A privação de sono nestes pacientes, o impacto da gravidade dos sintomas na qualidade de vida, o tempo de duração da SPI e a coexistência de fatores de risco vascular em pacientes com a doença podem ser fatores que contribuem para a associação com eventos cardiovasculares, sendo necessários estudos que esclareçam os mecanismos fisiopatológicos e o impacto da interação entre as comorbidades dos pacientes com SPI.

Em relação ao tratamento, não existem evidências de que o tratamento da SPI tenha benefício cardiovascular.

8. Papel da Equipe Multidisciplinar no Tratamento dos Distúrbios de Sono

Para que a Medicina do Sono tenha padrões elevados de eficiência, confiabilidade e segurança ao tratamento, é necessário o contínuo treinamento de toda a equipe multiprofissional. Todos devem desempenhar suas funções baseando-se em conhecimentos técnico-científicos sólidos e atualizados. Estas características, aliadas a valores éticos, humanistas e um bom trabalho em equipe, propicia melhores resultados em relação à satisfação da população atendida. Assim, a atuação da equipe multiprofissional no tratamento dos distúrbios respiratórios do sono é fundamental para os desafios que os distúrbios de sono oferecem. Destaca-se, a seguir, a ação de algumas áreas.

8.1. Fisioterapia

O CPAP é o tratamento padrão-ouro para a AOS moderada à grave, principalmente nos casos sintomáticos.[475] Pode também estar indicado em alguns casos de apneia leve com presença de sintomas e/ou outras comorbidades. O fisioterapeuta respiratório com experiência na área do sono atua na adaptação do paciente ao dispositivo de pressão positiva e em seu acompanhamento em curto, médio e longo prazo, no intuito de solucionar possíveis problemas e contribuir para melhorar a adesão.

A adaptação compreende a avaliação do paciente, do exame do sono e da prescrição médica, que pode indicar o equipamento de escolha. Com a seleção da interface, ajustes finos no dispositivo (tempo de rampa, rampa automática, alívio de pressão inspiratório e expiratório, e alívio de pressão sensível ao despertar) podem ser necessários, para proporcionar maior conforto, além da indicação do umidificador aquecido, que ajuda a minimizar queixas nasais.

A adesão ao CPAP ainda é um grande desafio, e a fase inicial parece ser crucial, uma vez que alguns estudos sugerem que a primeira semana de uso do CPAP pode predizer a adesão em longo prazo.[476,477] Assim, quanto melhor for o primeiro contato do pacente com o CPAP e mais abrangente for o suporte profissional ele tiver neste início do tratamento, melhores devem ser os resultados.

A avaliação da ergonomia do sono (posição corporal e travesseiro utilizado) e as orientações a este respeito podem prevenir causas de desconforto, como abertura de boca, ressecamento oral e compressão externa da máscara contra o rosto por travesseiros de baixa densidade. Aliado a isso, os conhecimentos deste profissional sobre aspectos anatômicos e fisiológicos também podem esclarecer dúvidas do paciente, ajudando a alcançar melhores resultados no tratamento.

Durante o processo inicial do tratamento, o acompanhamento do fisioterapeuta permite identificar, corrigir e comunicar ao médico problemas relacionados ao uso do equipamento, como vazamento pela interface, aerofagia, fixação inadequada da máscara no rosto, queixas de irritação nasal e ocular, ressecamento de via aérea, lesões de pele, melhora ou piora de sintomas, além de orientar o paciente sobre a conservação do equipamento, a periodicidade de higienização e a troca de filtros. A monitoria da adesão ao CPAP é feita objetivamente, com o uso de cartões acoplados aos equipamentos. No entanto, o acesso remoto (*wireless*) aos dados registrados

pelos equipamentos mais novos permite análise precoce e a distância dos resultados do tratamento, facilitando a atuação do profissional que pode, imediatamente, verificar o problema e corrigi-lo com maior rapidez. Esta parece ser a tendência mundial de monitorização do CPAP, visando identificar e intervir precocemente na tentativa de melhora da adesão ao tratamento.

No tratamento em médio e longo prazo, o acompanhamento com o fisioterapeuta possibilita realizar ajustes na máscara e no aparelho e identificar se a pressão de tratamento está adequada ou precisa ser reajustada. É importante ressaltar que um trabalho em conjunto do fisioterapeuta com o médico do sono e demais membros da equipe multiprofissional também é vital para o sucesso do tratamento.

8.2. Educação Física

A participação de pacientes com AOS em programas de treinamento físico regular com prescrição individualizada e supervisão do profissional de educação física tem sido reportada como importante estratégia não farmacológica e coadjuvante no tratamento dos distúrbios respiratórios de sono.[478-481] A atividade física regular supervisionada pode contribuir para uma melhora na composição corporal, nos padrões de sono, na resposta vasodilatadora periférica, na modulação do controle autonômico e na melhora do condicionamento físico. De fato, programas de treinamento físico com exercícios aeróbios, mais exercícios de resistência muscular localizada, com frequência de três sessões por semana, por um período de 12 a 16 semanas, melhoraram significativamente a capacidade cardiorrespiratória de indivíduos com AOS (sobrepeso e obesos) sem doença cardiovascular,[478,482] ou de pacientes com IC e AOS.[481,483] Estes fatores associados atuam como coadjuvantes na redução do risco cardiovascular e proporcionam motivação do paciente para um estilo de vida mais ativo.[478,480-482]

A evidência de que a perda de peso é um importante tratamento para os casos de AOS leve[480] e um adjuvante ao uso do CPAP[484] em parâmetros metabólicos e cardiovasculares reforça o papel do educador físico no manejo da AOS.

8.3. Nutrição

Como bem estabelecido, um dos maiores fatores para a AOS é a obesidade. Outro ponto a ser destacado na AOS que pode servir como um ciclo vicioso: por não conseguir ter um sono reparador, o paciente pode apresentar elevações do cortisol, favorecendo a compulsão alimentar, principalmente por carboidratos refinados. Neste caso, a saciedade fica prejudicada, e o paciente começa a comer mais sem perceber. Desta forma, uma alimentação adequada e saudável pode promover redução do peso e melhorar a gravidade da AOS,[62,480] além de ter um efeito metabólico e cardiovascular adjuvante ao CPAP, conforme já destacado na seção anterior.[484]

Outro dado curioso na área de nutrição e sono: embora exista evidência de que uma dieta gordurosa pode prejudicar a qualidade do sono e contribuir para a piorar a AOS,[485] novos estudos são necessários.

8.4. Fonoaudiologia

A terapia fonoaudiológica para tratamento dos distúrbios respiratórios do sono atua na adequação da musculatura da via aérea superior. Quando o enfoque é dado na região orofarígea, reduz os eventos de apneia e hipopneia e/ou auxilia na adaptação ao CPAP. Quando o enfoque é na musculatura mandibular, auxilia na adaptação de placas de avanço mandibular, naqueles pacientes com AOS e desordens temporomandibulares, além de reduzir queixas de dores e melhorar na adesão ao tratamento, na qualidade de vida e de sono.[486] Atualmente, a fonoaudiologia possui diversas áreas de atuação; a motricidade orofacial, por exemplo, é o campo voltado para estudo, pesquisa, prevenção, avaliação, diagnóstico, desenvolvimento, habilitação, aperfeiçoamento e reabilitação dos aspectos estruturais e funcionais das regiões orofacial e cervical. Esta área possui estudos recentes, que comprovam a eficácia da terapia fonoaudiológica em paciente com AOS. Estudos brasileiros, iniciados por Guimarães et al.,[487] Ieto et al.,[488] e Diaféria et al.,[489] mostraram que a terapia com exercícios orofaríngeos em pacientes com ronco primário e AOS leve a moderada foi capaz de reduzir em aproximadamente 50% o IAH. Estes estudos demonstraram redução na intensidade e na frequência do ronco, e melhora na sonolência diurna e na qualidade do sono.[487-489] Também a terapia fonoaudiológica concomitante ao uso do CPAP, auxilia objetivamente na melhora da adesão ao CPAP.[489,490]

8.5. Enfermagem

A atuação da enfermagem neste cenário é de fornecer as orientações necessárias aos pacientes sobre os exames diagnósticos, àqueles com diagnóstico definido e aos que estão em tratamento com o CPAP.[491] A função educativa do enfermeiro melhora significativamente a adesão ao uso do CPAP, pois conscientiza o indivíduo sobre as consequências deletérias da AOS, tornando-o figura ativa no tratamento.[492]

Idealmente, todo paciente que irá iniciar o uso do CPAP deve passar por uma consulta com um enfermeiro

do sono para receber orientações sobre sua doença, objetivos do tratamento e, reforçar a necessidade do uso correto do CPAP, o que aumenta a adesão ao tratamento.[493] Em situações que o paciente desenvolve lesão de pele secundária ao uso do CPAP, é papel do enfermeiro orientar adequadamente sobre o tratamento curativo e preventivo destas úlceras. O enfermeiro do sono deve sistematizar suas práticas, bem como possuir conhecimento específico para estimular os pacientes à continuidade do tratamento. A adesão ao tratamento e a qualidade do plano terapêutico são os focos da atuação do enfermeiro nos distúrbios de sono, que têm como objetivo final melhorar os desfechos relacionados à doença e suas complicações, além da saúde como um todo.

8.6. Odontologia

Os Aparelhos de Avanço Mandibular (AAM) constituem um dos tratamentos mais comuns e eficazes para tratamento da AOS. O aparelho intraoral é o mais comumente utilizado, pois mantém a mandíbula em uma posição avançada e fechada durante o sono. Embora tanto ao CPAP quanto os AAM melhorem a estabilidade das vias aéreas e reduzam seu colapso durante o sono, eles diferem em termos de eficácia, custo, conforto e efeitos colaterais.[494]

De acordo com as diretrizes da AASM,[495] AAM são recomendados na população adulta como opção terapêutica de primeira linha para pacientes com ronco primário (sem apneia) e para pacientes com AOS leve à moderada que não se adaptaram ao CPAP.[495] Além disso, AAM e CPAP também podem ser utilizados em conjunto, de modo que o paciente tenderá a utilizá-los alternadamente, aumentando sua adesão aos tratamentos.[496]

O papel do dentista no tratamento da AOS é coadjuvante e complementar ao proporcionado pelo médico especialista em sono.[497] Um dentista deve fornecer terapia com aparelhos intraorais somente após receber a solicitação por escrito ou a prescrição de um médico, mesmo que seja para ronco primário.[498] O dentista então deve escolher o aparelho ideal para o paciente, que deve ser customizado e possa ser titulado, proporcionando avanços progressivos da mandíbula.

Após a titulação do AAM, o encaminhamento dos pacientes para acompanhamento e avaliação médica, além de um novo estudo do sono são necessários, a fim de verificar a eficácia do tratamento e seus benefícios,[499] pois os aparelhos intraorais podem agravar a AOS em alguns pacientes, apesar da melhora dos sintomas, o que foi comprovado em alguns estudos que mostraram importante efeito placebo deste tipo de terapia.[500]

O acompanhamento com polissonografia não é indicado para pacientes com ronco primário,[499] a menos que os sintomas piorem ou o tratamento não traga melhora. Recomenda-se a manutenção de uma comunicação regular por escrito com o médico do paciente e outros profissionais de saúde sobre o plano de tratamento, o progresso e o acompanhamento em longo prazo a pacientes sendo tratado com AAM.

8.7. Psicologia

O papel da Psicologia no manejo dos distúrbios de sono é destacado principalmente para a área de insônia. O tratamento geral da insônia usualmente requer abordagem integrada do paciente, que incluiu intervenções psicológicas e comportamentais. A chamada Terapia Cognitiva Comportamental (TCC) permite acessar alvos específicos relacionados à insônia, e tem sido amplamente recomendada e utilizada para o tratamento desta condição. Ela engloba diferentes estratégias, incluindo terapia de controle de estímulos, higiene do sono e treinamento em relaxamento, entre outros.[501] Diversas metanálises demonstram o valor da TCC tanto para o tratamento da insônia crônica quanto para o auxílio na retirada do uso de medicamentos cronicamente usados para a insônia.[502-504] No entanto, é importante que este profissional seja devidamente treinado nesta técnica para oferecer real benefício aos pacientes.

9. Considerações Finais

Este *primeiro Posicionamento Brasileiro sobre o Impacto dos Distúrbios de Sono nas Doenças Cardiovasculares* procurou, de forma objetiva, colocar não só o Cardiologista a par das evidências atuais desta importante área de pesquisa, bem como fornecer recomendações guiadas principalmente no oferecimento de melhoras no reconhecimento e tratamento dos distúrbios de sono. Muito desenvolvimento foi alcançado nas últimas décadas, mas muitas áreas ainda requerem mais estudos, antes que conclusões definitivas possam ser adequadamente colocadas.[505]

9.1. Afinal Qual Deve Ser o Papel do Cardiologista no Manejo dos Distúrbios de Sono?

No geral, o cardiologista terá um importante papel se ele aumentar a atenção para os distúrbios de sono durante o dia a dia do consultório e encaminhar os pacientes para um tratamento apropriado com um especialista em Medicina do Sono. Isto porque os pacientes precisam ser avaliados individualmente, e o tratamento da AOS não se limita somente ao uso do CPAP. Existem importantes desafios nesta área, por dificuldade de adaptação e uso a longo prazo deste tratamento, com base nas evidências

de que isto pode ter influenciado resultados neutros de alguns dos grandes estudos randomizados da área. No campo da insônia, conhecemos os desafios do uso crônico de indutores do sono e as dificuldades para o "desmame" destes tratamentos não isentos de riscos. Neste sentido, fazer parcerias com especialistas na área de Medicina do Sono pode garantir efetividade no tratamento destes distúrbios, trazendo, em últuima análise, benefício para a qualidade de vida e, em alguns casos, melhora do prognóstico cardiovascular para os pacientes. A figura 6 mostra uma proposta de atuação do Cardiologista em parceria com o especialista em Medicina do Sono no manejo dos distúrbios respiratórios do sono.

Para os demais distúrbios de sono, o encaminhamento precoce para o especialista pode evitar complicações, como dependência química de medicamentos para a insônia.

Por fim, para o cardiologista interessado em se aprofundar nesta área e tendo o título de especialista em Clínica Médica pela Associação Médica Brasileira (estamos em processo de solicitação para a Cardiologia), será possível aplicar para ter o Certificado na área de atuação em Medicina do Sono, após, obviamente, experiência comprovada na área (em breve, com exigência de residência médica de 1 ano de duração).

