

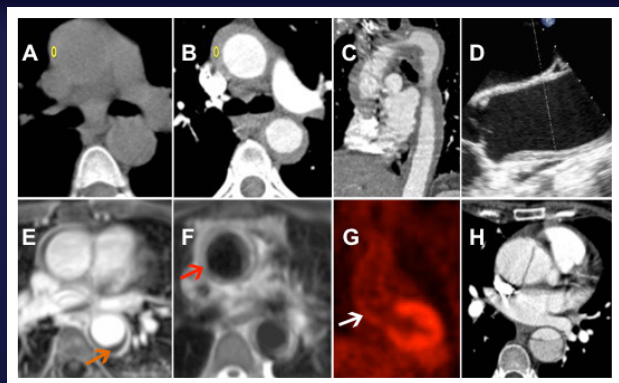


Figura 1 – A) Tomografia computadorizada sem contraste mostrando baixa atenuação do espessamento mural concêntrico da aorta torácica e abdominal (43 HU). B e C) Angiotomografia computadorizada revelando aumento da atenuação do espessamento mural da aorta torácica e abdominal (73 HU). D) Ecocardiograma transesofágico apresentando espessamento da aorta torácica após os seios de Valsalva. E e F) Ressonância magnética cardiovascular demonstrando que o espessamento mural foi hipointenso nas imagens ponderadas em T1 (E, seta laranja) e hiperintenso nas imagens ponderadas em T2 (F, seta vermelha), compatível com aortite. G) Tomografia por Emissão de pósitrons após quinze dias de terapia com esteroides, mostrando discreta captação do traçador na aorta torácica (seta branca). H) Angiotomografia computadorizada revelando dissecação aórtica tipo A seis semanas após o diagnóstico inicial de arterite de Takayasu. Pág. 638

Editorial

Função Endotelial e Exercício Físico

Artigo Original

Estratégia Guiada por Reserva de Fluxo Fracionada na Síndrome Coronária Aguda: Revisão Sistemática Metanálise

Minirevisão

Indicar ou não indicar? Os desafios da Fisiologia nas Síndromes Coronarianas Agudas

Artigo Original

Sobrevida em até 15 Anos de Homens e Mulheres após Intervenção Coronariana Percutânea Paga pelo Sistema Único de Saúde no Estado do Rio de Janeiro, 1999-2010

Artigo Original

Efeitos da Rosuvastatina sobre Apolipoproteína J em Artérias de Ratos Lesionadas com Balão

Minirevisão

A Rosuvastatina Diminui a Formação de Neoíntima por Aumento de Apo J, Reduzindo a Reestenose após Lesão com Balão em Ratos

Artigo Original

Análise de Teste Genético e de Desfecho da Gestação de 362 Fetos com Cardiopatia Congênita Identificados por Ultrassom Pré-Natal

Artigo Original

Preditores de Recrutamento Familiar em um Programa de Rastreamento Genético em Cascata para Hipercolesterolemia Familiar

Minirevisão

Preditores de Recrutamento Familiar em um Programa de Rastreamento Genético em Cascata para Hipercolesterolemia Familiar

Artigo Original

Preditores de Apresentação Tardia em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST

Minirevisão

A Importância da Fase Pré-hospitalar no Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST

Artigo Original

Fatores Associados com o Manejo Inadequado de Antiagregantes Plaquetários em Perioperatório de Cirurgias não Cardíacas

Minirevisão

De Periódicos à Cabeceira: Devemos Melhorar a Adesão às Diretrizes Práticas

Artigo Original

Relação entre Dissincronismo Elétrico e Mecânico em Pacientes Submetidos a TRC com Implante do Eletrodo de VE Orientado pela Cintilografia GATED SPECT

Minirevisão

Análise do Dissincronismo Cardíaco – Uma Questão não Resolvida! Como Melhorar a Seleção e a Resposta à Terapia de Ressincronização Cardíaca?

Artigo de Revisão

Avaliação do Risco-Benefício da Revascularização Carotídea

Ponto de Vista

Internacionalizar é Preciso, mas é o Bastante?

Correlação Anatomoclínica

Caso 5 /2018 - Insuficiência Respiratória Aguda e Choque Cardiogênico em Mulher no Primeiro Trimestre de Gravidez e Portadora de Prótese Mitral Mecânica

Relato de Caso

Quantificação da Reserva de Fluxo Coronariano Obtida em Gama Câmara CZT na Avaliação de Doença Coronariana Multiarterial

Imagem

Arterite de Takayasu: Diagnóstico e Evolução para Complicação Grave

Carta ao Editor

Índice de Massa Corporal Pode Influenciar a Variabilidade da Frequência Cardíaca

Errata

Agora você já pode acessar todas as **Publicações da SBC** em um só aplicativo

**BAIXE
GRÁTIS**

Arquivos Brasileiros de
Cardiologia

International Journal of
Cardiovascular Sciences

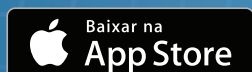
Jornal SBC

Diretrizes da SBC

Pocket Book

ABC Imagem
Cardiovascular

Outras Publicações





Um programa de descontos na aquisição de produtos ou serviços em diferentes segmentos.

Conheça os nossos parceiros e comece a usufruir de mais um benefício para os associados.

Cartão
SBC Clube:
sua nova
identidade!



Associado SBC

Nome do associado SBC: Seu Nome
Filiação: 212351354
Email: seuemail@cardiol.br

Email: seuemail@cardiol.br

Filiação: 212351354
Nome do associado SBC: Seu Nome

Acesse já!
cardiol.br/sbc-clube





- ✓ Inscreva-se já na edição 2018 do curso oficial preparatório para o **TEC!**
- ✓ 58 aulas elaboradas por **importantes nomes da cardiologia nacional**
- ✓ Vale pontos para a prova do **TEC**

Módulo 1

Hipertensão Arterial e Arritmias

Módulo 2

Aterosclerose e Doenças Coronarianas

Módulo 3

Insuficiência Cardíaca, Endomiopericardiopatias e Valvopatias

Módulo 4

Fisiologia, Semiologia, Epidemiologia e Prevenção e Exames Complementares

Módulo 5

Outros temas importantes



Veja a programação completa no site:
www.sbccursosonline.com.br/captec

Mais informações:
tel: (21) 3478-2700

www.facebook.com/sbc.cardiol





ABC Cardiol

Journal of Brazilian Society of Cardiology

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Sumário - Contents

Editorial

Função Endotelial e Exercício Físico

Endothelial Function and Physical Exercise

Luana Urban Pagan, Mariana Janini Gomes, Marina Politi Okoshi

.....página 540

Artigo Original - Original Article

Estratégia Guiada por Reserva de Fluxo Fracionada na Síndrome Coronária Aguda: Revisão Sistemática Metanálise

Fractional Flow Reserve-Guided Strategy in Acute Coronary Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis

José Luís Martins, Vera Afreixo, José Santos, Lino Gonçalves

.....página 542

Minieditorial - Short Editorial

Indicar ou não indicar? Os desafios da Fisiologia nas Síndromes Coronarianas Agudas

To Defer or Not Defer? The Challenges of Physiology in Acute Coronary Syndromes

Carlos M. Campos e Pedro A. Lemos

.....página 551

Artigo Original - Original Article

Sobrevida em até 15 Anos de Homens e Mulheres após Intervenção Coronariana Percutânea Paga pelo Sistema Único de Saúde no Estado do Rio de Janeiro, 1999-2010

Up to 15-Year Survival of Men and Women after Percutaneous Coronary Intervention Paid by the Brazilian Public Healthcare System in the State of Rio de Janeiro, 1999-2010

Christina Grüne de Souza e Silva, Carlos Henrique Klein, Paulo Henrique Godoy, Lucia Helena Alvares Salis, Nelson Albuquerque de Souza e Silva

.....página 553

Artigo Original - Original Article

Efeitos da Rosuvastatina sobre Apolipoproteína J em Artérias de Ratos Lesionadas com Balão