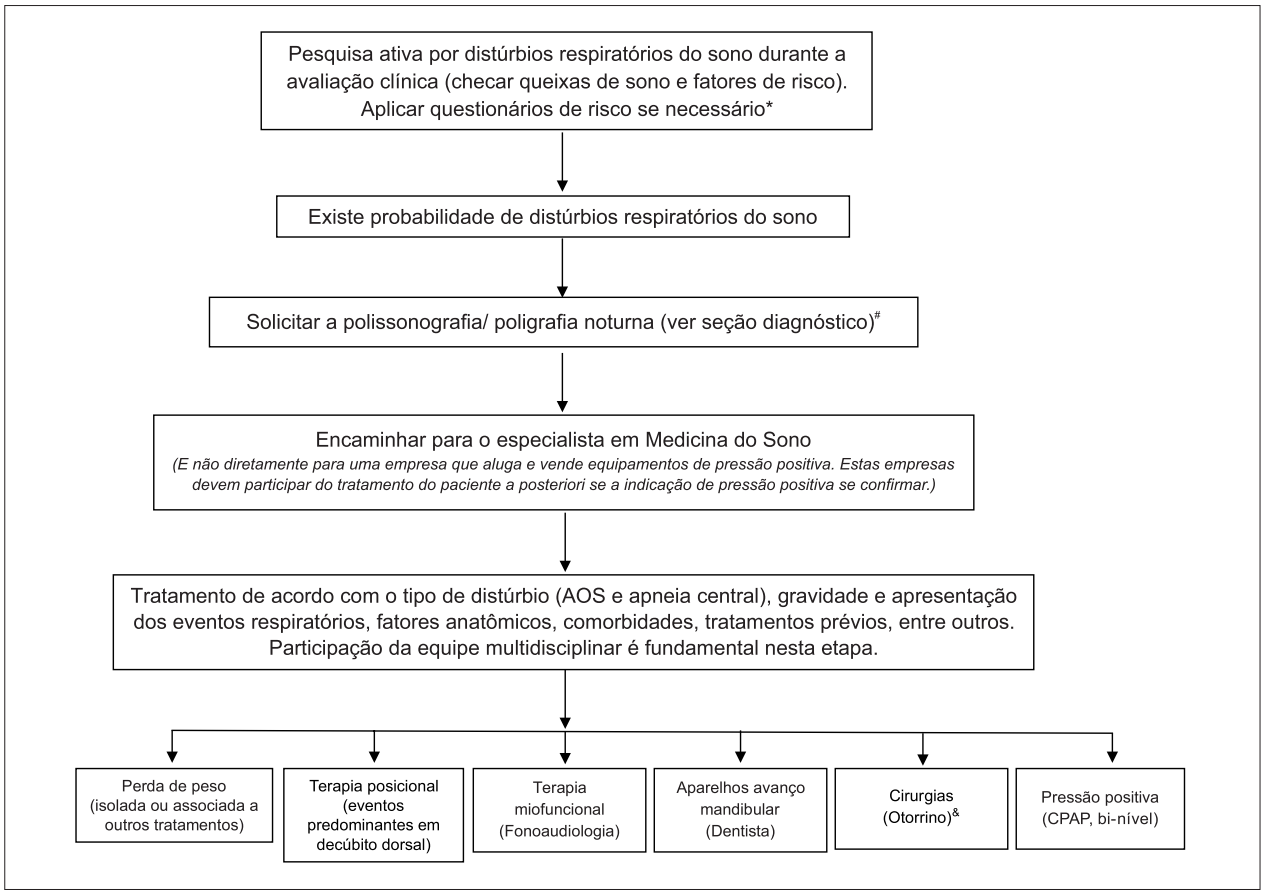


Figura 6 – *Proposta de atuação do cardiologista no manejo dos distúrbios respiratórios de sono (apneia obstrutiva do sono (AOS) e apneia central). * Questionários de triagem para a AOS (Berlim, NoSAS). Em algumas condições clínicas, como na hipertensão arterial sistêmica resistente e pacientes pós-infarto, o questionário de Berlim não é acurado em triar a AOS;# se o cardiologista tiver dúvida sobre qual exame pedir, encaminhar para o especialista logo após a suspeita diagnóstica; & casos selecionados. Em crianças, a cirurgia é muito utilizada no tratamento da AOS.*

Errata

Considerar correta a seguinte numeração de página do sumário para os itens: onde lê-se pág. 3, considerar 292; respectivamente: 4, 293; 5, 294; 6, 295; 7, 296; 8, 297; 10, 299; 12, 301; 13, 302; 14, 303; 15, 304; 16, 305; 17, 306; 18, 307; 19, 308; 20, 309; 21, 310; 22, 311; 23, 312; 24, 313; 25, 314; 28, 317; 29, 318; 30, 319; 31, 320; 32, 321; 33, 322; 24, 323.

Referências

1. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL, et al. American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.3. www.aasmnet.org. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2016.
2. American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, Illinois; 2014.
3. Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, et al; Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. Sleep. 2005;28(1):113-21. PMID: 15700727.
4. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med. 1993;328(17):1230-5. doi: 10.1056/NEJM199304293281704.
5. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W, et al. Snoring and sleep apnea: a population study in Australian men. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151(5):1459-65. doi: 10.1164/ajrccm.151.5.7735600.
6. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157(1):144-8. doi: 10.1164/ajrccm.157.1.9706079.
7. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(3 Pt 1):608-13. doi: 10.1164/ajrccm.163.3.9911064.
8. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea–hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(3 Pt 1):685-9. doi: 10.1164/ajrccm.163.3.2005065.
9. Ip MS, Lam B, Lauder IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. Chest. 2001;119(1):62-9. PMID: 11157585.
10. Ip MS, Lam B, Tang LC, Lauder IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. Chest. 2004;125(1):127-34. PMID: 14718431.
11. Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(10):1108-13. doi: 10.1164/rccm.200404-519OC.
12. Udwadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169(2):168-73. doi: 10.1164/rccm.200302-265OC.
13. Sharma SK, Kumpawat S, Banga A, Goel A. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in a population of Delhi, India. Chest. 2006;130(1):149-56. doi: 10.1378/chest.130.1.149.
14. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. Sleep Med. 2010;11(5):441-6. doi: 10.1016/j.sleep.2009.10.005.
15. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol. 2013;177(9):1006-14. doi: 10.1093/aje/kws342.
16. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. Lancet Respir Med. 2015;3(4):310-8. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00043-0
17. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. Sleep. 1997;20(9):705-6. PMID: 9406321.
18. Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson AI, Pierce RJ. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157(1):111-5. doi: 10.1164/ajrccm.157.1.9609063.
19. Sjöström C, Lindberg E, Elmasry A, Hägg A, Svärdsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnea and snoring in hypertensive men: a population based study. Thorax. 2002;57(7):602-7. PMID: 12096203.
20. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbass FB, Gonzaga CC, Krieger EM, et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. Am J Cardiol. 2010;105(8):1135-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.017.
21. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. J Hypertens. 2001;19(12):2271-7. PMID: 11725173.
22. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. Chest. 2007;132(6):1858-62. doi: 10.1378/chest.07-1170.
23. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. Hypertension. 2011;58(5):811-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788
24. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. Am J Hypertens. 2014;27(8):1069-78. doi: 10.1093/ajh/hpu023.
25. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med. 2000;342(19):1378-84. doi: 10.1056/NEJM200005113421901.
26. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(12):1159-64. doi: 10.1164/rccm.200712-1809OC.
27. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. Circulation. 2005;111(5):614-21. doi: 10.1161/01.CIR.0000154540.62381.CF.
28. Mehra R, Stone KL, Blackwell T, Ancoli Israel S, Dam TT, Stefanick ML, et al. Prevalence and correlates of sleep-disordered breathing in older men: osteoporotic fractures in men sleep study. J Am Geriatr Soc. 2007;55(9):1356-64. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01290.x.
29. Andreas S, Schulz R, Werner GS, Kreuzer H. Prevalence of obstructive sleep apnoea in patients with coronary artery disease. Coron Artery Dis. 1996;7(7):541-5. PMID: 8913673.
30. Mehra R, Principe-Rodriguez K, Kirchner HL, Strohl KP. Sleep apnea in acute coronary syndrome: high prevalence but low impact on 6-month outcome. Sleep Med. 2006;7(6):521-8. doi: 10.1016/j.sleep.2006.03.012.
31. Lee CH, Khoo SM, Tai BC, Chong EY, Lau C, Than Y, et al. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction: prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. Chest. 2009;135(6):1488-95. doi: 10.1378/chest.08-2336.
32. Danzi-Soares NJ, Genta PR, Nerbass FB, Pedrosa RP, Soares FS, César LA, et al. Obstructive sleep apnea is common among patients referred for coronary artery bypass grafting and can be diagnosed by portable monitoring. Coron Artery Dis. 2012;23(1):31-8. doi: 10.1097/MCA.0b013e32834df5d0.
33. Geovanini GR, Gowdak LH, Pereira A, Danzi-Soares N, Dourado L, Poppi N, et al. OSA and depression are common and independently associated with refractory angina in patients with coronary artery disease. Chest. 2014;146(1):73-80. doi: 10.1378/chest.13-2885.

34. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. Chest. 2008;133(4):927-33. doi: 10.1378/chest.07-2544.

35. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(1):19-25. doi: 10.1164/ajrccm.163.1.2001008.

36. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. Circulation. 2010;122(4):352-60. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801

37. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. Int J Cardiol. 2006;106(1):21-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.12.068.

38. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, et al. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. J Card Fail. 2009;15(4):279-85. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.11.015.

39. Khayat RN, Jarjoura D, Patt B, Yamokoski T, Abraham WT. In-hospital testing for sleep-disordered breathing in hospitalized patients with decompensated heart failure: report of prevalence and patient characteristics. J Card Fail. 2009;15(9):739-46. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.05.005.

40. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Topfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. Eur J Heart Fail. 2007;9(3):251-7. doi: 10.1016/j.ejheart.2006.08.003.

41. Paulino A, Damy T, Margarit L, Stoïca M, Deswarte G, Khouri L, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in a 316-patient French cohort of stable congestive heart failure. Arch Cardiovasc Dis. 2009;102(3):169-75. doi: 10.1016/j.acvd.2008.12.006.

42. Silva RS, Figueiredo AC, Mady C, Lorenzi Filho G. Breathing disorders in congestive heart failure: gender, etiology and mortality. Braz J Med Biol Res. 2008;41(3):215-22. PMID: 18575711.

43. Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2007;49(20):2028-34. doi: 10.1016/j.jacc.2007.01.084.

44. Bitter T, Faber L, Hering D, Langer C, Horstkotte D, Oldenburg O. Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2009;11(6):602-8. doi: doi: 10.1093/eurjhf/hfp057.

45. Porthan KM, Melin JH, Kupila JT, Venho KK, Partinen MM. Prevalence of sleep apnea syndrome in lone atrial fibrillation: a case-control study. Chest. 2004;125(3):879-85. PMID: 15006945.

46. Braga B, Poyares D, Cintra F, Guilleminault C, Cirenza C, Horbach S, et al. Sleep-disordered breathing and chronic atrial fibrillation. Sleep Med 2009;10(2):212-6. doi: 10.1016/j.sleep.2007.12.007.

47. Hoyer FF, Lickfett LM, Mittmann-Braun E, Ruland C, Kreuz J, Pabst S, et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with resistant paroxysmal atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. J Interv Card Electrophysiol. 2010;29(1):37-41. doi: 10.1007/s10840-010-9502-8.

48. Monahan K, Storfer-Isser A, Mehra R, Shahar E, Mittleman M, Rottman J, et al. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. J Am Coll Cardiol. 2009;54(19):1797-804. doi: 10.1016/j.jacc.2009.06.038.

49. Good D, Henkle J, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep disordered breathing and poor functional outcome after stroke. Stroke. 1996;27(2):252-9. PMID: 8571419.

50. Dyken M, Somers V, Ymada T, Ren Z, Zimmerman B. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. Stroke. 1996;27(3):401-7. PMID: 8610303.

51. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, López JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(2 Pt 1):375-80. doi: 10.1164/ajrccm.161.2.9903139.

52. Turkington PM, Bamford J, Wanklyn P, Elliott MW. Prevalence and predictors of upper airway obstruction in the first 24 hours after acute stroke. Stroke. 2002;33(8):2037-42. PMID: 12154259.

53. Hui DS, Choy DK, Wong LK, Ko FW, Li TS, Woo J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing and continuous positive airway pressure compliance: results in chinese patients with first-ever ischemic stroke. Chest. 2002;122(3):852-60. PMID: 12226023.

54. Joo BE, Seok HY, Yu SW, Kim BJ, Park KW, Lee DH, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in acute ischemic stroke as determined using a portable sleep apnea monitoring device in Korean subjects. Sleep Breath. 2011;15(1):77-82. doi: 10.1007/s11325-009-0325-8.

55. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. N Engl J Med. 2005;353(19):2034-41. doi: 10.1056/NEJMoa043104.

56. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(11):1447-51. doi: 10.1164/rccm.200505-702OC.

57. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea hypopnea and incident stroke: the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(2):269-77. doi: 10.1164/rccm.200911-1746OC.

58. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. J Am Coll Cardiol. 2017;69(7):841-58. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.069.

59. Costa LE, Uchôa CH, Harmon RR, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Potential underdiagnosis of obstructive sleep apnoea in the cardiology outpatient setting. Heart. 2015;101(16):1288-92. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307276.

60. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurements techniques in clinical research; the report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep. 1999;22(5):667-89. PMID: 10450601.

61. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. Physiol Rev. 2010;90(1):47-112. doi: 10.1152/physrev.00043.2008. Erratum in: Physiol Rev. 2010;90(2):797-8.

62. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA. 2000;284(23):3015-21. PMID: 11122588.

63. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(9):1181-5. doi: 10.1164/rccm.200209-1055OC.

64. Skjodt NM, Atkar R, Easton PA. Screening for hypothyroidism in sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(2):732-5. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.9802051.

65. Shepertycky MR; Banno K; Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep. 2005;28(3):309-14. PMID: 16173651.

66. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. Ann Intern Med. 1991;115(7):527-32. PMID: 1883121.

67. Watanabe T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep disordered breathing. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(2):260-5. doi: 10.1164/ajrccm.165.2.2009032.

68. Zonato AI, Martinho FL Bittencourt LR, de Oliveira Camponês Brasil O, Gregório LC, Tufik S. Head and neck physical examination: comparison between non-apneic and obstructive sleep apnea patients. Laryngoscope. 2005;115(6):1030-4. doi: 10.1097/01.MLG.0000163494.19965.DC.

69. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respir Cirt Care Med. 2002;165(9):1217-39. PMID: 11991871.

70. Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, Redman JR, Naughton MT. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 2000;16(5):909-13. PMID: 11153591.

71. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. Arch Intern Med. 1994;154(19):2219-24. PMID: 7944843.

72. Chokroverty S. Overview of sleep and sleep disorders. Indian J Med Res. 2010 Feb;131:126-40. PMID: 20308738.

73. Tsai WH, Remmers JE, Brant R, Flemons WW, Davies J, Macarthur C. A decision rule for diagnostic testing in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(10):1427-32. doi: 10.1164/rccm.200112-110OC.

74. Engleman HM, Hirst WS Douglas NJ. Under reporting of sleepiness and driving impairment in patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome. J Sleep Res. 1997;6(4):272-5. PMID: 9493528.

75. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991;14(6):540-5. PMID: 1798888.

76. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna-Barreto SS, JohnsMW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. J Bras Pneumol. 2009;35(9):877-83. PMID: 19820814.

77. Quan SF, Wright R, Baldwin CM, Kaemingk KL, Goodwin JL, Kuo TF, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the Sleep Heart Health Study. Sleep Med. 2006;7(6):498-507. doi: 10.1016/j.sleep.2006.02.005.

78. Bruin PF, Bagnato MC. Cognitive impairment in obstructive sleep apnea syndrome. J Bras Pneumol. 2010;36(Suppl 2):32-7. doi: http://dx.doi.org/10.1590/51806-37132010001400010.

79. Zias N, Bezwada V, Gilman S, Chroneou A. Obstructive sleep apnea and erectile dysfunction: still a neglected risk factor? Sleep Breath. 2009;13(1):3-10. doi: 10.1007/s11325-008-0212-8.

80. Rains JC, Poceta JS. Headache and sleep disorders: review and clinical implications for headache management. Headache. 2006;46(9):1344-61. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00578.x.

81. Mohsenin V. Gender differences in the expression of sleep-disordered breathing. Role of upper airway dimensions. Chest. 2001;120(5):1442-7. PMID: 11713117.

82. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med. 2009;5(3):263-76. PMID: 19960649.

83. Bittencourt LR. Diagnóstico e tratamento da síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS): Guia Prático. São Paulo: Livraria Médica Paulista; 2008.

84. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes. Diabetes Care. 2007;30(1):8-13. doi: 10.2337/dc06-1414.

85. Roumbaux PH, Bertrand B, Boudewyns A, Deron P, Goffart Y, Hassid S, et al; Royal Belgian Society for Ear, Nose, Throat, Head and Neck Surgery. Standard ENT evaluation of sleep-disordered breathing patient: a consensus report. Acta Otorhinolaryngol Belg. 2002;56(2):127-37. PMID: 12092321.

86. Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. Sleep. 1993;16(2):118-22. PMID: 8446830.

87. Bianchi MT. Screening for obstructive sleep apnea: bayes weighs in. Open Sleep J. 2009;2:56-9.

88. Eiseman NA, Westover MB, Mietus JE, Thomas RJ, Bianchi MT. Classification algorithms for predicting sleepiness and sleep apnea severity. J Sleep Res. 2012;21(1):101-12. doi: 10.1111/j.1365-2869.2011.00935.x.

89. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. Anesthesiology. 2008,108(5):812-21. doi: 10.1097/ALN.0b013e31816d83e4.

90. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. Can J Anaesth. 2010;57(5):423-38. doi: 10.1007/s12630-010-9280-x.

91. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for sleep apnea syndrome. Ann Intern Med. 1999;131(7):485-91. PMID: 10507956.

92. Margallo VS, Muxfeldt ES, Guimarães GM, Salles GF. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire in detecting obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. J Hypertens. 2014;32(10):2030-6. doi: 10.1097/HJH.0000000000000297.

93. Sert Kuniyoshi FH, Zellmer MR, Calvin AD, Lopez-Jimenez F, Albuquerque FN, van der Walt C, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin Questionnaire in detecting sleep-disordered breathing in patients with a recent myocardial infarction. Chest. 2011;140(5):1192-7. doi: 10.1378/chest.10-2625.

94. Marti-Soler H, Hirotsu C, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waeber G, Preisig M, et al. The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study. Lancet Respir Med. 2016;4(9):742-8. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30075-3.

95. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. Sleep. 2005;28(4):499-521. PMID: 16171294.

96. Practice parameters for use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. Sleep. 1994;17(4):372-7. PMID: 7973322.

97. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al; Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable monitoring task force of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med. 2007;3(7):737-47. PMID: 18198809.

98. Collop NA, Tracy SL, Kapur V, Mehra R, Kuhlmann D, Fleishman SA, et al. Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation. J Clin Sleep Med. 2011;7(5):531-48. doi: 10.5664/JCSM.1328.

99. Corral J, Sánchez-Quiroga MA, Carmona-Bernal C, Sánchez-Armengol A, Sánchez-de-la-Torre A, Durán-Cantolla J, et al; Spanish Sleep Network. Conventional polysomnography is not necessary for the management of most patients with suspected obstructive sleep apnea. Noninferiority, Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(9):1181-1190. doi: 10.1164/rccm.201612-2497OC.

100. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, García FA, et al; US Preventive Services Task Force. Screening for obstructive sleep apnea in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2017;317(4):407-14. doi: 10.1001/jama.2016.20325.

101. Weiss JW, Remsburg S, Garpestad E, Ringler J, Sparrow D, Parker JA. Hemodynamic consequences of obstructive sleep apnea. Sleep. 1996;19(5):388-97. PMID: 8843530.

102. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet. 2005;365(9464):1046-53. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71141-7

103. O'Donnell CP, Ayuse T, King ED, Schwartz AR, Smith PL, Robotham JL. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal. J Appl Physiol (1985). 1996;80(3):773-81. PMID: 8964736.

104. Poyares D, Guilleminault C, Rosa A, Ohayon M, Koester U. Arousal, EEG spectral power and pulse transit time in UARS and mild OSAS subjects. Clin Neurophysiol. 2002;113(10):1598-606. PMID: 12350436.

105. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patientes with obstructive sleep apnea. Chest. 1993;103(6):1763-8. PMID: 8404098.

106. Pressman GS, Orban M, Leinveber P, Parekh K, Singh M, Kara T, et al. Effects of the Mueller maneuver on functional mitral regurgitation and implications for obstructive sleep apnea. Am J Cardiol. 2015;115(11):1563-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.02.061.

107. Brinker JA, Weiss JL, Lappe DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, et al. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. Circulation. 1980;61(3):626-33. PMID: 7353253.

108. Koshino Y, Villarraga HR, Orban M, Bruce CJ, Pressman GS, Leinveber P, et al. Changes in left and right ventricular mechanics during the Mueller maneuver in healthy adults: a possible mechanism for abnormal cardiac function in patients with obstructive sleep apnea. Circ Cardiovasc Imaging. 2010;3(3):282-9. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.901561.

109. Zamarrón C, Valdés Cuadrado L, Alvarez-Sala R. Pathophysiologic mechanisms of cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. Pulm Med. 2013;2013:521087. doi: 10.1155/2013/521087.

110. Fletcher EC, Bao G, Miller CC 3rd. Effect of recurrent episodic hypocapnic, eucapnic, and hypercapnic hypoxia on systemic blood pressure. J Appl Physiol. 1995;78(4):1516-21. PMID: 7615464.

111. Fletcher EC, Bao G. Influence of hypoxia, chemoreceptors, and sympathic activity in chronic hypertension in the rat. In: Lenfant C, Bradley TD, Floras JS. (editors). Sleep apnea: implications in cardiovascular and cerebrovascular disease. New York: Marcel Dekker; 2000. p. 181-211.

112. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. N Engl J Med. 1993;328(5):303-7. doi: 10.1056/NEJM199302043280502.

113. Pedrosa RP, Krieger EM, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Recent advances of the impact of obstructive sleep apnea on systemic hypertension. Arq Bras Cardiol. 2011;97(2):e40-7. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000017.

114. Nicholl DD, Hanly PJ, Poulin MJ, Handley GB, Hemmelgarn BR, Sola DY, et al. Evaluation of continuous positive airway pressure therapy on renin-angiotensin system activity in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(5):572-80. doi: 10.1164/rccm.201403-0526OC.

115. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. JAMA. 2012;307(20):2169-76. doi: 10.1001/jama.2012.3418.

116. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J Clin Invest. 1995;96(4):1897-904. doi: 10.1172/JCI118235.

117. Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJ, Stradling JR. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. Thorax. 2000;55(9):736-40. PMID: 10950890.

118. Wolf J, Hering D, Narkiewicz K. Non-dipping pattern of hypertension and obstructive sleep apnea syndrome. Hypertens Res. 2010;33(9):867-71. doi: 10.1038/hr.2010.153.

119. Baguet JP, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. J Hypertens. 2005;23(3):521-7. PMID: 15716692.

120. Ancoli-Israel S, Stepnowsky C, Dimsdale J, Marler M, Cohen-Zion M, Johnson S. The effect of race and sleep-disordered breathing on nocturnal BP "dipping": analysis in an older population. Chest. 2002;122(4):1148-55. PMID: 12377835.

121. Onen SH, Lesourd B, Ouchchane L, Lin JS, Dubray C, Gooneratne NS, et al. Occult nighttime hypertension in daytime normotensive older patients with obstructive sleep apnea. J Am Med Dir Assoc. 2012;13(8):752-6. doi: 10.1016/j.jamda.2012.07.003.

122. Seif F, Patel SR, Walia HK, Rueschman M, Bhatt DL, Blumenthal RS, et al. Obstructive sleep apnea and diurnal nondipping hemodynamic indices in patients at increased cardiovascular risk. J Hypertens. 2014;32(2):267-75. doi: 10.1097/HJH.0000000000000011.

123. Baguet JP, Lévy P, Barone-Rochette G, Tamisier R, Pierre H, Peeters M, et al. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. J Hypertens. 2008;26(5):885-92. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f55049.

124. Drager LF, Diegues-Silva L, Diniz PM, Bortolotto LA, Pedrosa RP, Couto RB, et al. Obstructive sleep apnea, masked hypertension, and arterial stiffness in men. Am J Hypertens. 2010;23(3):249-54. doi: 10.1038/ajh.2009.246.

125. Drager LF, Pedrosa RP, Diniz PM, Diegues-Silva L, Marcondes B, Couto RB, et al. The effects of continuous positive airway pressure on prehypertension and masked hypertension in men with severe obstructive sleep apnea. Hypertension. 2011;57(3):549-55. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.165969.

126. Rimoldi SF, Messerli FH, Bangalore S, Scherrer U. Resistant hypertension: what the cardiologist needs to know. Eur Heart J. 2015;36(40):2686-95. doi: 10.1093/eurheartj/ehv392.

127. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, Pimenta E, Thomas SJ, Harding SM, et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. J Clin Sleep Med. 2010;6(4):363-8. PMID: 20726285.

128. Genta-Pereira DC, Pedrosa RP, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Sleep disturbances and resistant hypertension: association or causality? Curr Hypertens Rep. 2014;16(8):459. doi: 10.1007/s11906-014-0459-3.

129. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. J Hum Hypertens. 2010;24(8):532-7. doi: 10.1038/jhh.2009.96.

130. de Souza F, Muxfeldt ES, Margallo V, Cortez AF, Cavalcanti AH, Salles GF. Effects of continuous positive airway pressure treatment on aldosterone excretion in patients with obstructive sleep apnoea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. J Hypertens. 2017;35(4):837-844. doi: 10.1097/HJH.0000000000001254.

131. Fatureto-Borges F, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Effectiveness of continuous positive airway pressure in lowering blood pressure in patients with obstructive sleep apnea: a critical review of the literature. Integr Blood Press Control. 2016;9:43-7. doi: 10.2147/IBPC.S70402.

132. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. Hypertension. 2007;50(2):417-23. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.085175.

133. Bratton DJ, Stradling JR, Barbé F, Kohler M. Effect of CPAP on blood pressure in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: a meta-analysis using individual patient data from four randomized controlled trials. Thorax. 2014;69(12):1128-1135. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204993.

134. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Segarra A, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. J Hypertens. 2010;28(10):2161-2168. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833b9c63.

135. Pedrosa RP, Drager LF, de Paula LK, Amaro AC, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: a randomized trial. Chest. 2013;144(5):1487-94. doi: 10.1378/chest.13-0085.

136. de Oliveira AC, Martinez D, Massierer D, Gus M, Gonçalves SC, Ghizzoni F, et al. The antihypertensive effect of positive airway pressure on resistant hypertension of patients with obstructive sleep apnea: a randomized, double-blind, clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(3):345-7. doi: 10.1164/rccm.201403-0479LE.

137. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LM, Guimarães G, Cavalcante AH, Azevedo JC, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. Hypertension. 2015;65(4):736-42. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.

138. Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LR, Cohen DL, Fedson AC, Gíslason T, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. J Hypertens. 2014;32(12):2341-50. doi: 10.1097/HJH.0000000000000372.

139. Martinez-Garcia MA, Capote F, Campos-Rodriguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al; Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. JAMA. 2013;310(22):2407-15. doi: 10.1001/jama.2013.281250.

140. Liu L, Cao Q, Guo Z, Dai Q. Continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Hypertens (Greenwich). 2016;18(2):153-8. doi: 10.1111/jch.12639.

141. Sánchez-de-la-Torre M, Khalyfa A, Sánchez-de-la-Torre A, Martinez-Alonso M, Martinez-García MA, Barceló A, et al; Spanish Sleep Network. Precision medicine in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: blood pressure response to continuous positive airway pressure treatment. J Am Coll Cardiol. 2015;66(9):1023-32. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1315.

142. Bratton DJ, Gaisl T, Wons AM, Kohler M. CPAP vs mandibular advancement devices and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2015;314(21):2280-93. doi: 10.1001/jama.2015.16303.

143. Gagnadoux F, Pépin JL, Vielle B, Bironneau V, Chouet-Girard F, Launois S, et al. Impact of mandibular advancement therapy on endothelial function in severe obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(9):1244-1252. doi: 10.1164/rccm.201609-1817OC.

144. Issa FG. Effect of clonidine in obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis. 1992;145(2 Pt 1):435-9. doi: 10.1164/ajrccm/145.2_Pt_1.435.

145. Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Grote L. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(5):1423-8. doi: 10.1164/ajrccm.161.5.9909024.

146. Pépin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Levy P, Baguet JP. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(7):954-60. doi: 10.1164/rccm.200912-1803OC.

147. White LH, Bradley TD, Logan AG. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea in hypertensive patients: role of fluid retention and nocturnal rostral fluid shift. J Hum Hypertens. 2015;29(6):342-50. doi: 10.1038/jhh.2014.94.

148. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kadziela J, Sliwinski P, Bielen P, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. Hypertension. 2011;58(4):559-65. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173799.

149. Kario K, Bhatt DL, Kandzari DE, Brar S, Flack JM, Gilbert C, et al. Impact of renal denervation on patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: insights from the SYMPLICITY HTN-3 Trial. Circ J. 2016;80(6):1404-12. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0035.

150. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al; SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med. 2014;370(15):1393-401. doi: 10.1056/NEJMoa1402670.

151. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome Am J Cardiol. 1983;52(5):490-4. PMID: 6193700.

152. Cintra FD, Leite RP, Storti LJ, Bittencourt LA, Poyares D, Castro LD, et al. Sleep apnea and nocturnal cardiac arrhythmia: a populational study. Arq Bras Cardiol. 2014;103(5):368-74. doi: http://dx.doi.org/10.5935/abc.20140142

153. Oliveira W, Campos O, Bezerra Lira-Filho E, Cintra FD, Vieira M, Ponchirolli A, et al. Left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(12):1355-61. doi: 10.1016/j.echo.2008.09.007.

154. Drager LF, Bortolotto LA, Pedrosa RP, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: potential implications for atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2010;144(2):257-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.01.018.

155. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. Circulation. 2004;110(4):364-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000136587.68725.8E.

156. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and recurrence of atrial fibrillation. Circulation. 2003;107(20):2589-94. doi: 10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21.

157. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. J Am Coll Cardiol. 2013;62(4):300-5. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.052.

158. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. Am J Cardiol. 2011;108(1):47-51. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.02.343.

159. Koehler U, Fus E, Grimm W, Pankow W, Schafer H, Stammnitz A, et al. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. Eur Respir J. 1998;11(2):434-9. PMID: 9551750.

160. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Parasympathetic hyperresponsiveness and bradyarrhythmias during apnoea in hypertension. Clin Auton Res. 1992;2(3):171-6. PMID: 1498563.

161. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Kohler U, Heitmann J, Peter JH, et al. Electrophysiologic evaluation of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnea. Am J Cardiol. 1996;77(15):1310-4. PMID: 8677871.

162. Koehler U, Becker HF, Grimm W, Heitmann J, Peter JH, Schafer H. Relations among hypoxemia, sleep stage, and bradyarrhythmia during obstructive sleep apnea. Am Heart J. 2000;139(1 Pt 1):142-8. PMID: 10618575.

163. Roche F, Xuong AN, Court-Fortune I, Costes F, Pichot V, Duverney D, et al. Relationship among the severity of sleep apnea syndrome, cardiac arrhythmias, and autonomic imbalance. Pacing Clin Electrophysiol. 2003;26(3):669-77. PMID: 12698666.

164. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(8):910-6. doi: 10.1164/rccm.200509-1442OC.

165. Abe H, Takahashi M, Yaegashi H, Eda S, Tsunemoto H, Kamikozawa M, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure on arrhythmias in obstructive sleep apnea patients. Heart Vessels. 2010;25(1):63-9. doi: 10.1007/s00380-009-1164-z.

166. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. J Am Coll Cardiol. 2013;62(7):610-6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.080.

167. Bitter T, Westerheide N, Prinz C, Hossain MS, Vogt J, Langer C, et al. Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. Eur Heart J. 2011;32(1):61-74. doi: 10.1093/eurheartj/ehq327

168. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. Thorax. 2005;60(9):781-5. doi: 10.1136/thx.2005.040972.

169. Yumino D, Kasai T, Kimmerly D, Amirthalingam V, Floras JS, Bradley TD. Differing Effects of Obstrutive and Central Sleep Apneas on Stroke Volume in Patients with Heart Failure. Am J Respir Crit Care Med. 2012;187(4):433-43. doi: 10.1164/rccm.201205-0894OC.

170. Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoen-Frija E, Oppert JM, Huchon G. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Chest. 2002;122(4):1133-8. PMID: 12377833.

171. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. Chest. 2007;131(5):1379-86. doi: 10.1378/chest.06-2703.

172. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. Chest. 2001;119(6):1827-35. PMID: 11399711.

173. Ross J Jr. Afterload mismatch and preload reserve: a conceptual frameworkfor the analysis of ventricular function. Prog Cardiovasc Dis. 1976;18(4):255-264. PMID: 128034.

174. Svanborg E, Carlsson-Nordlander B, Larsson H, Sachs C, Kaijser L. Autonomic nervous system function in patients with primary obstructive sleep apnoea syndrome. Clin Auton Res. 1991;1(2):125-30. PMID: 1822759.

175. Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154(5):1490-6. doi: 10.1164/ajrccm.154.5.8912770.

176. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. J Appl Physiol (1985). 1989;67(5):2101-6. PMID: 2513316.

177. Chami HA, Devereux RB, Gottdiener JS, Mehra R, Roman MJ, Benjamin EJ, et al. Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. Circulation. 2008;117(20):2599-607. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.717892.

178. Varol E, Akcay S, Ozaydin M, Ozturk O, Cerci SS, Sahin U. Influence of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and global function: sleep apnea and myocardial performance index. Heart Vessels. 2010;25(5):400-4. doi: 10.1007/s00380-009-1225-3.

179. Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, Olson EJ, Bailey KR, Korinek J, et al. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. Chest. 2007;132(6):1863-70. doi: 10.1378/chest.07-0966.

180. Cho KI, Kwon JH, Kim SM, Park TJ, Lee HG, Kim TI. Impact of obstructive sleep apnea on the global myocardial performance beyond obesity. Echocardiography. 2012;29(9):1071-80. doi: 10.1111/j.1540-8175.2012.01762.x.

181. Moro JA, Almenar L, Fernández-Fabrellas E, Ponce S, Blanquer R, Salvador A. Hypertension and sleep apnea-hypopnea syndrome: changes in echocardiographic abnormalities depending on the presence of hypertension and treatment with CPAP. Sleep Med. 2009;10(3):344-52. doi: 10.1016/j.sleep.2008.03.008.

182. Dursunoglu N, Dursunoglu D, Ozkurt S, Kuru O, Gür S, Kiter G, et al. Effects of CPAP on left ventricular structure and myocardial performance index in male patients with obstructive sleep apnoea. Sleep Med. 2007;8(1):51-9. doi: 10.1016/j.sleep.2006.04.007.

183. Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. Lancet. 1991;338(8781):1480-4. PMID: 1683918.

184. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2003;348(13):1233-41. doi: 10.1056/NEJMoa022479.

185. Javaheri S, Caref EB, Chen E, Tong KB, Abraham WT. Sleep apnea testing and outcomes in a large cohort of Medicare beneficiaries with newlydiagnosed heart failure. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(4):539-46. doi: 10.1164/rccm.201003-0406OC.

186. Khayat R, Jarjoura D, Porter K, Sow A, Wannemacher J, Dohar R, et al. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. Eur Heart J. 2015;36(23):1463-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehu522.

187. Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnea. J Hypertens. 1990;8(10):941-6. PMID: 2174947.

188. Noda A, Okada T, Yasuma F, Nakashima N, Yokota M. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. Chest. 1995;107(6):1538-44. PMID: 7781343.

189. Sukhija R, Aronow WS, Sandhu R, Kakar P, Maguire GP, Ahn C, et al. Prevalence of left ventricularhypertrophy in persons with and without obstructive sleep apnea. Cardiol Rev. 2006;14(4):170-2. doi: 10.1097/01.crd.0000184455.52778.00.

190. Baguet JP, Nadra M, Barone-Rochette G, Ormezzano O, Pierre H, Pépin JL. Early cardiovascular abnormalities in newly diagnosed obstructive sleep apnea. Vasc Health Risk Manag. 2009;5:1063-73. PMID: 20057899.

191. Cioffi G, Russo TE, Stefenelli C, Selmi A, Furlanello F, Cramariuc D, et al. Severe obstructive sleep apnea elicits concentric left ventricular geometry. J Hypertens. 2010;28(5):1074-82. PMID: 20411620.

192. Hla KM, Young T, Finn LA, Peppard PE, Kinsey TJ, Ende D. Electrocardiographically indicated cardiovascular disease in sleep-disordered breathing. Sleep Breath. 2008;12(3):251-8. doi: 10.1007/s11325-007-0168-0.

193. Koga S, Ikeda S, Nakata T, Yasunaga T, Maemura K. Effects of nasal continuous positive airway pressure on left ventricular concentric hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. Intern Med. 2012;51(20):2863-8. PMID: 23064559.

194. Shivalkar B, Van de Heyning C, Kerremans M, Rinkevich D, Verbraecken J, De Backer W, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. J Am Coll Cardiol. 2006;47(7):1433-9. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.054.

195. Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Anderson JL. Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in severe obstructive sleep apnea and reverses with nasal continuous positive airway pressure. Chest. 2003;124(2):594-601. PMID: 12907548.

196. Usui Y, Takata Y, Inoue Y, Tomiyama H, Kurohane S, Hashimura Y, et al. Severe obstructive sleep apnea impairs left ventricular diastolic function in non-obese men. Sleep Med. 2013;14(2):155-9. doi: 10.1016/j.sleep.2010.09.014.

197. Yang SQ, Han LL, Dong XL, Wang CY, Xia H, Liu P, et al. Mal-effects of obstructive sleep apnea on the heart. Sleep Breath. 2012;16(3):717-22. doi: 10.1007/s11325-011-0566-1.

198. Cicek D, Lakadamyali H, Yağbasan BD, Sapmaz I, Müderrisoğlu H. Obstructive sleep apnoea and its association with left ventricular function and aortic root parameters in newly diagnosed, untreated patients: a prospective study. J Int Med Res. 2011;39(6):2228-38. doi: 10.1177/147323001103900619.

199. Kim SH, Cho GY, Shin C, Lim HE, Kim YH, Song WH, et l. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular diastolic function. Am J Cardiol. 2008;101(11):1663-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.01.056.

200. Fung JW, Li TS, Choy DK, Yip GW, Ko FW, Sanderson JE, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. Chest. 2002;121(2):422-9. PMID: 11834652.

201. Altekin RE, Yanikoglu A, Baktir AO, Karakas MS, Ozel D, Cilli A, et al. Assessment of subclinical left ventricular dysfunction in obstructive sleep apnea patients with speckle tracking echocardiography. Int J Cardiovasc Imaging. 2012;28(8):1917-30. doi: 10.1007/s10554-012-0026-4.

202. Vitarelli A, D'Orazio S, Caranci F, Capotosto L, Rucos R, Iannucci G, et al. Left ventricular torsion abnormalities in patients with obstructive sleep apnea syndrome: an early sign of subclinical dysfunction. Int J Cardiol. 2013;165(3):512-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.09.030.

203. Haruki N, Takeuchi M, Kanazawa Y, Tsubota N, Shintome R, Nakai H, et al. Continuous positive airway pressure ameliorates sleep-induced subclinical left ventricular systolic dysfunction: demonstration by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Eur J Echocardiogr. 2010;11(4):352-8. doi: 10.1093/ejechocard/jep215.

204. Butt M, Dwivedi G, Shantsila A, Khair OA, Lip GY. Left ventricular systolic and diastolic function in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. Circ Heart Fail 2012;5(2):226-33. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964106.

205. Akar Bayram N, Ciftci B, Durmaz T, Keles T, Yeter E, Akcay M, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy on left ventricular function assessed by tissue Doppler imaging in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. Eur J Echocardiogr. 2009;10(3):376-82. doi: 10.1093/ejechocard/jen257.

206. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Mediano O, Martínez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. Circulation. 2005;112(3):375-83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.501841.

207. Oliveira W, Campos O, Cintra F, Matos L, Vieira ML, Rollim B, et al. Impact of continuous positive airway pressure treatment on left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnoea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. Heart. 2009;95(22):1872-8. doi: 10.1136/hrt.2009.173625.

208. Dimitri H, Ng M, Brooks AG, Kuklik P, Stiles MK, Lau DH, et al. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2012;9(3):321-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.10.017.

209. Yagmur J, Yetkin O, Cansel M, Acikgoz N, Ermis N, Karakus Y, et al. Assessment of atrial electromechanical delay and influential factors in patients with obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2012;16(1):83-8. doi: 10.1007/s11325-010-0477-6.

210. Sanner BM, Konermann M, Sturm A, Muller HJ, Zidek W. Right ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir J. 1997;10(9):2079-83. PMID: 9311506.

211. Dursunoglu N, Dursunoglu D, Kilic M. Impact of obstructive sleep apnea on right ventricular global function: sleep apnea and myocardial performance index. Respiration. 2005;72(3):278-84. doi: 10.1159/000085369.

212. Tugcu A, Yildirimturk O, Tayyareci Y, Demiroglu C, Aytekin S. Evaluation of subclinical right ventricular dysfunction in obstructive sleep apnea patients using velocity vector imaging. Circ J. 2010;74(2):312-9. PMID: 20009388.

213. Oliveira W, Poyares D, Cintra F, Vieira ML, Fischer CH, Moises V, et al. Impact of continuous positive airway pressure treatment on right ventricle performance in patients with obstructive sleep apnoea, assessed by three-dimensional echocardiography. Sleep Med. 2012;13(5):510-6. doi: 10.1016/j.sleep.2011.12.010.

214. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2007;49(15):1625-31. doi: 10.1016/j.jacc.2006.12.046.

215. Yoshinaga K, Burwash IG, Leech JA, Haddad H, Johnson CB, deKemp RA, et al. The effects of continuous positive airway pressure on myocardial energetics in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. J Am Coll Cardiol. 2007;49(4):450-8. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.059.

216. Hall AB, Ziadi MC, Leech JA, Chen SY, Burwash IG, Renaud J, et al. Effects of short-term continuous positive airway pressure on myocardial sympathetic nerve function and energetics in patients with heart failure and obstructive sleep apnea: a randomized study. Circulation. 2014;130(11):892-901. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005893.

217. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. JAMA. 2002;287(10):1308-20. PMID: 11886323.

218. Zou Y, Song L, Wang Z, Ma A, Liu T, Gu H, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. Am J Med. 2004;116(1):14-8. PMID: 14706660.

219. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet. 1997;350(9071):127-33. doi: 10.1016/S0140-6736(97)01282-8. Erratum in: Lancet. 1997;350(9087):1330.

220. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Rhythm Society; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2011;124(24):e783-831. doi: 10.1161/CIR.0b013e318223e2bd.

221. Maron BJ, Seidman CE, Ackerman MJ, Towbin JA, Maron MS, Ommen SR, et al. How should hypertrophic cardiomyopathy be classified?: What's in a name? Dilemmas in nomenclature characterizing hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrophy. Circ Cardiovasc Genet. 2009;2(1):81-5. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.108.788703.

222. Miller MA, Gomes JA, Fuster V. Risk stratification of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2007;4(12):667-76. doi: 10.1038/ncpcardio1057.

223. Banno K, Shiomi T, Sasanabe R, Otake K, Hasegawa R, Maekawa M, et al. Sleep-disordered breathing in patients with idiopathic cardiomyopathy. Circ J. 2004;68(4):338-42. PMID: 15056831.

224. Pedrosa RP, Drager LF, Genta PR, Amaro AC, Antunes MO, Matsumoto AY, et al. Obstructive sleep apnea is common and independently associated with atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Chest. 2010;137(5):1078-84. doi: 10.1378/chest.09-2335.

225. Konecny T, Brady PA, Orban M, Lin G, Pressman GS, Lehar F, et al. Interactions between sleep disordered breathing and atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2010;105(11):1597-602. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.01.023.

226. Eleid MF, Konecny T, Orban M, Sengupta PP, Somers VK, Parish JM, et al. High prevalence of abnormal nocturnal oximetry in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2009;54(19):1805-9. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.030.

227. Prinz C, Bitter T, Oldenburg O, Horstkotte D, Faber L. Incidence of sleep-disordered breathing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Congest Heart Fail. 2011;17(1):19-24. doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00196.x.

228. Pedrosa RP, Lima SG, Drager LF, Genta PR, Amaro AC, Antunes MO, et al. Sleep quality and quality of life in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Cardiology. 2010;117(3):200-6. doi: 10.1159/000321718.