Effects of Rosuvastatin on Apolipoprotein J in Balloon-Injured Carotid Artery in Rats

Ning Yang, Bo Dong, Jinyu Yang, Yang Li, Lu Kou, Yue Liu, Qin Qin

.....página 562

Minieditorial - Short Editorial

A Rosuvastatina Diminui a Formação de Neoíntima por Aumento de Apo J, Reduzindo a Reestenose após Lesão com Balão em Ratos

Rosuvastatin Decreases the Formation of Neointima by Increasing Apo J, Reducing Restenosis after Balloon Injury in Rats

Paulo Magno Martins Dourado

.....página 569

Artigo Original - Original Article

Análise de Teste Genético e de Desfecho da Gestação de 362 Fetos com Cardiopatia Congênita Identificados por Ultrassom Pré-Natal

Genetic Testing and Pregnancy Outcome Analysis of 362 Fetuses with Congenital Heart Disease Identified by Prenatal Ultrasound

Shiyu Luo, Dahua Meng, Qifei Li, Xuehua Hu, Yuhua Chen, Chun He, Bobo Xie, Shangyang She, Yingfeng Li, Chunyun Fu

.....página 571

Artigo Original - Original Article

Preditores de Recrutamento Familiar em um Programa de Rastreamento Genético em Cascata para Hipercolesterolemia Familiar

Predictors of Family Enrollment in a Genetic Cascade Screening Program for Familial Hypercholesterolemia

Pâmela Rodrigues de Souza Silva, Cinthia Elim Jannes, Theo G. M. Oliveira, Luz Marina Gómez Gómez, José E. Krieger, Raul D. Santos, Alexandre Costa Pereira

.....página 578

Minieditorial - Short Editorial

Preditores de Recrutamento Familiar em um Programa de Rastreamento Genético em Cascata para Hipercolesterolemia Familiar

Predictors of Family Recruitment in a Program of Genetic Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia

Maria Cristina de Oliveira Izar e Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

.....página 585

Artigo Original - Original Article

Preditores de Apresentação Tardia em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST

Independent Predictors of Late Presentation in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Juliane Araujo Rodrigues, Karina Melleu, Márcia Moura Schmidt, Carlos Antonio Mascia Gottschall, Maria Antonieta Pereira de Moraes, Alexandre Schaan de Quadros

.....página 587

Minieditorial - Short Editorial

A Importância da Fase Pré-hospitalar no Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST

The Importance of the Prehospital Phase in ST Elevation Myocardial Infarction

Gláucia Maria Moraes de Oliveira e Paolo Blanco Villela

.....página 594

Artigo Original - Original Article

Fatores Associados com o Manejo Inadequado de Antiagregantes Plaquetários em Perioperatório de Cirurgias não Cardíacas

Factors Associated with Inadequate Management of Antiplatelet Agents in Perioperative Period of Non-Cardiac Surgeries

Juliana Maria Dantas Mendonça Borges, Pamella de Assis Almeida, Mariana Martins Gonzaga do Nascimento, José Augusto Soares Barreto Filho, Mario Borges Rosa, Antonio Carlos Sobral Sousa

.....página 596

Minieditorial - Short Editorial

De Periódicos à Cabeceira: Devemos Melhorar a Adesão às Diretrizes Práticas

From Journals to Bedside: We Must Improve the Compliance with Practice Guidelines

Barbara Kumagai e Bruno Caramelli

.....página 605

Artigo Original - Original Article

Relação entre Dissincronismo Elétrico e Mecânico em Pacientes Submetidos a TRC com Implante do Eletrodo de VE Orientado pela Cintilografia GATED SPECT

Relationship of Electromechanical Dyssynchrony in Patients Submitted to CRT With LV Lead Implantation Guided by Gated Myocardial Perfusion Spect

Erivelton Alessandro do Nascimento, Christiane Cigagna Wiefels Reis, Fernanda Baptista Ribeiro, Christiane Rodrigues Alves, Eduardo Nani Silva, Mario Luiz Ribeiro, Claudio Tinoco Mesquita

.....página 607

Minieditorial - Short Editorial

Análise do Dissincronismo Cardíaco – Uma Questão não Resolvida! Como Melhorar a Seleção e a Resposta à Terapia de Ressincronização Cardíaca?

Analysis of Cardiac Dyssynchrony – An Unsolved Issue! How to improve selection and response to Cardiac Resynchronization Therapy?

Eduardo Arrais Rocha

.....página 616

Artigo de Revisão - Review Article

Avaliação do Risco-Benefício da Revascularização Carotídea

Risk-Benefit Assessment of Carotid Revascularization

Pedro Piccaro de Oliveira, José Luiz da Costa Vieira, Raphael Boesche Guimarães, Eduardo Dytz Almeida, Simone Louise Savaris, Vera Lucia Portal

.....página 618

Ponto de Vista - Viewpoint

Internacionalizar é Preciso, mas é o Bastante?

Internationalization is Necessary, But is it Enough?

Gláucia Maria Moraes de Oliveira, Andrea De Lorenzo, Fernanda Marciano Consolim Colombo, Eduardo Back Sternick, Sergio Emanuel Kaiser, Alexandre Schaan de Quadros, Renato Abdala Karam Kalil, Christianne Brêtas Vieira Scaramello, Francisco Rafael Martins Laurindo, Ludhmila Abrahão Hajjar

.....página 626

Correlação Anatomoclínica - *Anatomopathological Correlation*

Caso 5 /2018 - Insuficiência Respiratória Aguda e Choque Cardiogênico em Mulher no Primeiro Trimestre de Gravidez e Portadora de Prótese Mitral Mecânica

Case 5 / 2018 - Acute Respiratory Failure and Cardiogenic Shock in a Patient in the First Trimester of Pregnancy with Mechanical Mitral Valve Prosthesis Implant

Walkíria Samuel Ávila, Vinícius Araújo de Freitas Chagas Caldas, Daniel Valente Batista, Paulo Sampaio Gutierrez
.....página 628

Relato de Caso - *Case Report*

Quantificação da Reserva de Fluxo Coronariano Obtida em Gama Câmara CZT na Avaliação de Doença Coronariana Multiarterial

Quantification of Coronary Flow Reserve with CZT Gamma Camera in the Evaluation of Multivessel Coronary Disease

Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza, Bernardo Kremer Diniz Gonçalves, Angelo Tedeschi, Ronaldo de Souza Leão Lima
.....página 634

Imagem - *Image*

Arterite de Takayasu: Diagnóstico e Evolução para Complicação Grave

Takayasu Arteritis: From Diagnosis to a Life-Threatening Complication

Filipa Cordeiro, Sofia Silva Carvalho, Fernando Salvador, Alberto Ferreira, J. Ilidio Moreira
.....página 637

Carta ao Editor - *Letter to the Editor*

Índice de Massa Corporal Pode Influenciar a Variabilidade da Frequência Cardíaca

Body Mass Index May Influence Heart Rate Variability

Thalys Sampaio Rodrigues e Levindo José Garcia Quarto
.....página 639

Errata - *Erratum*

.....página 641



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 Clínicas da Universidade de São Paulo
(HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

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

Andrei Carvalho Spósito – 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

José 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), Florianópolis, SC – Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exterior

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

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

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

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

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

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

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

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

John 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 Mendonça da Silva

SBC/PA – Moacyr Magno Palmeira

SBC/PB – Fátima Elizabeth Fonseca de Oliveira Negri

SBC/PE – Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

SBC/PI – Luiza Magna de Sá Cardoso Jung Batista

SBC/PR – João Vicente Vitola

SBC/RN – Sebastião Vieira de Freitas Filho

SBC/SC – 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 Pova

SBC/DIC – Marcelo Luiz Campos Vieira

SBCCV – Rui Manuel de Sousa S. Antunes de Almeida

SOBRAC – Jose Carlos Moura Jorge

SBHCI – Viviana de Mello Guzzo Lemke

DCC/GAPO – Pedro Silvio Farsky

DERC/GECESP – Antonio Carlos Avanza Jr

DERC/GEEN – Rafael Willain Lopes

DERC/GERCPM – Mauricio Milani

DCC/GECEI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECCO – 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 4, Outubro 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