229. Nerbass FB, Pedrosa RP, Genta PR, Antunes MO, Arteaga-Fernández E, Drager LF, et al. Lack of reliable clinical predictors to identify obstructive sleep apnea in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Clinics. 2013;68(7):992-6. doi: http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2013(07)17.

230. Limbruno U, Strata G, Zucchi R, Baglini R, Mengozzi G, Balbarini A, et al. Altered autonomic cardiac control in hypertrophic cardiomyopathy. Role of outflow tract obstruction and myocardial hypertrophy. Eur Heart J. 1998;19(1):146-53. PMID: 9503188.

231. Sengupta PP, Sorajja D, Eleid MF, Somers VK, Ommen SR, Parish JM, et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and sleep-disordered breathing: an unfavorable combination. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2009;6(1):14-5. doi: 10.1038/ncpcardio1401.

232. Nistri S, Olivotto I, Betocchi S, Losi MA, Valsecchi G, Pinamonti B, et al. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). Am J Cardiol. 2006;98(7):960-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.05.013.

233. Nerbass FB, Pedrosa RP, Danzi-Soares NJ, Drager LF, Arteaga-Fernández E, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea and hypertrophic cardiomyopathy: A common and potential harmful combination. Sleep Med Rev. 2013;17(3):201-6. doi: 10.1016/j.smrv.2012.06.006.

234. Geske JB, Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA. Left ventricular outflow tract gradient variability in hypertrophic cardiomyopathy. Clin Cardiol. 2009;32(7):397-402. doi: 10.1002/clc.20594.

235. Nerbass FB, Salemi VM, Pedrosa RP, Portilho NP, Ferreira-Filho JC, Moriya HT, et al. Acute effects of nasal CPAP in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Chest. 2016;150(5):1050-8. doi: 10.1016/j.chest.2016.05.004.

236. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Toschi-Dias E, Alves MJ, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. PLoSOne. 2010;5(8):e12065. doi: 10.1371/journal.pone.0012065.

237. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleepapnoea, vascular risk factors and heart disease. Thorax. 1998;53 Suppl 3:S25-8. PMID: 10193357.

238. Li J, Thorne LN, Punjabi NM, Sun CK, Schwartz AR, Smith PL, et al. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. Circ Res. 2005;97(7):698-706. doi: 10.1161/01.RES.0000183879.60089.a9.

239. Li J, Grigoryev DN, Ye SQ, Thorne L, Schwartz AR, Smith PL et al. Chronic intermittent hypoxia upregulatesgenes of lipid biosynthesis in obese mice. J Appl Physiol (1985). 2005;99(5):1643-8. doi: 10.1152/japplphysiol.00522.2005.

240. Savransky V, Jun J, Li J, Nanayakkara A, Fonti S, Moser AB, et al. Dyslipidemia and atherosclerosis induced by chronic intermittent hypoxia are attenuated by deficiency of stearoyl coenzyme A desaturase. Circ Res. 2008;103(10):1173-80. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.178533.

241. Drager LF, Li J, Shin MK, Reinke C, Aggarwal NR, Jun JC, et al. Intermittent hypoxia inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins and inactivates adipose lipoprotein lipase in a mouse model of sleep apnoea. Eur Heart J. 2012;33(6):783-90. doi: 10.1093/eurheartj/ehr097.

242. Drager LF, Yao Q, Hernandez KL, Shin MK, Bevans-Fonti S, Gay J, et al. Chronic Intermittent Hypoxia InducesAtherosclerosis via Activation of Adipose Angiopoietin-like 4. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(2):240-8. doi: 10.1164/rccm.201209-1688OC

243. Drager LF, Jun J, Polotsky VY. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: implications foratherosclerosis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010;17(2):161-5. doi: 10.1097/MED.0b013e3283373624. Erratum in: Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010;17(4):394.

244. Togeiro SM, Carneiro G, Ribeiro Filho FF, Zanella MT, Santos-Silva R, Taddei JA, et al. Consequences of obstructive sleep apnea on metabolic profile: a population-based survey. Obesity (Silver Spring). 2013;21(4):847-51. doi: 10.1002/oby.20288.

245. Phillips CL, Yee BJ, Marshall NS, Liu PY, Sullivan DR, Grunstein RR. Continuous positive airway pressure reduces postprandial lipidemia in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled crossover trial. Am J RespirCrit Care Med. 2011;184(3):355-61. doi: 10.1164/rccm.201102-0316OC.

246. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: The Sleep Heart Health Study. Am J Epidemiol. 2004;160(6):521-30. doi: 10.1093/aje/kwh261

247. Marshall NS, Wong KK, Phillips CL, Liu PY, Knuiman MW, Grunstein RR. Is sleep apnea an independent risk factor for prevalent and incident diabetes in the Busselton Health Study? J Clin Sleep Med. 2009;5(1):15-20. PMID: 19317376

248. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(12):1590-5. doi: 10.1164/rccm.200504-637OC.

249. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. J Am Coll Cardiol. 2013;62(7):569-76. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.045.

250. Martínez-Ceron E, Fernández-Navarro I, Garcia-Rio F. Effects of continuous positive airway pressure treatment on glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnea. Sleep Med Rev. 2016;25:121-30. doi: 10.1016/j.smrv.2015.03.002.

251. Drager LF, Li J, Reinke C, Bevans-Fonti S, Jun JC, Polotsky VY. Intermittent hypoxia exacerbates metabolic effects of diet-induced obesity. Obesity (Silver Spring). 2011;19(11):2167-74. doi: 10.1038/oby.2011.240.

252. Murphy AM, Thomas A, Crinion SJ, Kent BD, Tambuwala MM, Fabre A, et al. Intermittent hypoxia in obstructive sleep apnoea mediates insulin resistance through adipose tissue inflammation. Eur Respir J. 2017;49(4). pii: 1601731. doi: 10.1183/13993003.01731-2016.

253. Poulain L, Thomas A, Rieusset J, Casteilla L, Levy P, Arnaud C, et al. Visceral white fat remodelling contributes to intermittent hypoxia-induced atherogenesis. Eur Respir J. 2014;43(2):513-22. doi: 10.1183/09031936.00019913.

254. Hoyos CM, Sullivan DR, Liu PY. Effect of CPAP on the metabolic syndrome: a randomised sham-controlled study. Thorax. 2013;68(6):588-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203074.

255. Sivam S, Phillips CL, Trenell MI, Yee BJ, Liu PY, Wong KK, et al. Effects of 8 weeks of continuous positive airway pressure on abdominal adiposity in obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 2012;40(4):913-8. doi: 10.1183/09031936.00177011.

256. Drager LF, Brunoni AR, Jenner R, Lorenzi-Filho G, Benseñor IM, Lotufo PA. Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials. Thorax. 2015;70(3):258-64. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205361.

257. Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Alves MJ, Fraga RF, et al. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. Atherosclerosis. 2010;208(2):490-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.016.

258. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. Chest. 2008;134(4):686–692. doi: 10.1378/chest.08-0556.

259. Maki-Nunes C, Toschi-Dias E, Cepeda FX, Rondon MU, Alves MJ, Fraga RF, et al. Diet and exercise improve chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. Obesity (Silver Spring). 2015;23(8):1582-90. doi: 10.1002/oby.21126.

260. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. Chest. 2011;140(2):534-42. doi: 10.1378/chest.10-2223.

261. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. Circulation. 2008;117(17):2270-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741512.

262. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. Circulation. 2002;105(21):2462-4. PMID: 12034649.

263. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. Eur Respir J. 2009;33(6):1467-84. doi: 10.1183/09031936.00086608.

264. Carneiro G, Ribeiro Filho FF, Togeiro SM, Tufik S, Zanella MT. [Interactions between obstructive sleep apnea syndrome and insulin resistance]. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007;51(7):1035-40. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302007000700003.

265. Friedlander AH, Yueh R, Littner MR. The prevalence of calcified carotid artery atheromas in patients with obstructive sleep apnea syndrome. J Oral Maxillofac Surg. 1998;56(8):950-4. PMID: 9710189.

266. Friedlander AH, Friedlander IK, Yueh R, Littner MR. The prevalence of carotid atheromas seen on panoramic radiographs of patients with obstructive sleep apnea and their relation to risk factors for atherosclerosis. J Oral Maxillofac Surg. 1999;57(5):516-21. PMID: 10319824.

267. Cilli A, Tatlicioğlu T, Köktürk O. Nocturnal oxygen desaturation in coronary artery disease. Jpn Heart J. 1999;40(1):23-9. PMID: 10370394.

268. Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, Baruffaldi R, Bianconi A, Diomedi M. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Stroke. 2002;33(7):1782-5. PMID: 12105352.

269. Nachtmann A, Stang A, Wang YM, Wondzinski E, Thilmann AF. Association of obstructive sleep apnea and stenotic artery disease in ischemic stroke patients. Atherosclerosis. 2003;169(2):301-7. PMID: 12921982.

270. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Uchikawa S, Imamura H, Kubo K. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. Chest. 2003;124(3):936-41. PMID: 12970020.

271. Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Yamauchi M, et al. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness. Sleep. 2004;27(1):129-33. PMID: 14998249.

272. Schulz R, Seeger W, Fegbeutel C, Hüsken H, Bödeker RH, Tillmanns H, et al. Changes in extracranial arteries in obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 2005;25(1):69-74. doi: 10.1183/09031936.04.00030004.

273. Altin R, Ozdemir H, Mahmutyazicioğlu K, Kart L, Uzun L, Ozer T, et al. Evaluation of carotid artery wall thickness with high-resolution sonography in obstructive sleep apnea syndrome. J Clin Ultrasound. 2005;33(2):80-6. doi: 10.1002/jcu.20093.

274. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(5):613-8. doi: 10.1164/rccm.200503-340OC.

275. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea.Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(5):625-30. doi: 10.1164/rccm.200412-1652OC.

276. Tian JL, Zhang Y, Wang Z, Cao L, Chen BY. [A study on non-invasive indexes of atherosclerosis in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome patients]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2006;29(6):395-8. PMID: 17045022.

277. Tanriverdi H, Evrengul H, Kara CO, Kuru O, Tanriverdi S, Ozkurt S, et al. Aortic stiffness, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness in obstructive sleep apnea: non-invasive indicators of atherosclerosis. Respiration. 2006;73(6):741-50. doi: 10.1159/000093531.

278. Saletu M, Nosiska D, Kapfhammer G, Lalouschek W, Saletu B, Benesch T, et al. Structural and serum surrogate markers of cerebrovascular disease in obstructive sleep apnea (OSA): association of mild OSA with early atherosclerosis. J Neurol. 2006;253(6):746-52. doi: 10.1007/s00415-006-0110-6.

279. Lu G, Xu ZW, Zhang YL, Yang ZJ, Zhang XL, Yin KS. Correlation among obstructive sleep apnea syndrome, coronary atherosclerosis and coronary heart disease.Chin Med J (Engl). 2007;120(18):1632-4. PMID: 17908485.

280. Lu G, Xu ZW, Liu JN, Zhang YL, Yang ZJ, Zhang XL, et al. [A study on the association of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome with coronary atherosclerosis and coronary heart disease]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2007;30(3):178-81. PMID: 17572995.

281. Szabóová E, Tomori Z, Donic V, Petrovicová J, Szabó P. Sleep apnoea inducing hypoxemia is associated with early signs of carotid atherosclerosis in males.Respir Physiol Neurobiol. 2007;155(2):121-7. doi: 10.1016/j.resp.2006.05.004.

282. Dziewas R, Ritter M, Usta N, Boentert M, Hor H, Dittrich R, et al. Atherosclerosis and obstructive sleep apnea in patients with ischemic stroke. Cerebrovasc Dis. 2007;24(1):122-6. doi: 10.1159/000103611.

283. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(7):706-12. doi: 10.1164/rccm.200703-500OC.

284. Wattanakit K, Boland L, Punjabi NM, Shahar E. Relation of sleep-disordered breathing to carotid plaque and intima-media thickness. Atherosclerosis. 2008;197(1):125-31. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.02.029.

285. Lefebvre B, Pépin JL, Baguet JP, Tamisier R, Roustit M, Riedweg K, et al. Leukotriene B4: early mediator of atherosclerosis in obstructive sleep apnoea? Eur Respir J. 2008;32(1):113-20. doi: 10.1183/09031936.00137107.

286. Saletu M, Sauter C, Lalouschek W, Saletu B, Kapfhammer G, Benesch T, et al. Is excessive daytime sleepiness a predictor of carotid atherosclerosis in sleep apnea? Atherosclerosis. 2008;196(2):810-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.01.016.

287. Protogerou AD, Laaban JP, Czernichow S, Kostopoulos C, Lekakis J, Safar ME, et al. Structural and functional arterial properties in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and cardiovascular comorbidities. J Hum Hypertens. 2008;22(6):415-22. doi: 10.1038/sj.jhh.1002318.

288. Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis. Hypertension. 2009;53(1):64-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.119420.

289. Kong L, Guo XH. [The relation between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2009;48(8):638-42. PMID: 19954054.

290. Li C, Zhang XL, Liu H, Wang ZG, Yin KS. Association among plasma interleukin-18 levels, carotid intima- media thickness and severity of obstructive sleep apnea. Chin Med J (Engl). 2009;122(1):24-9. PMID: 19187612.

291. Turmel J, Sériès F, Boulet LP, Poirier P, Tardif JC, Rodés-Cabeau J, et al. Relationship between atherosclerosis and the sleep apnea syndrome: an intravascular ultrasound study. Int J Cardiol. 2009;132(2):203-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.11.063.

292. Kim SH, Cho GY, Baik I, Kim J, Kim SJ, Lee JB, et al. Association of coronary artery calcification with obstructive sleep apnea and obesity in middle-aged men. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2010;20(8):575-82. doi: 10.1016/j.numecd.2009.05.011.

293. Monneret D, Pepin JL, Godin-Ribuot D, Ducros V, Baguet JP, Levy P, et al. Association of urinary 15-F2t-isoprostane level with oxygen desaturation and carotid intima-media thickness in nonobese sleep apnea patients. Free Radic Biol Med. 2010;48(4):619-25. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.008

294. Tsuda H, Almeida FR, Tsuda T, Moritsuchi Y, Lowe AA. Cephalometric calcified carotid artery atheromas in patients with obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2010;14(4):365-70. doi: 10.1007/s11325-009-0324-9.

295. Yun CH, Jung KH, Chu K, Kim SH, Ji KH, Park HK, et al. Increased circulating endothelial microparticles and carotid atherosclerosis in obstructive sleep apnea. J Clin Neurol. 2010;6(2):89-98. doi: 10.3988/jcn.2010.6.2.89.

296. Steiropoulos P, Bogiatzi C, Archontogeorgis K, Nena E, Xanthoudaki M, Boglou P, et al. Is there evidence of early vascular disease in patients with obstructive sleep apnoea without known comorbidities? Preliminary findings. Open Cardiovasc Med J. 2013;7:61-8. doi: 10.2174/1874192401307010061.