Graphic Design

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

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

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



Filiada à Associação
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia



Função Endotelial e Exercício Físico

Endothelial Function and Physical Exercise

Luana Urbano Pagan, Mariana Janini Gomes, Marina Politi Okoshi

Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP – Brasil

O endotélio é considerado um tecido ativo e dinâmico com propriedades importantes como manutenção da circulação sanguínea, regulação do tônus vascular, permeabilidade microvascular, sinalização e angiogênese vascular e resposta inflamatória.¹ O endotélio permite a conexão entre componentes da circulação e sistemas do organismo. As células endoteliais produzem e, dependendo do estímulo recebido, liberam fatores que levam à contração ou relaxamento das células do tecido muscular liso dos vasos.² O controle do tônus vascular pelo endotélio é modulado pela produção e liberação de mediadores, como o óxido nítrico, prostaciclina, prostaglandinas, tromboxano, angiotensina II, endotelina-1 e espécies reativas de oxigênio. Em condições fisiológicas, esses fatores encontram-se em equilíbrio. O desequilíbrio na produção de substâncias pelo endotélio causa um desencadeamento e progressão de várias condições e doenças como isquemia, trombose, aterosclerose, hipertensão arterial, inflamação e crescimento tumoral.^{1,2} Portanto, disfunção do endotélio vascular constitui um importante fator fisiopatológico em doenças humanas.³

A disfunção endotelial é caracterizada, principalmente, por alterações nas ações do endotélio que envolvem redução de vasodilatação e indução de estado pró-inflamatório ou pró-trombótico.³ Devida à sua importância clínica, a disfunção endotelial é considerada preditora independente de risco cardiovascular. Adicionalmente, pode ser observada também em doenças não cardiovasculares, como doenças reumáticas e autoimunes.²

Entre as substâncias produzidas pelo endotélio, uma que se destaca é o óxido nítrico, potente modulador da função vascular e cardíaca. A produção insuficiente de óxido nítrico, como ocorre no envelhecimento e em várias doenças, pode resultar em aumento de espécies reativas de oxigênio e da pressão arterial e afetar adversamente a capacidade física e a saúde em geral.²

Exercícios físicos vêm sendo preconizados para a promoção da saúde e o tratamento não farmacológico de doenças

cardiovasculares. A prática regular de exercício resulta em inúmeros benefícios à saúde, tais como melhora na composição corporal, capacidade física, resistência à insulina, função endotelial, hipertensão arterial, estado antioxidante, qualidade de vida⁴⁻¹² e um importante efeito no sistema endotelial. Durante sua prática, o aumento do fluxo sanguíneo e da tensão de cisalhamento (melhor conhecida como *shear stress*) melhora a homeostase vascular por meio de redução na produção de espécies reativas de oxigênio e aumento na disponibilidade de óxido nítrico no endotélio.¹³

Como função endotelial e exercício físico têm importante interface com doenças cardiovasculares, consideramos relevante a revisão dessa área em artigos recentemente publicados pelos Arquivos Brasileiros de Cardiologia na Área de Pesquisa Básica e Experimental. Neste Editorial, comentamos três artigos que foram publicados nos últimos dois anos e são relacionados a alterações endoteliais decorrentes do exercício físico, tanto em ratos saudáveis como em ratos espontaneamente hipertensos.

Mota et al.,¹⁴ observaram que uma única sessão de exercício resistido melhora a função endotelial e aumenta a síntese de óxido nítrico tanto no endotélio como na camada muscular lisa de ratos saudáveis. Como parâmetro de reatividade vascular, foi avaliada a vasodilatação dependente do endotélio na artéria mesentérica. O exercício aumentou a vasodilatação induzida por insulina. Como o relaxamento vascular foi abolido pelo inibidor da síntese de óxido nítrico, o éster metílico de L'NG-nitro-arginina (L-NAME), foi reforçada a importância do óxido nítrico na resposta vasodilatadora. De acordo com os autores, o exercício estimula fatores que aumentam a produção de óxido nítrico como distensão vascular, liberação de catecolaminas e hipóxia intermitente. O aumento na produção de óxido nítrico foi dependente do volume de exercício, o que sugere que maior demanda de oxigênio e nutrientes está envolvida nos efeitos benéficos do exercício no endotélio.

Resultados semelhantes foram observados em ratos hipertensos.¹⁵ Sessão única de exercício resistido promoveu ativação do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), aumento do relaxamento aórtico induzido por acetilcolina e redução da reatividade à fenilefrina. A resposta à fenilefrina foi abolida por L-NAME. Os dados reforçam, portanto, que, também na hipertensão arterial, a melhora da função endotelial induzida por única sessão de exercício resistido está associada ao aumento da síntese de óxido nítrico.

Resultados benéficos foram também verificados após longo período de exercício (uma hora/dia em esteira, 5 dias por semana, 8 semanas) em ratos saudáveis.⁷ Martinez et al.,⁷ observaram que o exercício reduziu a resposta contrátil da aorta a noradrenalina e aumentou o relaxamento induzido por acetilcolina. Por outro lado, o protocolo de exercício

Palavras-chave

Endotélio Vascular/fisiopatologia; Óxido Nítrico; Tônus Vascular; Doenças Cardiovasculares; Exercício; Terapia por Exercício; Ratos.

Correspondência: Marina Politi Okoshi •

Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista – UNESP - Rubião Junior, S/N. CEP 18618-687, Botucatu, SP – Brasil

E-mail: mpoliti@fmb.unesp.br

Artigo recebido em 26/09/2018, revisado em 26/09/2018, aceito em 27/09/2018

DOI: 10.5935/abc.20180211

acumulado (quatro períodos de 15 minutos por dia em esteira, 5 vezes por semana, 8 semanas) não resultou em melhora da função endotelial. Consequentemente, acredita-se que os efeitos benéficos na indução de fatores regulatórios que melhoram a função endotelial estão ligados ao tempo de exposição ao exercício.

Esses trabalhos experimentais sugerem que a prática de exercícios físicos tem papel relevante no tratamento da

disfunção endotelial. No entanto, estudos adicionais são necessários para estabelecer o melhor tipo, intensidade e duração do exercício e possibilitar prescrição mais eficiente.

Agradecimentos

Financiamento por CNPq (Proc. n. 308674/2015-4) e FAPESP (Proc. n. 2014/23592-3 e 2014/00747-1).

Referências

1. Kiseleva RY, Glassman PM, Greineder CF, Hood ED, Shuvaev VV, Muzykantov VR. Targeting therapeutics to endothelium: Are we there yet? *Drug Deliv Transl Res*. 2018;8(4):883-902.
2. Persson PB. The multiple functions of the endothelium: More than just wallpaper. *Acta Physiol*. 2015;(4)213:747-9.
3. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*. 2013;9(10):1057-69.
4. Rodrigues AC, Natali AJ, Cunha DNQD, Costa AJLD, Moura AG, Araújo Carneiro-Júnior M, et al. Moderate continuous aerobic exercise training improves cardiomyocyte contractility in $\beta 1$ adrenergic receptor knockout mice. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(3):256-62.
5. Winter SCN, Macedo RM, Francisco JC, Santos PC, Lopes APS, Meira LF, et al. Impact of a high-intensity training on ventricular function in rats after acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(4):373-80.
6. Lemos MP, Mota GRD, Marocolo M, Sordi CC, Chriguer RS, Barbosa Neto O. Exercise training attenuates sympathetic activity and improves morphometry of splenic arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(3):263-9.
7. Martinez JE, Taipeiro EF, Chies AB. Effects of continuous and accumulated exercise on endothelial function in rat aorta. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(4):315-22.
8. Gomes MFP, Borges ME, Rossi VA, Moura EOC, Medeiros A. The effect of physical resistance training on baroreflex sensitivity of hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(6):539-45.
9. Gomes MJ, Martinez PF, Campos DHS, Pagan LU, Bonomo C, Lima AR, et al. Beneficial effects of physical exercise on functional capacity and skeletal muscle oxidative stress in rats with aortic stenosis-induced heart failure. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:8695716.
10. Pagan LU, Damatto RL, Cezar MD, Lima AR, Bonomo C, Campos DH, et al. Long-term low intensity physical exercise attenuates heart failure development in aging spontaneously hypertensive rats. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36(1):61-74.
11. Gomes MJ, Martinez PF, Pagan LU, Damatto RL, Cezar MD, Lima AR, et al. Skeletal muscle aging: Influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget*. 2017;8(12):20428-40.
12. Ghorbanzadeh V, Mohammadi M, Dariushnejad H, Abhari A, Chodari L, Mohaddes G. Cardioprotective effect of crocin combined with voluntary exercise in rat: Role of mir-126 and mir-210 in heart angiogenesis. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):54-62.
13. Durand MJ, Gutterman DD. Exercise and vascular function: How much is too much? *Can J Physiol Pharmacol*. 2014;92(7):551-7.
14. Mota MM, Silva TLTBD, Macedo FN, Mesquita TRR, Quintans LJJ, Santana-Filho VJ, et al. Effects of a single bout of resistance exercise in different volumes on endothelium adaptations in healthy animals. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(5):436-42.
15. Faria TO, Angeli JK, Mello LGM, Pinto GC, Stefanon I, Vassallo DV, et al. A single resistance exercise session improves aortic endothelial function in hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(3):228-36.



Estratégia Guiada por Reserva de Fluxo Fracionada na Síndrome Coronária Aguda: Revisão Sistemática Metanálise

Fractional Flow Reserve-Guided Strategy in Acute Coronary Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis

José Luís Martins,¹ Vera Afreixo,² José Santos,¹ Lino Gonçalves³

Department of Cardiology, Baixo Vouga Hospital Center,¹ Aveiro - Portugal

CIDMA/IBIMED/Department of Mathematics, University of Aveiro,² Aveiro - Portugal

Department of Cardiology, Coimbra University Hospital Center,³ Coimbra - Portugal

Resumo

Fundamento: Existem dados limitados sobre o prognóstico do adiamento do tratamento das lesões em pacientes com síndrome coronária com base na reserva de fluxo fracionada (FFR).

Objetivos: Realizar uma revisão sistemática da evidência atual sobre o prognóstico do adiamento do tratamento de lesões em pacientes com SCA com base na FFR, comparando-o com o prognóstico em pacientes sem SCA.

Métodos: Pesquisamos as bases de dados do Medline, EMBASE, e Cochrane Library por estudos publicados entre janeiro de 2000 e setembro de 2017 que compararam o prognóstico do adiamento da revascularização das lesões com base na FFR em pacientes com SCA em comparação a pacientes sem SCA. Conduzimos uma metanálise do risco relativo de quatro desfechos primários: mortalidade, mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio (IM) e revascularização do vaso-alvo (TVR).

Resultados: Identificamos sete estudos que incluíram um total de 5107 pacientes. A metanálise mostrou que não houve diferença quanto à mortalidade [risco relativo (RR) = 1,44; IC95%, 0,9–2,4], mortalidade cardiovascular (RR = 1,29; IC95% = 0,4–4,3) e TVR (RR = 1,46; IC95% = 0,9–2,3) após adiamento da revascularização com base na FFR entre pacientes com SCA e pacientes sem SCA. Tal adiamento foi associado com risco adicional de IM (RR = 1,83; IC95% = 1,4–2,4) em pacientes com SCA.

Conclusão: O valor prognóstico da FFR na SCA não é tão bom como em pacientes estáveis. Os resultados mostram um risco aumentado de IM, mas não de mortalidade, mortalidade cardiovascular, e TVR em pacientes com SCA. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(4):542-550)

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda/fisiopatologia; Intervenção Coronária Percutânea/métodos; Angiografia Coronária/métodos; Reserva Fracionada de Fluxo Miocárdio/fisiologia; Microvasos; Resistência Vascular; Reprodutibilidade dos Testes.

Abstract

Background: There are limited data on the prognosis of deferral of lesion treatment in patients with acute coronary syndrome (ACS) based on fractional flow reserve (FFR).

Objectives: To provide a systematic review of the current evidence on the prognosis of deferred lesions in ACS patients compared with deferred lesions in non-ACS patients, on the basis of FFR.

Methods: We searched Medline, EMBASE, and the Cochrane Library for studies published between January 2000 and September 2017 that compared prognosis of deferred revascularization of lesions on the basis of FFR in ACS patients compared with non-ACS patients. We conducted a pooled relative risk meta-analysis of four primary outcomes: mortality, cardiovascular (CV) mortality, myocardial infarction (MI) and target-vessel revascularization (TVR).

Results: We identified 7 studies that included a total of 5,107 patients. A pooled meta-analysis showed no significant difference in mortality (relative risk [RR] = 1.44; 95% CI, 0.9–2.4), CV mortality (RR = 1.29; 95% CI = 0.4–4.3) and TVR (RR = 1.46; 95% CI = 0.9–2.3) after deferral of revascularization based on FFR between ACS and non-ACS patients. Such deferral was associated with significant additional risk of MI (RR = 1.83; 95% CI = 1.4–2.4) in ACS patients.

Conclusion: The prognostic value of FFR in ACS setting is not as good as in stable patients. The results demonstrate an increased risk of MI but not of mortality, CV mortality, and TVR in ACS patients. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(4):542-550)

Keywords: Acute Coronary Syndrome/physiopathology; Percutaneous Coronary Intervention/methods; Coronary Angiography/methods; Fractional Flow Reserve Myocardial/physiology; Microvessels; Vascular Resistance; Reproducibility of Results.

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

Correspondência: José Luis Martins •

Av. Artur Ravara, Aveiro

E-mail: zeluismartins@gmail.com

Artigo recebido em 27/03/2018, revisado em 09/05/2018, aceito em 09/05/18

DOI: 10.5935/abc.20180170

Introdução

A reserva de fluxo fracionada (do inglês “fractional flow reserve, FFR”) é um método bem validado e eficaz para determinar a relevância funcional de lesões coronarianas intermediárias; a intervenção coronária percutânea (ICP) guiada pela FFR melhora os desfechos clínicos de pacientes com doença coronária estável.¹⁻³ Apesar dos dados consistentes a favor do uso da FFR na doença coronária estável, seu uso na síndrome coronariana aguda (SCA) não é tão bem investigado, uma vez que uma medida precisa da FFR requer uma hiperemia máxima. Em pacientes com SCA, alterações microvasculares podem prevenir a vasodilatação, afetando a validade da FFR.^{1,4-6} Tais alterações parecem ser dependentes do vaso (culpado ou não culpado) e relacionadas ao tipo de infarto – infarto com supradesnívelamento do segmento IAMCSST vs. infarto sem supradesnívelamento do segmento IAMSSST.⁷ Os valores de FFR no vaso culpado são reconhecidamente mais elevados quando medidos durante episódios agudos que os medidos depois que a microcirculação teve algum tempo para se recuperar. Supõe-se que valores mais altos de FFR sejam causados por níveis reduzidos de hiperemia no vaso culpado devido à embolização do trombo ou placa, disfunção microvascular isquêmica e miocárdio atordoado. Assim, a eficácia do uso da FFR em doença da artéria culpada ainda é incerta.^{8,9}

A doença coronária de múltiplos vasos, observada em aproximadamente 30-50% dos pacientes com IAMCSST e 30-59% dos pacientes com IAMSSST, está associada a um prognóstico ruim.¹⁰⁻¹² A revascularização de vasos considerados importantes do ponto de vista hemodinâmico, identificados no laboratório de hemodinâmica logo após o evento agudo, parece atrativo – essa abordagem fornece um plano terapêutico definitivo, bem estabelecido ao paciente. No entanto, vários estudos sugerem que uma estratégia de revascularização guiada por FFR reduz a taxa de revascularização coronária sem comprometer a segurança em curto prazo.¹³⁻¹⁵ Contudo, os resultados dessa abordagem são inconsistentes em muitos estudos com pacientes sem SCA.^{13,14}

Portanto, os objetivos deste estudo é realizar uma revisão sistemática das evidências atuais sobre o adiamento da ICP com base na FFR em pacientes com SCA e as comparar com evidências dessa decisão em pacientes sem SCA.