297. Akyuz A, Oran M, Alpsoy S, Mutlu LC, Akkoyun DC, Guzel S, et al. Association between serum fetuin-A levels, carotid artery stiffness, and intima-media thickness in patients with normotensive obstructive sleep apnea syndrome. Angiology. 2014;65(7):607-13. doi: 10.1177/0003319713497421.

298. Iannuzzi A, Licenziati MR, De Michele F, Verga MC, Santoriello C, Di Buono L, et al. C-reactive protein and carotid intima-media thickness in children with sleep disordered breathing. J Clin Sleep Med. 2013;9(5):493-8. doi: 10.5664/jcsm.2674.

299. Apaydin M, Ayik SO, Akhan G, Peker S, Uluc E. Carotid intima-media thickness increase in patients with habitual simple snoring and obstructive sleep apnea syndrome is associated with metabolic syndrome. J Clin Ultrasound. 2013;41(5):290-6. doi: 10.1002/jcu.22040.

300. Kent BD, Garvey JF, Ryan S, Nolan G, Dodd JD, McNicholas WT. Severity of obstructive sleep apnoea predicts coronary artery plaque burden: a coronary computed tomographic angiography study. Eur Respir J. 2013;42(5):1263-70. doi: 10.1183/09031936.00094812.

301. Arik B, Inci MF, Gumus C, Varol K, Ege MR, Dogan OT, et al. Advanced age and apnea-hypopnea index predict subclinical atherosclerosis in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Multidiscip Respir Med. 2013;8(1):9. doi: 10.1186/2049-6958-8-9.

302. Sforza E, Boissier C, Martin MS, Feasson S, Barthélémy JC, Roche F. Carotid artery atherosclerosis and sleep disordered breathing in healthy elderly subjects: the Synapse cohort. Sleep Med. 2013;14(1):66-70. doi: 10.1016/j.sleep.2012.08.016.

303. Sharma S, Gebregziabher M, Parker AT, Abro JA, Armstrong AM, Schoepf UJ. Independent association between obstructive sleep apnea and noncalcified coronary plaque demonstrated by noninvasive coronary computed tomography angiography. Clin Cardiol. 2012;35(10):641-5. doi: 10.1002/clc.22057.

304. Tan TY, Liou CW, Friedman M, Lin HC, Chang HW, Lin MC. Factors associated with increased carotid intima-media thickness in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. Neurologist. 2012;18(5):277-81. doi: 10.1097/NRL.0b013e3182675344.

305. Stanke-Labesque F, Pépin JL, de Jouvencel T, Arnaud C, Baguet JP, Petri MH, et al. Leukotriene B4 pathway activation and atherosclerosis in obstructive sleep apnea. J Lipid Res. 2012;53(9):1944-51. doi: 10.1194/jlr.P022814.

306. Chang TI, Tanner JM, Harada ND, Garrett NR, Friedlander AH. Prevalence of calcified carotid artery atheromas on the panoramic images of patients with syndrome Z, coexisting obstructive sleep apnea, and metabolic syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012;113(1):134-41. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.07.039.

307. Kylintireas I, Craig S, Nethononda R, Kohler M, Francis J, Choudhury R, et al. Atherosclerosis and arterial stiffness in obstructive sleep apnea--a cardiovascular magnetic resonance study. Atherosclerosis. 2012;222(2):483-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.036.

308. Ciccone MM, Scicchitano P, Mitacchione G, Zito A, Gesualdo M, Caputo P, et al. Is there a correlation between OSAS duration/severity and carotid intima-media thickness? Respir Med. 2012;106(5):740-6. doi: 10.1016/j.rmed.2011.12.016.

309. Monneret D, Tamisier R, Ducros V, Garrel C, Levy P, Baguet JP, et al. The impact of obstructive sleep apnea on homocysteine and carotid remodeling in metabolic syndrome. Respir Physiol Neurobiol. 2012;180(2-3):298-304. doi: 10.1016/j.resp.2011.12.009.

310. Kepez A, Niksarlıoğlu EY, Hazırolan T, Hayran M, Kocabaş U, Demir AU, et al. Evaluation of association between obstructive sleep apnea and coronary risk scores predicted by tomographic coronary calcium scoring in asymptomatic patients. Anadolu Kardiyol Derg. 2011;11(5):428-35. doi: 10.5152/akd.2011.106.

311. Weinreich G, Wessendorf TE, Erdmann T, Moebus S, Dragano N, Lehmann N, et al; Heinz Nixdorf Recall (HNR) study group. Association of obstructive sleep apnoea with subclinical coronary atherosclerosis. Atherosclerosis. 2013;231(2):191-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.011.

312. Kwon Y, Duprez DA, Jacobs DR, Nagayoshi M, McClelland RL, Shahar E, et al. Obstructive sleep apnea and progression of coronary artery calcium: the multi-ethnic study of atherosclerosis study. J Am Heart Assoc. 2014;3(5):e001241. doi: 10.1161/JAHA.114.001241.

313. Gunnarsson SI, Peppard PE, Korcarz CE, Barnet JH, Aeschlimann SE, Hagen EW, et al. Obstructive sleep apnea is associated with future subclinical carotid artery disease: thirteen-year follow-up from the Wisconsin sleep cohort. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(10):2338-42. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303965.

314. Rahangdale S, Yeh SY, Novack V, Stevenson K, Barnard MR, Furman MI, et al. The influence of intermittent hypoxemia on platelet activation in obese patients with obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. 2011;7(2):172-8. PMID: 21509332.

315. von Känel R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. Chest. 2003;124(5):1956-67. PMID: 14605073.

316. Hui DS, Ko FW, Fok JP, Chan MC, Li TS, Tomlinson B, et al. The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome. Chest. 2004;125(5):1768-75. PMID: 15136389.

317. von Känel R, Loredo JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Association between sleep apnea severity and blood coagulability: treatment effects of nasal continuous positive airway pressure. Sleep Breath. 2006;10(3):139-46. doi: 10.1007/s11325-006-0060-3.

318. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. Lancet. 2009;373(9657):82-93. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61622-0.

319. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. Lancet. 1995;345(8957):1085-7. PMID: 7715342.

320. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. J Am Coll Cardiol. 1999;34(6):1744-9. PMID: 10577565.

321. Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. Am J Cardiol. 1993;71(15):1341-5. PMID: 8498378.

322. Philip P, Guilleminault C. ST segment abnormality, angina during sleep and obstructive sleep apnea. Sleep. 1993;16(6):558-9. PMID: 8235241.

323. Araújo CM, Solimene MC, Grupi CJ, Genta PR, Lorenzi-Filho G, Da Luz PL. Evidence that the degree of obstructive sleep apnea may not increase myocardial ischemia and arrhythmias in patients with stable coronary artery disease. Clinics (Sao Paulo). 2009;64(3):223-30. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322009000300013.

324. Gami AS, Svatikova A, Wolk R, Olson EJ, Duenwald CJ, Jaffe AS, et al. Cardiac troponin T in obstructive sleep apnea. Chest. 2004;125(6):2097-100. PMID: 15189927.

325. Querejeta Roca G, Redline S, Punjabi N, Claggett B, Ballantyne CM, Solomon SD, et al. Sleep apnea is associated with subclinical myocardial injury in the community. The ARIC-SHHS study. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(12):1460-5. doi: 10.1164/rccm.201309-1572OC.

326. Einvik G, Røsjø H, Randby A, Namtvedt SK, Hrubos-Strøm H, Brynildsen J, et al. Severity of obstructive sleep apnea is associated with cardiac troponin I concentrations in a community-based sample: data from the Akershus Sleep Apnea Project. Sleep. 2014;37(6):1111-6, 1116A-1116B. doi: 10.5665/sleep.3772.

327. Geovanini GR, Pereira AC, Gowdak LH, Dourado LO, Poppi NT, Venturini G, et al. Obstructive sleep apnoea is associated with myocardial injury in patients with refractory angina. Heart. 2016;102(15):1193-9. doi: 10.1136/heartjnl-2015-309009.

328. Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, van der Walt C, Pusalavidyasagar S, et al. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. J Am Coll Cardiol. 2008;52(5):343-6. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.027.

329. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2005;352(12):1206-14. doi: 10.1056/NEJMoa041832.

330. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, Almeida-Gonzalez C, Catalan-Serra P, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. Ann Intern Med. 2012;156(2):115-22. doi: 10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00006.

331. Valham F, Mooe T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. Circulation. 2008;118(9):955-60. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783290.

332. Lee CH, Sethi R, Li R, Ho HH, Hein T, Jim MH, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. Circulation. 2016;133(21):2008-17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019392.

333. Wu X, Lv S, Yu X, Yao L, Mokhlesi B, Wei Y. Treatment of OSA reduces the risk of repeat revascularization after percutaneous coronary intervention. Chest. 2015;147(3):708-18. doi: 10.1378/chest.14-1634.

334. Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunström E. Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with nonsleepy obstructive sleep apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(5):613-20. doi: 10.1164/rccm.201601-0088OC.

335. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al; SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2016;375(10):919-31. doi: 10.1056/NEJMoa1606599.

336. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnoea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. Sleep. 1999;22(2):217-23. PMID: 10201066.

337. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). Circulation. 2008;118(10):1080-111. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189375. Erratum in: Circulation. 2009;119(12):e380.

338. Capampangan DJ, Wellik KE, Parish JM, Aguilar MI, Snyder CR, et al. Is obstructive sleep apnea an independent risk factor for stroke? A critically appraised topic. Neurologist. 2010;16(4):269-73. doi: 10.1097/NRL.0b013e3181e5a66c.

339. Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5(5):720-8. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964783.

340. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. Atherosclerosis. 2013;229(2):489-95. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.026.

341. Ryan CM, Bayley M, Green R, Murray BJ, Bradley TD. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea. Stroke. 2011;42(4):1062-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597468.

342. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Soler-Cataluña JJ, Catalán-Serra P, Román-Sánchez P, Montserrat JM. Increased incidence of nonfatal cardiovascular events in stroke patients with sleep apnoea: effect of CPAP treatment. Eur Respir J. 2012;39(4):906-12. doi: 10.1183/09031936.00011311.

343. Parra O, Sánchez-Armengol A, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodríguez F, Pérez-Ronchel J, et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. Eur Respir J. 2011;37(5):1128-36. doi: 10.1183/09031936.00034410.

344. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. Sleep. 2008;31(8):1071-8. PMID: 18714778.

345. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study.Sleep. 2008;31(8):1079-85. PMID: 18714779.

346. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. PLoS Med. 2009;6(8):e1000132. doi: 10.1371/journal.pmed.1000132.

347. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Illa FB, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(1):36-41. doi: 10.1164/rccm.200808-1341OC.

348. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Morón I, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(9):909-16. doi: 10.1164/rccm.201203-0448OC.

349. Ge X, Han F, Huang Y, Zhang Y, Yang T, Bai C, et al. Is obstructive sleep apnea associated with cardiovascular and all-cause mortality? PLoS One. 2013;8(7):e69432. doi: 10.1371/journal.pone.0069432.

350. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. Eur Respir J. 2005;25(3):514-20. doi: 10.1183/09031936.05.00051504.

351. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al; American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics. 2012;130(3):e714-55. doi: 10.1542/peds.2012-1672.

352. Pack AI, Gislason T. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a perspective and future directions. Prog Cardiovasc Dis. 2009;51(5):434-51. doi: 10.1016/j.pcad.2009.01.002.

353. Vlahandonis A, Walter LM, Horne RS. Does treatment of SDB in children improve cardiovascular outcome? Sleep Med Rev. 2013 ;17(1):75-85. doi: 10.1016/j.smrv.2012.04.004.

354. Walter LM, Nixon GM, Davey MJ, Anderson V, Walker AM, Horne RS. Autonomic dysfunction in children with sleep disordered breathing. Sleep Breath. 2013;17(2):605-13. doi: 10.1007/s11325-012-0727-x.

355. Walter LM, Yiallourou SR, Vlahandonis A, Sands SA, Johnson CA, Nixon GM, et al. Impaired blood pressure control in children with obstructive sleep apnea. Sleep Med. 2013;14(9):858-66. doi: 10.1016/j.sleep.2013.01.015.

356. Muzumdar HV, Sin S, Nikova M, Gates G, Kim D, Arens R. Changes in heart rate variability after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. Chest. 2011;139(5):1050-9. doi: 10.1378/chest.10-1555.

357. O'Brien LM, Gozal D. Autonomic dysfunction in children with sleep-disordered breathing. Sleep. 2005;28(6):747-52. PMID: 16477962.

358. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Serpero LD, Sans Capdevila O, Dayyat E. Obstructive sleep apnea and endothelial function in school-aged nonobese children: effect of adenotonsillectomy. Circulation. 2007;116(20):2307-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696823.

359. Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Tauman R, Gozal D. Plasma C-reactive protein in nonobese children with obstructive sleep apnea before and after adenotonsillectomy. J Clin Sleep Med. 2006;2(3):301-4. PMID: 17410279.

360. Li AM, Chan MH, Yin J, So HK, Ng SK, Chan IH, et al. C-reactive protein in children with obstructive sleep apnea and the effects of treatment. Pediatr Pulmonol. 2008;43(1):34-40. doi: 10.1002/ppul.20732.

361. Gozal D, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Khalyfa A, Tauman R. Sleep measures and morning plasma TNF-alpha levels in children with sleep-disordered breathing. Sleep. 2010;33(3):319-25. PMID: 20337189.

362. Gozal D, Serpero LD, Sans Capdevila O, Kheirandish-Gozal L. Systemic inflammation in non-obese children with obstructive sleep apnea. Sleep Med. 2008;9(3):254-9. doi: 10.1016/j.sleep.2007.04.013.

363. Verhulst SL, Aerts L, Jacobs S, Schrauwen N, Haentjens D, Claes R, et al. Sleep-disordered breathing, obesity, and airway inflammation in children and adolescents. Chest 2008;134(6):1169-75. doi: 10.1378/chest.08-0535.

364. Chu L, Li Q. The evaluation of adenotonsillectomy on TNF-α and IL-6 levels in obese children with obstructive sleep apnea. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2013;77(5):690-4. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.01.019.

365. Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(10):1142-9. doi: 10.1164/rccm.200711-1670OC.

366. Waters KA, Sitha S, O'brien LM, Bibby S, de Torres C, Vella S, et al. Follow-up on metabolic markers in children treated for obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(4):455-60. doi: 10.1164/rccm.200401-110OC.

367. O'Driscoll DM, Foster AM, Ng ML, Yang JS, Bashir F, Nixon GM, et al. Acute cardiovascular changes with obstructive events in children with sleep disordered breathing. Sleep. 2009;32(10):1265-71. PMID: 19848356.

368. Enright PL, Goodwin JL, Sherrill DL, Quan JR, Quan SF; Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study. Blood pressure elevation associated with sleep-related breathing disorder in a community sample of white and Hispanic children: the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003;157(9):901-4. doi: 10.1001/archpedi.157.9.901.

369. Kwok KL, Ng DK, Cheung YF. BP and arterial distensibility in children with primary snoring. Chest. 2003;123(5):1561-6. PMID: 12740274.