Métodos

Fontes e busca dos dados

Fizemos uma busca sistemática nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library de artigos relevantes publicados entre janeiro de 2000 e setembro de 2017. Também foram pesquisadas revisões sistemáticas qualitativas disponíveis, para a busca de estudos adicionais. Os termos “Flow Fractional Reserve” OR “Acute Coronary Syndrome” foram usados na busca. Além disso, as referências dos estudos identificados nessa estratégia de busca também foram revisadas quanto a artigos potencialmente relevantes não identificados na busca. Não houve restrição de idioma.

Seleção dos estudos

Primeiramente, o título e o resumo das citações foram rastreados por dois revisores independentes (JM e VA), que então selecionaram artigos completos. Outros estudos foram identificados revisando-se a bibliografia dos estudos incluídos e revisões relevantes. Discordâncias foram resolvidas por consenso. Os mesmos revisores avaliaram os artigos de forma independente, seguindo os seguintes critérios de inclusão: estudos que compararam os desfechos clínicos de lesões após adiamento da ICP com base na FFR entre pacientes com SCA e pacientes sem SCA (Figura 1).

Desfechos

Os desfechos estudados foram: mortalidade, mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio (IM), e revascularização do vaso alvo (TVR, do inglês *target vessel revascularization*) durante o período de acompanhamento. TVR foi definida como revascularização subsequente do vaso, por ICP ou cirúrgica. Em todos os estudos, no grupo SCA, a distinção entre lesões culpadas e não culpadas foi feita pelo cirurgião, sendo, portanto, subjetiva, tal como ocorre na prática clínica.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em média $\pm$ desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil), e as variáveis categóricas expressas em números e porcentagens. Para calcular o efeito conjunto, utilizamos o inverso da variância assumindo um modelo de efeitos mistos e o método de DerSimonian e Laird assumindo um modelo de efeitos aleatórios.¹⁶ A homogeneidade entre os estudos foi avaliada pelo teste Q de Cochran e estatística I² (os valores 0,25, 0,50, e 0,75 indicaram graus baixo, moderado e alto de heterogeneidade, respectivamente). O viés de publicação foi avaliado pelo gráfico de funil. Realizamos uma análise de sensibilidade para avaliar o impacto de cada estudo sobre os resultados. O MetaXL 2,0 (EpiGear International Pty Ltd, Wilston, Queensland, Austrália) foi usado para calcular o tamanho do efeito sobre a diferença do risco (diferença no risco de ocorrência entre o grupo tratado por revascularização e o grupo que recebeu tratamento conservador).

Resultados

Identificação do estudo

Inicialmente, a estratégia de busca identificou 129 citações. Dessas, 96 artigos foram excluídos após revisão do título e do resumo. Após avaliação dos estudos quanto aos critérios de seleção, excluímos outros 26 artigos. Um total de 7 estudos atingiram os critérios para a metanálise, incluindo 5107 pacientes (3540 sem SCA e 1567 com SCA).

Características dos estudos incluídos

Dos 7 estudos incluídos, 1 estudo foi prospectivo, e 6 eram observacionais, com delineamento retrospectivo (Tabelas 1 e 2).

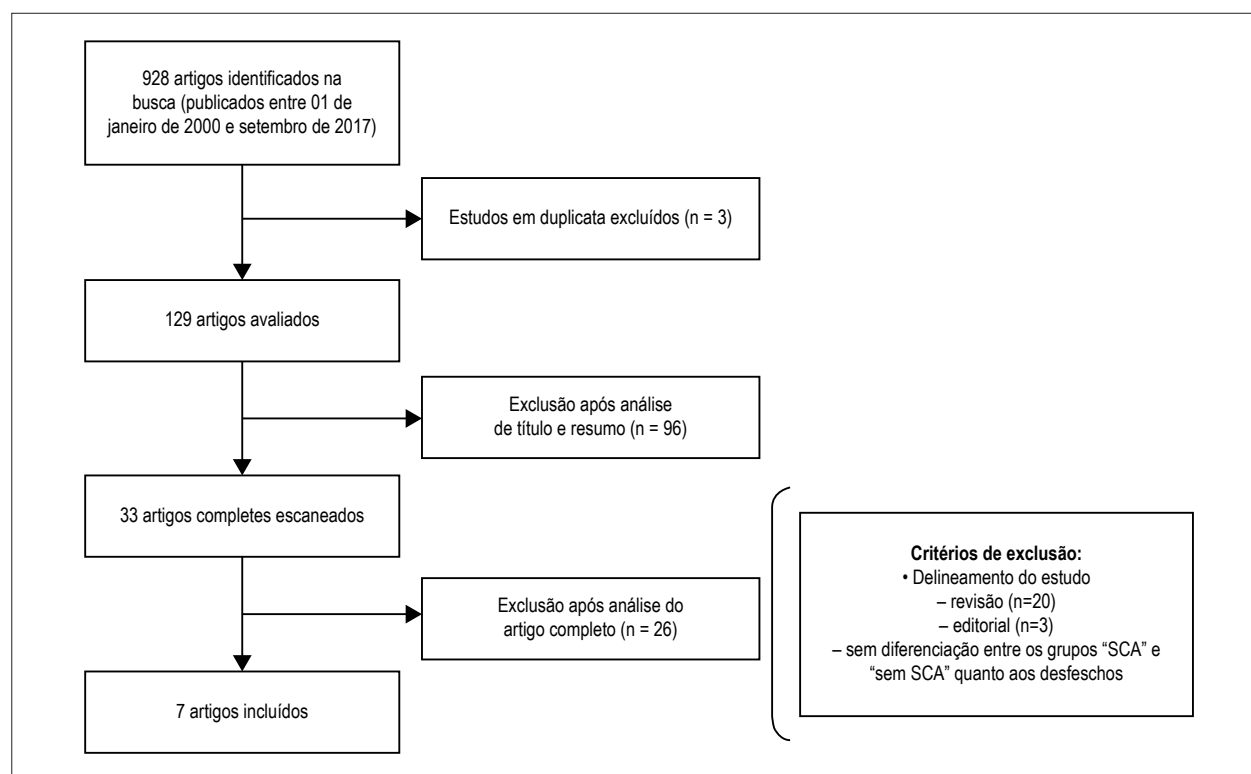


Figura 1 – Fluxograma dos estudos incluídos na metanálise.

Síntese quantitativa dos desfechos

Mortalidade: Incluímos 3 estudos, um total de 2074 pacientes na análise. O gráfico de floresta (Figura 2) descreve a metanálise ponderada para o risco relativo da mortalidade em pacientes com SCA em comparação a pacientes sem SCA, quando as decisões relativas à revascularização foram feitas com base na FFR. A análise mostrou heterogeneidade mínima entre os estudos ($I^2 = 0\%$; $p = 0,78$), e não houve diferença significativa entre os pacientes com SCA e sem SCA; o valor do RR total foi 1,44 (IC95% = 0,89-2,35). A exclusão de qualquer estudo não alterou de maneira significativa esses resultados.

Mortalidade cardiovascular: incluímos na análise 5 estudos, um total de 3144 pacientes. O gráfico de floresta (Figura 2) descreve a metanálise ponderada do risco de mortalidade da realização de revascularização com base na FFR. Houve heterogeneidade significativa entre os estudos ($I^2 = 70\%$; $p = 0,01$) e não foi observada diferença significativa entre pacientes com SCA e pacientes sem SCA; o RR total foi de 1,29 (IC95% = 0,39-4,25). A exclusão de qualquer dos estudos não alterou de maneira significativa o resultado conjunto.

Infarto do miocárdio: foram incluídos sete estudos, com um total de 5107 pacientes em análise conjunta. Lesões diferidas com base na FFR associou-se com um risco adicional significativo de IM (RR = 1,83; IC95% = 1,39-2,40) em pacientes com SCA em comparação a pacientes sem SCA. A Figura 2 descreve metanálise ponderada para IM. A análise combinada mostrou pouca heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 0\%$; $p = 0,96$).

Revascularização do vaso alvo: Incluímos na análise 5 estudos, um total de 3475 pacientes. O gráfico de floresta (Figura 2) descreve a metanálise ponderada da TVR em pacientes quando as decisões de revascularização foram tomadas com base na FFR. A análise dos estudos mostrou pouca heterogeneidade entre eles ($I^2 = 39\%$; $p = 0,16$). Não foi observada diferença entre pacientes com SCA e sem SCA quanto ao RR de TVR; o RR total foi 1,46 (IC95% = 0,93 – 2,29).

Viés do estudo

A análise visual dos gráficos de funil dos desfechos não revelou assimetria entre os estudos. O teste de Begg não foi estatisticamente significativo.

Discussão

O estudo apresenta revisão sistemática e metanálise comparando a estratégia de diferir lesões e portanto sem revascularização com base no FFR em doentes com ACS e sem ACS. A revascularização guiada por FFR em pacientes com SCA parece ser tão segura como em pacientes sem SCA.^{2,17,18} Briasoulis et al.,¹⁵ em uma metanálise, avaliaram a abordagem guiada por FFR em pacientes com IAMSSST, em que se observou uma pequena redução na incidência de IM, sem diferenças significativas na incidência de eventos cardíacos adversos importantes (MACE), óbito ou mortalidade por todas as causas, e revascularização do vaso alvo entre a abordagem guiada por FFR em comparação à abordagem guiada por angiografia.¹⁵

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos

Autor	Ano	Acompanhamento	Delimitação do estudo	Acompanhamento Total	Idade (anos)	Homens	Sem SCA (n)	SCA (n)	IAMST (n)	IAMSSST/ AI (n)	Valor de FFR usado para adjuvamento do tratamento	Tempo mediano entre apresentação clínica e medida de FFR	Doença de múltiplos vasos	Administração de adenosina	Crterios de exclusão
Potvin JM et al ⁹	2006	11 ± 6 meses	Corte retrospectivo	201	62 ± 10	131	61	124	11	113	≥ 0,75	24 horas (2 – 144 horas)	NR	Administração intracoronária de adenosina – dose mediana 60µg (30-300 µg) para a artéria coronária esquerda, e 30 µg (18-120 µg) para artéria coronária direita e/ou nitroglicerato - dose mediana 250 µg (100-1000 µg) para as artérias coronárias esquerda e direita. Adenosina intracoronária foi usada em 135 casos, nitroglicerato intracoronário em 14 casos, e adenosina mais nitroglicerato em 52 casos.	Foram excluídos pacientes com 24 horas de IAMST
Fischer J et al ⁸	2006	12 meses	Corte retrospectivo	111	SCA → 58 ± 14 Sem SCA → 63 ± 10	72	76	35	11	24	≥ 0,75	Recente (dentro de 7 dias) IM com elevação do segmento ST tratado com terapia títica	SCA → 9 Sem SCA → 9	Adenosina intracoronária (30 µg em bolus na artéria coronária direita ou 40-60 µg em bolus na artéria coronária esquerda	NR
Seis et al ²⁴	2011	2 anos	Corte prospectivo	1005	SCA → 64,8 ± 10,7 Sem SCA → 64,3 ± 10	744	677	328	0	328	≥ 0,80	NR	NR	Adenosina endovenosa administrada a uma taxa de 140 µg/kg/min por uma veia central	IAMSTE < 5 dias antes da FFR não foi validado em IAMSTE recente. Pacientes admitidos por AI e IAMSSSTE com toponina positiva e creatinina quinase < 1000 U/l poderiam ser incluídos
Mehta et al ²⁵	2015	4,5 ± 2,1 anos	Corte retrospectivo	674	SCA → 63,8 ± 11,9 Sem SCA → 65,3 ± 10,2	380	340	334	7	327	> 0,80	NR	SCA → 221 Sem SCA → 209	Uso predominante de adenosina intracoronária com doses máximas similares para ambos os grupos (120 µg)	NR
Hakeem A et al ³⁴	2016	3,4 ± 1,6 anos	Corte retrospectivo	576	SCA → 66,6 ± 8 Sem SCA → 64,7 ± 8,7	554	370	206	0	206	> 0,75	NR	SCA → 135 Sem SCA → 216	Adenosina intravenosa (140 mg/kg/min) ou intracoronária (> 60 mg). A dose mediana de adenosina intracoronária em nossa corte foi 130 mg	NR
Van Belle et al ³⁵	2017	1 ano	Corte retrospectivo	958	SCA → 66 ± 11,2 Sem SCA → 66,4 ± 10	693	721	237	-	-	> 0,75 e > 0,80	NR	NR	NR	NR
Lee JM et al ³⁷	2017	722 dias	Corte retrospectivo	1596	SCA → 62,0 ± 11,1 Sem SCA → 62,4 ± 9,4	1112	1295	301	0	301	> 0,80	NR	NR	Hipertensão foi induzida com administração intracoronária em bolus (60 µg na artéria coronária esquerda, 40 µg na artéria coronária direita), intracoronária (240 µg/min) ou infusão endovenosa contínua (140 µg/kg/min) de adenosina	NR

SCA: síndrome coronária aguda; IAMST: infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST; IAMSSST: infarto do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST; AI: angina instável; FFR: reserva de fluxo fracionada; ICP: intervenção coronária percutânea; IM: infarto do miocárdio; TVR: revascularização do vaso alvo; NR: não relatado.

Tabela 2 – Desfechos clínicos de pacientes com SCA e pacientes sem SCA com tratamento adiado com base na reserva de fluxo fracionada (FFR)

Autor	Ano	Pacientes [FFR > ponto de corte] *	Mortalidade	Mortalidade cardiovascular	Infarto do miocárdio	Revascularização da lesão alvo	Revascularização do vaso alvo
Potvin JM et al., ⁹	2006	SCA → 124 Sem SCA → 61	NR	SCA → 0 Sem SCA → 1	SCA → 2 Sem SCA → 1	NR	SCA → 11 Sem SCA → 7
Fischer J, et al., ⁸	2006	SCA → 35 Sem SCA → 76	SCA → 3 Sem SCA → 5	SCA → 2 Sem SCA → 1	SCA → 1 Sem SCA → 1	NR	SCA → 6 Sem SCA → 7
Sels et al., ²⁴	2011	NR **	SCA → 12 Sem SCA → 20	NR	Sem SCA → 36 Sem SCA → 44	NR	SCA → 45 Sem SCA → 72
Mehta et al., ²⁵	2015	SCA → 334 Sem SCA → 340	NR	SCA → 23 Sem SCA → 8	SCA → 47 Sem SCA → 26	SCA → 78 Sem SCA → 66	NR
Hakeem A et al., ³⁴	2016	SCA → 206 Sem SCA → 370	NR	SCA → 9 Sem SCA → 30	SCA → 16 Sem SCA → 11	ACS → 36 Sem SCA → 29	SCA → 15 Sem SCA → 14
Van Belle et al., ³⁸	2017	SCA → 237 Sem SCA → 721	SCA → 10 Sem SCA → 17	NR	SCA → 3 Sem SCA → 7	NR	NR ***SCA → 9; ***Sem SCA → 42
Lee JM et al.,	2017	SCA → 301 Sem SCA → 1295	NR	SCA → 3 Sem SCA → 5	SCA → 2 Sem SCA → 4		SCA → 8 Sem SCA → 10

SCA: síndrome coronária aguda; NR: não relatado. *Os pontos de corte variaram entre 0,75 e 0,80 entre os estudos; ** Sels et al. avaliaram se há uma diferença no efeito benéfico do uso da reserva de fluxo fracionada (FFR) na orientação da intervenção coronária percutânea (ICP) na doença coronária de múltiplos vasos em pacientes com síndrome coronária aguda vs. pacientes sem SCA, sem discriminar pacientes com FFR > 0,80; *** Revascularização do vaso alvo (TVR) não foi especificada.