370. Li AM, Au CT, Ho C, Fok TF, Wing YK. Blood pressure is elevated in children with primary snoring. J Pediatr. 2009;155(3):362-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.03.041.

371. Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, Grone C, Bean JA, Chini B, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169(8):950-6. doi: 10.1164/rccm.200309-1305OC.

372. Leung LC, Ng DK, Lau MW, Chan CH, Kwok KL, Chow PY, et al. Twenty-four-hour ambulatory BP in snoring children with obstructive sleep apnea syndrome. Chest. 2006;130(4):1009-17. doi: 10.1378/chest.130.4.1009.

373. Kang KT, Chiu SN, Weng WC, Lee PL, Hsu WC. comparisons of office and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in children with obstructive sleep apnea. J Pediatr. 2017 Mar;182:177-83. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.032

374. Horne RS, Yang JS, Walter LM, Richardson HL, O'Driscoll DM, Foster AM, et al. Elevated blood pressure during sleep and wake in children with sleep-disordered breathing. Pediatrics. 2011;128(1):e85-92. doi: 10.1542/peds.2010-3431.

375. Kwok KL, Ng DK, Chan CH. Cardiovascular changes in children with snoring and obstructive sleep apnoea. Ann Acad Med Singapore. 2008;37(8):715-21. PMID: 18797568.

376. Nisbet LC, Yiallourou SR, Nixon GM, Biggs SN, Davey MJ, Trinder J, et al. Characterization of the acute pulse transit time response to obstructive apneas and hypopneas in preschool children with sleep-disordered breathing. Sleep Med. 2013;36(8):1219-26. doi: 10.5665/sleep.2890.

377. Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. Am J Hypertens. 1995;8(7):657-65. doi: 10.1016/0895-7061(95)00116-7.

378. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, Pickoff AA, Arslanian SS, Daniels SR. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. Pediatrics. 2007;119(2):237-46. doi: 10.1542/peds.2006-2543.

379. Archbold KH, Vasquez MM, Goodwin JL, Quan SF. Effects of sleep patterns and obesity on increases in blood pressure in a 5-year period: report from the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study. J Pediatr. 2012;161(1):26-30. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.12.034.

380. Ng DK, Wong JC, Chan CH, Leung LC, Leung SY. Ambulatory blood pressure before and after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. Sleep Med. 2010;11(7):721-5. doi: 10.1016/j.sleep.2009.10.007.

381. Apostolidou MT, Alexopoulos EI, Damani E, Liakos N, Chaidas K, Boultadakis E, et al. Absence of blood pressure, metabolic, and inflammatory marker changes after adenotonsillectomy for sleep apnea in Greek children. Pediatr Pulmonol. 2008;43(6):550-60. doi: 10.1002/ppul.20808.

382. Amin R, Anthony L, Somers V, Fenchel M, McConnell K, Jefferies J, et al. Growth velocity predicts recurrence of sleep-disordered breathing 1 year after adenotonsillectomy. Am J Respir Crit Care Med 2008;177(6):654-9. doi: 10.1164/rccm.200710-1610OC.

383. Espinak-Sierra J, Vela-Bueno A, Luque-Otero M. Periodic leg movements in sleep in essential hypertension. Psychiatry Clin Neurosci. 1997;51(3):103-7. PMID: 9225372.

384. Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. Neurology. 2008;70(1):35-42. doi: 10.1212/01.wnl.0000287072.93277.c9.

385. Hartzell K, Avis K, Lozano D, Feig D. Obstructive sleep apnea and periodic limb movement disorder in a population of children with hypertension and/or nocturnal nondipping blood pressures. J Am Soc Hypertens. 2016;10(2):101-7. doi: 10.1016/j.jash.2015.11.010.

386. Amin RS, Kimball TR, Bean JA, Jeffries JL, Willging JP, Cotton RT, et al. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(10):1395-9. doi: 10.1164/rccm.2105118.

387. Amin RS, Kimball TR, Kalra M, Jeffries JL, Carroll JL, Bean JA, et al. Left ventricular function in children with sleep-disordered breathing. Am J Cardiol. 2005;95(6):801-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.11.044.

388. Görür K, Döven O, Unal M, Akkuş N, Ozcan C. Preoperative and postoperative cardiac and clinical findings of patients with adenotonsillar hypertrophy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2001;59(1):41-6. PMID: 11376817.

389. Ugur MB, Dogan SM, Sogut A, Uzun L, Cinar F, Altin R, Aydin M. Effect of adenoidectomy and/or tonsillectomy on cardiac functions in children with obstructive sleep apnea. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2008;70(3):202-8. doi: 10.1159/000124295.

390. Miman MC, Kirazli T, Ozyurek R. Doppler echocardiography in adenotonsillar hypertrophy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2000;54(1):21-6. PMID: 10960692.

391. Ramakrishna S, Ingle VS, Patel S, Bhat P, Dada JE, Shah FA, et al. Reversible cardio-pulmonary changes due to adeno-tonsilar hypertrophy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2000;55(3):203-6. PMID: 11035178.

392. Sofer S, Weinhouse E, Tal A, Wanderman KL, Margulis G, Leiberman A, et al. Cor pulmonale due to adenoidal or tonsillar hypertrophy or both in children. Noninvasive diagnosis and follow-up. Chest. 1988;93(1):119-22. PMID: 3335141.

393. Switzer AJ, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. Lancet Neurol. 2006;5(6):501-12. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70469-0.

394. Kral MC, Brown RT, Nietert PJ, Abboud MR, Jackson SM, Hynd GW. Transcranial Doppler ultrasonography and neurocognitive functioning in children with sickle cell disease. Pediatrics. 2003;112(2):324-31. PMID: 12897282.

395. Hill CM, Hogan AM, Onugha N, Harrison D, Cooper S, McGrigor VJ, et al. Increased cerebral blood flow velocity in children with mild sleep-disordered breathing: a possible association with abnormal neuropsychological function. Pediatrics. 2006;118(4):e1100-8. doi: 10.1542/peds.2006-0092.

396. Kirkham FJ, Hewes DK, Prengler M, Wade A, Lane R, Evans JP. Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. Lancet 2001;357(9269):1656-9. PMID: 11425370.

397. Moreira GA. Respiratory repercussions of sickle cell anemia. J Bras Pneumol. 2007;33(3):18-20. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000300002.

398. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. Circulation. 2003;107(13):1822-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000061758.05044.64.

399. Naughton MT, Kee K. Sleep apnoea in heart failure: To treat or not to treat? Respirology. 2017;22(2):217-229. doi: 10.1111/resp.12964.

400. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. Circulation. 1999;99(11):1435-40. PMID: 10086966.

401. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, Roselle GA. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. N Engl J Med. 1996;335(8):562-7. doi: 10.1056/NEJM199608223350805.

402. Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(2):234-7. doi: 10.1164/rccm.200507-1035OC.

403. Fontana M, Emdin M, Giannoni A, Iudice G, Baruah R, Passino C. Effect of acetazolamide on chemosensitivity, Cheyne-Stokes respiration, and response to effort in patients with heart failure. Am J Cardiol. 2011;107(11):1675-80. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.060.

404. Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, Augostini R, Goldberg L, Holcomb R, et al; remedé System Pivotal Trial Study Group. Transvenousneurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial. Lancet. 2016;388(10048):974-82. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30961-8.

405. Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA, Norra C, Markus KU, Breuer C, et al. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2004;44(1):68-71. doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.040.

406. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, et al; CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. N Engl J Med. 2005;353(19):2025-33. doi: 10.1056/NEJMoa051001

407. Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, et al; CANPAP Investigators. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). Circulation. 2007;115(25):3173-80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683482.

408. Teschler H, Döhring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(4):614-9. doi: 10.1164/ajrccm.164.4.9908114.

409. Javaheri S, Brown LK, Randerath WJ. Positive airway pressure therapy with adaptive servoventilation: part 1: operational algorithms. Chest. 2014;146(2):514-23. doi: 10.1378/chest.13-1776.

410. Arzt M, Wensel R, Montalvan S, Schichtl T, Schroll S, Budweiser S, et al. Effects of dynamic bilevel positive airway pressure support on central sleep apnea in men with heart failure. Chest. 2008;134(1):61-6. doi: 10.1378/chest.07-1620.

411. D'Elia E, Vanoli E, La Rovere MT, Fanfulla F, Maggioni A, Casali V, et al. Adaptive servo ventilation reduces central sleep apnea in chronic heart failure patients: beneficial effects on autonomic modulation of heart rate. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2013;14(4):296-300. doi: 10.2459/JCM.0b013e32835364b2.

412. Oldenburg O, Schmidt A, Lamp B, Bitter T, Muntean BG, Langer C, et al. Adaptive servoventilation improves cardiac function in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. Eur J Heart Fail. 2008;10(6):581-6. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.04.007.

413. Hastings PC, Vazir A, Meadows GE, Dayer M, Poole-Wilson PA, McIntyre HF, et al. Adaptive servo-ventilation in heart failure patients with sleep apnea: a real world study. Int J Cardiol. 2010;139(1):17-24. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.08.022.

414. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. N Engl J Med. 2015;373(12):1095-105. doi: 10.1056/NEJMoa1506459.

415. Javaheri S, Brown LK, Randerath W, Khayat R. SERVE-HF: more questions than answers. Chest. 2016;149(4):900-4. doi: 10.1016/j.chest.2015.12.021.

416. Bradley TD, Floras JS; ADVENT-HF Investigators. The SERVE-HF Trial. Can Respir J. 2015;22(6):313. PMID: 26474274.

417. O'Connor CM, Whellan DJ, Fiuzat M, Punjabi NM, Tasissa G, Anstrom KJ, et al. Cardiovascular outcomes with minute ventilation-targeted adaptive servo-ventilation therapy in heart failure: the CAT-HF Trial. J Am Coll Cardiol. 2017;69(12):1577-87. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.041.

418. Lyons OD, Floras JS, Logan AG, Beanlands R, Cantolla JD, Fitzpatrick M, et al; ADVENT-HF Investigators. Design of the effect of adaptive servo-ventilation on survival and cardiovascular hospital admissions in patients with heart failure and sleep apnoea: the ADVENT-HF trial. Eur J Heart Fail. 2017;19(4):579-587. doi: 10.1002/ejhf.790.

419. National Sleep Foundation [Internet]. [Accessed in 2016 Dec 10]. Available from: https://sleepfoundation.org/

420. Taskar V, Hirshkowitz M. Health effects of sleep deprivation. Clin Pulm Med. 2003;10(1):47-52.

421. Gangwisch JE. A review of evidence for the link between sleep duration and hypertension. Am J Hypertens. 2014;27(10):1235-42. doi: 10.1093/ajh/hpu071.

422. Theorell-Haglöw J, Berglund L, Berne C, Lindberg E. Both habitual short sleepers and long sleepers are at greater risk of obesity: a population-based 10-year follow-up in women. Sleep Med. 2014;15(10):1204-11. doi: 10.1016/j.sleep.2014.02.014.

423. Spiegel K, Leproult R, Cauter EV. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. Lancet. 1999;354(9188):1435-9. doi: 10.1016/S0140-6736(99)01376-8.

424. Shan Z, Ma H, Xie M, Yan P, Guo Y, Bao W, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care. 2015;38(3):529-37. doi: 10.2337/dc14-2073.

425. King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Liu K, Lauderdale DS. Short sleep duration and incident coronary artery calcification. JAMA. 2008;300(24):2859-66. doi: 10.1001/jama.2008.867

426. Ayas NT, White DP, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Malhotra A, et al. Aprospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. Arch Intern Med. 2003;163(2):205-9. PMID: 12546611.

427. Ikehara S, Iso H, Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, Wada Y, et al. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. Sleep. 2009;32(3):295-301. PMID: 19294949.

428. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Eur Heart J. 2011;32(12):1484-92. doi: 10.1093/eurheartj/ehr007.

429. Méier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, et al. Effect of sleep loss on C-reative protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol. 2004;43(4):678-83. doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.050.

430. Miller MA, Cappuccio FP. Biomarkers of cardiovascular risk in sleep-deprived people. J Hum Hypertens. 2013;27(10):583-8. doi: 10.1038/jhh.2013.27.

431. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington (VA); 2013.

432. Ohayon MM, Reynolds CF 3rd. Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the International Classification of Sleep Disorders (ICSD). Sleep Med. 2009;10(9):952-60. doi: 10.1016/j.sleep.2009.07.008. Erratum in: Sleep Med. 2010;11(2):227.

433. Fernandez-Mendoza J, Calhoun SL, Bixler EO, Karataraki M, Liao D, Vela-Bueno A, et al. Sleep misperception and chronic insomnia in the general population: role of objective sleep duration and psychological profiles. Psychosom Med. 2011;73(1):88-97. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181fe365a.

434. Fernandez-Mendoza J, Baker JH, Vgontzas AN, Gaines J, Liao D, Bixler EO. Insomnia symptoms with objective short sleep duration are associated with systemic inflammation in adolescents. Brain Behav Immun. 2017 Mar;61:110-6. doi: 10.1016/j.bbi.2016.12.026.

435. Lin CL, Tsai YH, Yeh MC. The relationship between insomnia with short sleep duration is associated with hypercholesterolemia: a cross-sectional study. J Adv Nurs. 2016;72(2):339-47. doi: 10.1111/jan.12844.

436. Cespedes EM, Dudley KA, Sotres-Alvarez D, Zee PC, Daviglus ML, Shah NA, et al. Joint associations of insomnia and sleep duration with prevalent diabetes: the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). J Diabetes. 2016;8(3):387-97. doi: 10.1111/1753-0407.12308.

437. Bathgate CJ, Edinger JD, Wyatt JK, Krystal AD. Objective but not subjective short sleep duration associated with increased risk for hypertension in individuals with insomnia. Sleep. 2016;39(5):1037-45. doi: 10.5665/sleep.5748.

438. Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, Shaffer ML, Vela-Bueno A, Basta M, et al. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: the Penn State Cohort. Hypertension. 2012;60(4):929-35. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193268

439. Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Liao D, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. Sleep Med Rev. 2013;17(4):241-54. doi: 10.1016/j.smrv.2012.09.005.

440. Chien KL, Chen PC, Hsu HC, Su TC, Sung FC, Chen MF, et al. Habitual sleep duration and insomnia and the risk of cardiovascular events and all-cause death: report from a community-based cohort. Sleep. 2010;33(2):177-84. PMID: 20175401.

441. Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Basta M, et al. Insomnia with short sleep duration and mortality: the Penn State cohort. Sleep. 2010;33(9):1159-64. PMID: 20857861.

442. Bathgate CJ, Edinger JD, Krystal AD. Insomnia patients with objective short sleep duration have a blunted response to cognitive behavioral therapy for insomnia. Sleep. 2017 Jan 1;40(1). doi: 10.1093/sleep/zsw012.

443. Javaheri S, Redline S. Insomnia and risk of cardiovascular disease. Chest. 2017;152(2):435-44. doi: 10.1016/j.chest.2017.01.026.

444. Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2014;21(1):57-64. doi: 10.1177/2047487312460020.