1. Disfunção microvascular: O momento da medida da FFR em pacientes com SCA é uma questão importante. Como descrito acima, imediatamente após IM, a lesão inicial e temporária causada pelo meio inflamatório pode aumentar artificialmente as medidas iniciais de FFR. A terapia antitrombótica, administrada por 3-4 dias para estabilizar a placa, pode reduzir a disfunção microvascular, e a FFR pode, assim, refletir a situação hemodinâmica real. Essa abordagem, em que se espera mais que 5 dias para medir a FFR em pacientes com SCA, foi sugerida pela Sociedade Europeia de Cardiologia.¹⁹⁻²¹ Contudo, a maioria dos centros de referência em que se investiga a FFR em pacientes com SCA realizam avaliação invasiva em pacientes com SCA precocemente, dentro de 48 horas, prática que poderia elevar os valores da FFR artificialmente.^{19,22-27,34,37,38}

2. Instabilidade da placa: Pelo menos dois terços das lesões originadas dos vasos com estenose < 50% são responsáveis por síndromes instáveis envolvendo instabilidade da placa, assumindo-se que esses vasos apresentavam um fluxo prévio normal. Uma lesão não culpada, que não compromete o fluxo, pode ser “anatomicamente significativa”, mas “fisiologicamente não significativa”, e uma vez que a FFR não objetiva avaliar as características da placa, deve-se ter cuidado no uso da FFR em vasos com características de instabilidade, mas fluxo normal.^{28,29}

3. Massa miocárdica envolvida: a massa do miocárdio viável perfundido pela artéria em questão é importante em termos fisiopatológicos para a interpretação dos resultados da FFR em pacientes com SCA. O valor da FFR é inversamente proporcional à fração de ejeção: assim, uma fração de ejeção mais baixa, que implica

uma ampla área infartada e menor área de miocárdio viável, poderia resultar em uma maior leitura de FFR para o mesmo grau de estenose.^{14,30}

4. Apresentação da SCA: Pelo fato de ACS descreverem uma gama de status de isquemia do miocárdio com características clínicas e fisiopatológicas distintas, o uso da FFR deveria ser diferenciado pelo tipo de ACS. Os estudos DANAMI3-PRIMULTI e COMPARE ACUTE foram os únicos a avaliarem o risco de eventos subsequentes à IPC guiada por FFR em pacientes com IAMSTE e doença de múltiplos vasos.^{31,32} Desses, somente o COMPARE ACUTE relatou a taxa de eventos em pacientes em que a ICP foi adiada com base na FFR; pacientes não submetidos à revascularização adicional tiveram uma taxa de evento similar àqueles que foram revascularizados com base em uma FFR positiva (elevada). Por outro lado, o estudo FAME, incluindo 328 pacientes com SCA de um total de 1005 pacientes com doença de múltiplos vasos, relatou taxas similares de mortalidade, IM e revascularização em pacientes com SCA sem elevação do segmento ST.²⁴ Contudo, o estudo FAME não definiu o momento exato da medida da FFR ou as lesões avaliadas (culpadas vs. não culpadas). Além disso, a taxa de eventos em pacientes com ICP adiada com base na FFR não foi relatada. Ainda, o estudo FAMOUS-NSTEMI comparou uma abordagem guiada por FFR e outra em que se realizou somente angiografia em pacientes com IAMSSST e doença de múltiplos vasos. A taxa dos principais eventos adversos cardíacos, definidos como mortalidade cardíaca ou internação por IM ou insuficiência cardíaca, foi 7,5% em pacientes com ICP adiada com base na FFR e 0% naqueles com ICP adiada com base na angiografia.¹³

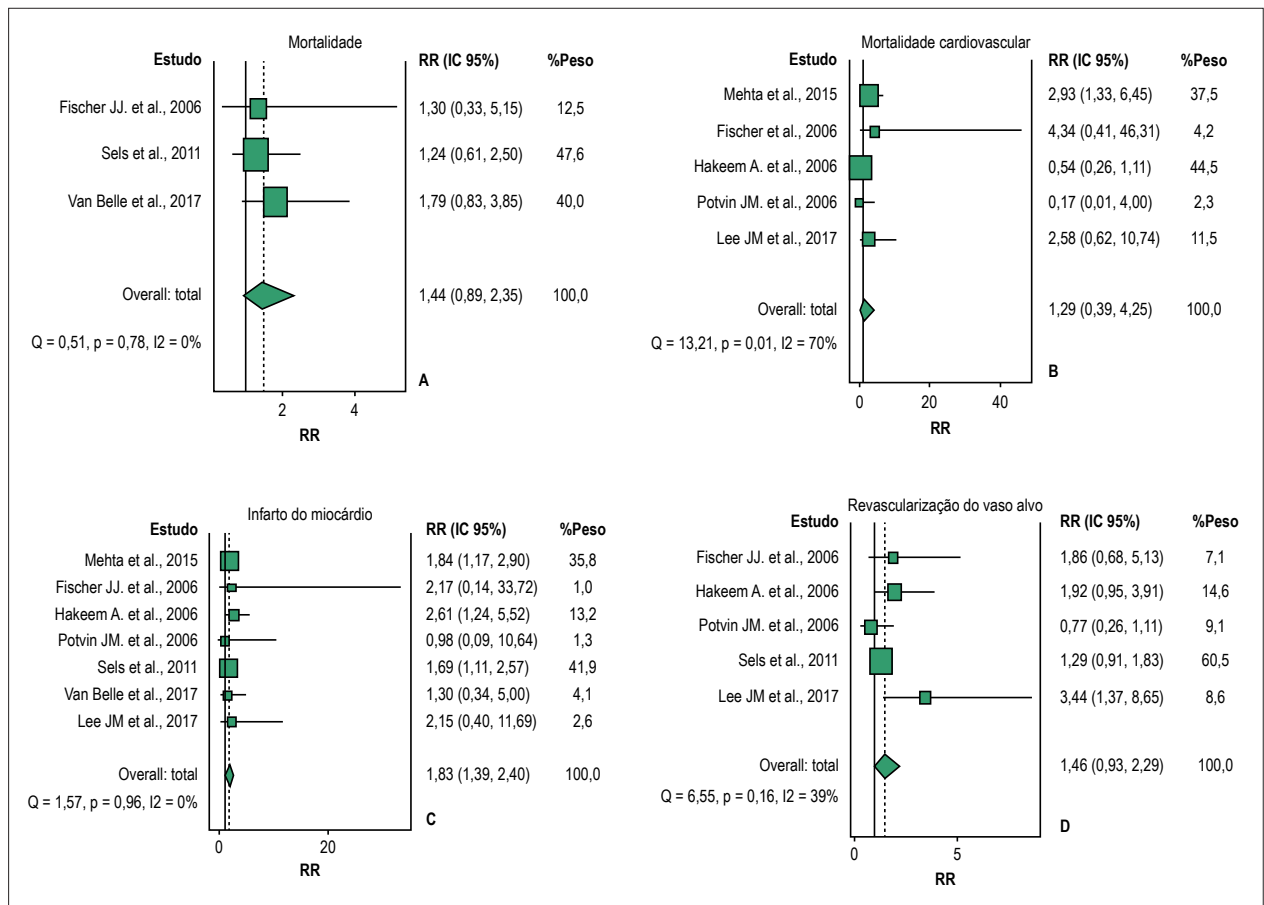


Figura 2 – Gráficos de floresta do risco relativo dos desfechos. (A) mortalidade, (B) mortalidade cardiovascular; (C) infarto do miocárdio; (D) revascularização do vaso alvo. O tamanho dos marcadores dos dados reflete o peso relativo do estudo. IC: intervalo de confiança.