445. Li M, Zhang XW, Hou WS, Tang ZY. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. Int J Cardiol. 2014;176(3):1044-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.284.

446. Parthasarathy S, Vasquez MM, Halonen M, Bootzin R, Quan SF, Martinez FD, et al. Persistent insomnia is associated with mortality risk. Am J Med. 2015;128(3):268-75. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.10.015.

447. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, IL; 2005.

448. Dauvilliers Y, Billiard M, Montplaisir J. Clinical aspects and pathophysiology of narcolepsy. Clin Neurophysiol. 2003;114(11):2000-17. PMID: 14580598.

449. Plazzi G, Ferri R, Antelmi E, Bayard S, Franceschini C, Cosentino FI, et al. Restless legs syndrome is frequent in narcolepsy with cataplexy patients. Sleep. 2010;33(5):689-94. PMID: 20469811.

450. Longstreth WT Jr, Koepsell TD, Ton TG, Hendrickson AF, van Belle G. The epidemiology of narcolepsy. Sleep. 2007;30(1):13-26. PMID: 17310860.

451. Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, Pankratz VS. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. Sleep. 2002;25(2):197-202. PMID: 11902429.

452. Sachs C, Kaijser L. Autonomic regulation of cardiopulmonary functions in sleep apnea syndrome and narcolepsy. Sleep. 1982;5(3):227-38. PMID: 6813932.

453. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. Lancet. 2007;369(9560):499-511. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60237-2.

454. Nishino S. Clinical and neurobiological aspects of narcolepsy. Sleep Med. 2007;8(4):373-99. doi: 10.1016/j.sleep.2007.03.008.

455. Silvani A, Grimaldi D, Barletta G, Bastianini S, Vandi S, Pierangeli G, et al. Cardiovascular variability as a function of sleep–wake behaviour in narcolepsy with cataplexy. J Sleep Res. 2013;22(2):178-84. doi: 10.1111/jsr.12007.

456. Grimaldi D, Calandra-Buonaura G, Provini F, Agati P, Pierangeli G, Franceschini C, et al. Abnormal sleep-cardiovascular system interaction in narcolepsy with cataplexy: effects of hypocretin deficiency in humans. Sleep. 2012;35(4):519-28. doi: 10.5665/sleep.1738.

457. Dauvilliers Y, Jaussent I, Krams B, Scholz S, Lado S, Levy P, et al. Non-dipping blood pressure profile in narcolepsy with cataplexy. PLoS One. 2012;7(6):e38977. doi: 10.1371/journal.pone.0038977.

458. Auger RR, Goodman SH, Silber MH, Krahn LE, Pankratz VS, Slocumb NL. Risks of high-dose stimulants in the treatment of disorders of excessive somnolence: a case-control study. Sleep. 2005;28(6):667-72. PMID: 16477952.

459. Wallin M, Mahowald M. Blood pressure effects of long term stimulant use in disorders of hypersomnolence. J Sleep Res. 1998;7(3):209-15. PMID: 9785276.

460. Allen RP, Picchietti D, Henning WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J; Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Med. 2003;4(2):101-19. PMID: 14592341.

461. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless Legs Syndrome Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria history, rationale, description, and significance. Sleep Medicine. 2014;15:800-73. doi: http//dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.03.025.

462. Szentkirályi A, Winter AC, Schürks M, Völzke H, Hoffmann W, E Buring J, et al. Restless legs syndrome and all-cause mortality in four prospective cohort studies. BMJ Open. 2012;2(6). pii: e001652. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001652.

463. Berger K, Kurth T. RLS epidemiology–frequencies, risk factors and methods in population studies. Mov Disord. 2007;22 Suppl 18:S420-3. doi: 10.1002/mds.21589.

464. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and Morbidity in Augsburg Elderly. Neurology. 2000;54(5):1064-8. PMID: 10720275.

465. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. Arch Intern Med. 2004;164(2):196-202. doi: 10.1001/archinte.164.2.196.

466. Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, Edling C. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. Mov Disord. 2001;16(6):1159-63. PMID: 11748753.

467. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. J Psychosom Res. 2002;53(1):547-54. PMID: 12127170.

468. Winkelman JW, Finn L, Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. Sleep Med 2006;7(7):545-52. doi: 10.1016/j.sleep.2006.01.004.

469. Batool-Anwar S, Malhotra A, Forman J, Winkelman J, Li Y, Gao X. Restless legs syndrome and hypertension in middle-aged women. Hypertension. 2011;58(5):791-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174037.

470. Winter AC, Schürks M, Glynn RJ, Buring JE, Gaziano JE, Berger K, et al. Vascular risk factors, cardiovascular disease, and restless legs syndrome in women. Am J Med. 2013;126(3):220-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.06.040.

471. Winter AC, Berger K, Glynn RJ, Buring JE, Gaziano JM, Schürks M, et al. Vascular risk factors, cardiovascular disease, and restless legs syndrome in men. Am J Med. 2013;126(3):228-35. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.06.039.

472. Winter AC, Schürks M, Glynn RJ, Buring JE, Gaziano JM, Berger K, et al. Restless legs syndrome and risk of incident cardiovascular disease in women and men: prospective cohort study. BMJ Open. 2012;2(2):e000866. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000866.

473. Li Y, Walters AS, Chiuve SE, Rimm EB, Winkelman JW, Gao X. Prospective study of restless legs syndrome and coronary heart disease among women. Circulation. 2012;126(14):1689-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.112698.

474. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Restless legs symptoms with sleepiness in relation to mortality: 20-year follow-up study of a middle-aged Swedish population. Psychiatry Clin Neurosci. 2008;62(4):472-5. doi: 10.1111/j.1440-1819.2008.01825.x.

475. Grunstein RR. Sleep-related breathing disorders. 5. nasal continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea. Thorax. 1995;50:1106-13. PMID: 7491563.

476. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, et al. Objective measurement of pattern of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis. 1993;147(4):887-95. doi: 10.1164/ajrccm/147.4.887.

477. Veasey SC, Guilleminault C, Strohl KP, Sanders MH, Ballard RD, Magalang UJ. Medical therapy for obstructive sleep apnea: a review by the Medical Therapy for Obstructive Sleep Apnea Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Sleep. 2006;29(8):1036-44. PMID: 16944672.

478. Barnes M, Goldsworthy UR, Cary BA, Hill CJ. A diet and exercise program to improve clinical outcomes in patients with obstructive sleep apnea--a feasibility study. J Clin Sleep Med. 2009;5(5):409-15. PMID: 19961023.

479. Norman JF, Von Essen SG, Fuchs RH, McElligott M. Exercise training effect on obstructive sleep apnoea syndrome. Sleep Res Online. 2000;3(3):121-9. PMID: 11382910.

480. Tuomilehto HP, Seppä JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JO, et al; Kuopio Sleep Apnea Group. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(4):320-7. doi: 10.1164/rccm.200805-669OC.

481. Ueno LM, Drager LF, Rodrigues AC, Rondon MU, Braga AM, Mathias W Jr, et al. Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. Sleep. 2009;32(5):637-47. PMID: 19480231.

482. Sengul YS, Ozalevli S, Oztura I, Itil O, Baklan B. The effect of exercise on obstructive sleep apnea: a randomized and controlled trial. Sleep Breath. 2009;15(1):49-56. doi: 10.1007/s11325-009-0311-1.

483. Yamamoto U, Mohri M, Shimada K, Origuchi H, Miyata K, Ito K, et al. Six-month aerobic exercise training ameliorates central sleep apnea in patients with chronic heart failure. J Card Fail. 2007;13(10):825-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.08.001.

484. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2014;370(24):2265-75. doi: 10.1056/NEJMoa1306187.

485. Trakada G, Steiropoulos P, Zarogoulidis P, Nena E, Papanas N, Maltezos E, t al. A fatty meal aggravates apnea and increases sleep in patients with obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2014;18(1):53-8. doi: 10.1007/s11325-013-0847-y.

486. Cunali PA, Almeida FR, Santos CD, Valdrichi NY, Nascimento LS, Dal-Fabbro C, et al. Mandibular exercises improve mandibular advancement devide therapy for obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2011;15(4):717-27. doi: 10.1007/s11325-010-0428-2.

487. Guimarães KC, Drager LF, Genta PR, Marcondes BF, Lorenzi-Filho G. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(10):962-6. doi: 10.1164/rccm.200806-981OC.

488. Ieto V, Kayamori F, Montes MI, Hirata RP, Gregório MG, Alencar AM, et al. Effects of oropharyngeal exercises on snoring: a randomized trial. Chest. 2015;148(3):683-91. doi: 10.1378/chest.14-2953

489. Diaferia G, Badke L, Santos-Silva R, Bommarito S, Tufik S, Bittencourt L. Effect of speech therapy as adjunct treatment to continuous positive airway pressure on the quality of life of patients with obstructive sleep apnea. Sleep Med. 2013;14(7):628-35. doi: 10.1016/j.sleep.2013.03.016.

490. Diaféria G, Santos-Silva R, Truksinas E, Haddad FL, Santos R, Bommarito S, et al. Myofunctional therapy improves adherence to continuous positive airway pressure treatment. Sleep Breath. 2017;21(2):387-395. doi: 10.1007/s11325-016-1429-6.

491. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. Proc Am Thorac Soc. 2008;5(2):173-8. doi: 10.1513/pats.200708-119MG.

Posicionamento

492. Hoy CJ, Vennelle M, Kingshott RN, Engleman HM, Douglas NJ. Can intensive support improve continuous positive airway pressure use in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome? Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(4 Pt 1):1096-100. doi: 10.1164/ajrccm.159.4.9808008.

493. Richards D, Bartlett DJ, Wong K, Malouff J, Grunstein RR. Increased adherence to CPAP with a group cognitive behavioral treatment intervention: a randomized trial. Sleep. 2007;30(5):635-40. PMID: 17552379.

494. Almeida FR, Henrich N, Marra C, Lynd LD, Lowe AA, Tsuda H, et al. Patient preferences and experiences of CPAP and oral appliances for the treatment of obstructive sleep apnea: a qualitative analysis. Sleep Breath. 2013 May;17(2):659-66. doi: 10.1007/s11325-012-0739-6.

495. Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, et al; American Academy of Sleep. Practice parameters for the treatment of snoring and Obstructive Sleep Apnea with oral appliances: an update for 2005. Sleep. 2006;29(2):240-3. PMID: 16494092.

496. Almeida FR, Mulgrew A, Ayas N, Tsuda H, Lowe AA, Fox N, et al. Mandibular advancement splint as short-term alternative treatment in patients with obstructive sleep apnea already effectively treated with continuous positive airway pressure. J Clin Sleep Med. 2013;9(4):319-24. doi: 10.5664/jcsm.2576.

497. Fleetham J, Almeida FR. Oral appliances and appliances and surgical techniques for obstructive sleep apnea syndrome therapy. [Accessed in 2017 May 05]. Available from: http://neupsykey.com/oral-appliances-and-surgical-techniques-fr-obstructive-sleep-apnea-syndrome-therapy.

498. Gauthier L, Almeida F, Arcache JP, Ashton-McGregor C, Coté D, Driver HS, et al. Position paper by Canadian dental sleep medicine professionals on the role of different health care professionals in managing OSA and snoring with oral appliances. Can Respir J. 2012;19(5):307-9. PMID: 23061075.

499. Almeida FR, Lowe AA. Principles of oral appliance therapy for the management of snoring and sleep disordered breathing. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2009;21(4):413-20. doi: 10.1016/j.coms.2009.07.002.

500. Mehta A, Qian J, Petocz P, Darendeliler MA, Cistulli PA. A randomized, controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2001;163(6):1457-61. doi: 10.1164/ajrccm.163.6.2004213.

501. Cunnington D, Junge M. Chronic insomnia: diagnosis and non-pharmacological management. BMJ. 2016;355:i5819. doi: 10.1136/bmj.i5819.

502. van Straten A, van der Zweerde T, Kleiboer A, Cuijpers P, Morin CM, Lancee J. Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: A meta-analysis. Sleep Med Rev. 2017 Feb 9. pii: S1087-0792(17)30034-5. doi: 10.1016/j.smrv.2017.02.001. [Epub ahead of print].

503. Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, Rajaratnam SM, Cunnington D. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2015;163(3):191-204. doi: 10.7326/M14-2841.

504. Zachariae R, Lyby MS, Ritterband LM, O'Toole MS. Efficacy of internet-delivered cognitive-behavioral therapy for insomnia - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sleep Med Rev. 2016 Dec;30:1-10. doi: 10.1016/j.smrv.2015.10.004.

505. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S; INCOSACT Initiative (International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists). Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. Circulation. 2017;136(19):1840-1850. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029400.

Calendário

73º Congresso Brasileiro de Cardiologia

De 14 a 16 de Setembro de 2018

CICB - Centro Internacional de Convenções do Brasil (DF)

http://cardio2018.com.br

XV Congresso Brasileiro de Cardiogeriatria - DECAGE 2018

12 a 13 de outubro de 2018

Florianópolis (SC)

http://departamentos.cardiol.br/decage2014/

XV Congresso do Departamento de Hipertensão Arterial da SBC

01 a 02 de novembro de 2018
Salvador (BA)
http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/

XXV Congresso Brasileiro de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular Pediátrica

1 a 3 de novembro de 2018
Maceió (AL)
https://pebmed.com.br/event/xxv-congresso-brasileiro-de-cardiologia-e-cirurgia-cardiovascular-pediatrica/

Veja na Próxima Edição

Vol. 111, Nº 3, Setembro 2018

Dislipidemia

Dislipidemia Secundária em Crianças Obesas – Há Evidências para Tratamento Farmacológico?

Graciane Radaelli, Grasiele Sausen, Claudia Ciceri Cesa, Vera Lucia Portal, Lucia Campos Pellanda

Doença de Chagas

Apneia Obstrutiva do Sono é Comum e está Associada à Remodelação Cardíaca em Pacientes com Doença de Chagas

Carolina de Araújo Medeiros, Isaac Vieira Secundo, Carlos Antônio da Mota Silveira, José Maria del Castilho, Afonso Luiz Tavares de Albuquerque, Sílvia Marinho Martins, Wilson de Oliveira Júnior, Geraldo Lorenzi-Filho, Luciano F. Drager, Rodrigo Pinto Pedrosa

Ecocardiografia – Adultos

Melhora da Função Ventricular Direita após Programa de Reabilitação Pulmonar em Pacientes com DPOC Avaliada por Ecocardiografia *Speckle Tracking*

Batur Gonenc Kanar, Ipek Ozmen, Elif Ozari Yildirim, Murat Ozturk, Murat Sunbul

Farmacologia

Avaliação da Intensidade de Sangramento de Procedimentos Odontológicos em Pacientes Anticoagulados com Varfarina ou Dabigatrana

Marcus Vinicius Santos Andrade, Luciana Azevedo Prata Andrade, Alan Freitas Bispo, Luana Alencar de Freitas, Milena Quadros Sampaio Andrade, Gilson Soares Feitosa, Gilson Soares Feitosa Filho