O objetivo desta análise não foi avaliar decisões guiadas por FFR por lesão, e sim focar na importância dessas decisões por pacientes, considerando que pacientes com SCA frequentemente apresentam mais de uma lesão adequada para revascularização e que a identificação de lesões culpadas não é sempre direta. Sem dúvida, pacientes com doença de múltiplos vasos apresentam piores desfechos que pacientes com doença coronariana em um único vaso. Sabe-se que a história natural de pacientes revascularizados em condição aguda é diferente daquela de pacientes revascularizados em condição estável.³³ Por exemplo, a probabilidade de disritmias malignas é significativamente mais comum em pacientes agudos, e é importante causa de mortalidade.³³

Esta revisão sistemática e metanálise resume todos os estudos publicados que avaliaram e compararam desfechos clínicos em que as decisões de revascularização foram baseadas na FFR em SCA versus síndrome coronariana não aguda. Entre os desfechos avaliados, somente o RR do IM foi significativamente maior em pacientes com SCA.

O risco mais elevado de IM subsequente encontrado neste estudo e por vários autores é explicado pela diferente fisiopatologia da SCA em comparação à doença coronariana estável.³⁴⁻³⁶ Hakeem et al. compararam os desfechos em pacientes com IAMSSST não submetidos à ICP com base na

FFR àqueles em um grupo similar sem SCA. Após uma média de acompanhamento de 3,4 anos, utilizando-se pareamento por escore de propensão, as taxas de IM e de TVR foram mais altas em pacientes com IAMSSST que em pacientes sem SCA (25% vs. 12%, respectivamente; $p < 0,0001$).³⁴ Resultados semelhantes foram recentemente relatados por Lee et al. em pacientes sem SCA.³⁷

Quando uma lesão decorrente de IM (definida como qualquer IM atribuído ao adiamento da revascularização das lesões com base na FFR) foi especificamente avaliada, o adiamento do tratamento das lesões com base na FFR não foi significativamente diferente no RR da lesão pós-infarto entre pacientes com SCA e sem SCA [RR 1,84 (IC95% = 0,82–4,11); (I² = 0%; $p = 0,98$)] (Figura 3).

Se por um lado, Briasoulis et al.,¹⁵ mostraram que a estratégia guiada por FFR na SCA parece estar associada a um melhor prognóstico em comparação à estratégia em que se usou apenas angiografia, o principal achado de nosso estudo foi o fato de que o adiamento do tratamento de lesões em pacientes com SCA associou-se a um risco aumentado de IM em comparação a pacientes sem SCA, representado pelos RRs da revascularização do vaso alvo ou lesão pós infarto.¹⁵ Além disso, mortalidade e mortalidade cardiovascular não foram diferentes entre pacientes com SCA e pacientes sem SCA.

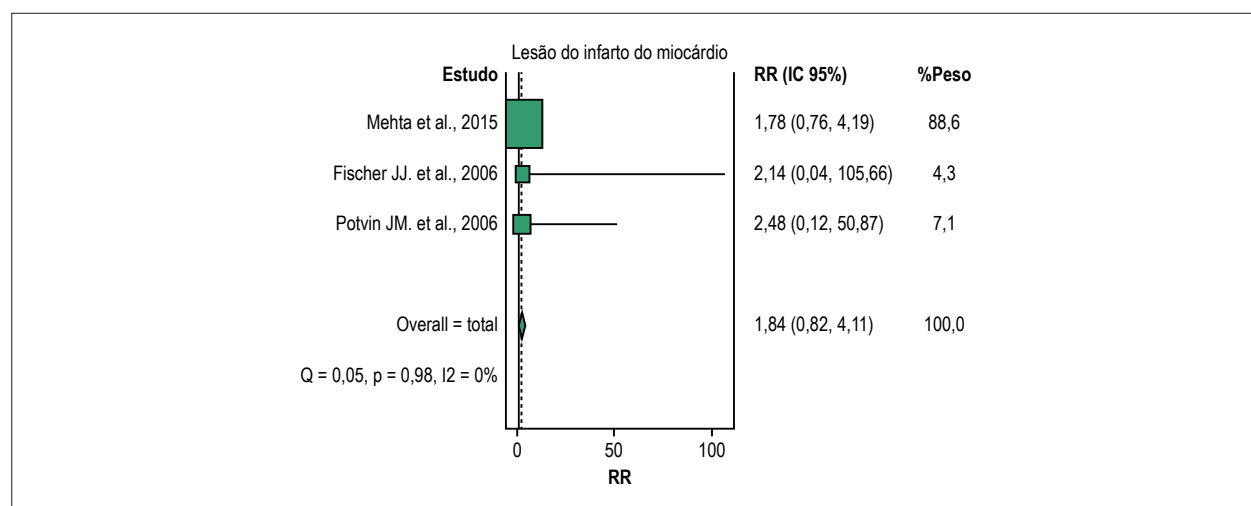


Figura 3 – Gráfico de floresta do risco relativo da lesão do infarto do miocárdio. O tamanho dos marcadores dos dados reflete o peso relativo do estudo. IC: intervalo de confiança.

Nossos resultados estão de acordo com os publicados recentemente por Van Belle et al.,^{38,39} que compararam o impacto de se adiar o tratamento de lesões intermediárias com base na FFR sobre o prognóstico de pacientes com SCA vs. pacientes sem SCA de dois importantes registros (R3F e POST-iT). Os autores concluíram que as decisões sobre revascularização tomadas com base na FFR em relação ao adiamento do tratamento das lesões foram seguras em pacientes com SCA.³⁸⁻⁴⁰

Alguns autores têm questionado se devemos ser menos permissivos e adotarmos um ponto de corte diferente para FFR em vasos instáveis. Recentemente, Hakeem et al.,³⁴ determinaram que o melhor ponto de corte para prever IM ou TVR é $> 0,80$ em pacientes com doença arterial coronariana estável, corroborando a prática atual. Contudo, em pacientes com SCA sem supradesnivelamento do segmento ST, o melhor ponto de corte foi $> 0,84$. No entanto, algumas limitações sugeridas por alguns autores devem ser consideradas. Por exemplo, não está claro por que mortalidade, o principal desfecho, não foi incluído no desfecho composto nesse estudo. Além disso, a terapia medicamentosa não foi ótima para os pacientes, 14% dos pacientes não receberam estatina, e aproximadamente dois terços não recebeu terapia antiplaquetária dupla. Ainda, várias questões técnicas podem explicar o maior ponto de corte de FFR observado por esses autores.^{34,41-43}

Apesar de a maioria dos estudos não demonstrarem desfechos clínicos por tipo de lesão (culpada ou não culpada), a evidência atual sugere que, em pacientes com ACS, a disfunção microvascular pode ser menos evidente, e a capacidade de se atingir máxima hiperemia seja suficiente para se manter o uso diagnóstico da FFR, tanto em vasos culpados como em vasos não culpados.⁴⁴

Além disso, dada a alta heterogeneidade dos critérios de inclusão, do período de acompanhamento e do vaso avaliado pela FFR, os resultados e a conclusão do presente estudo devem ser interpretados com cuidado.

Limitações

As conclusões tiradas desta metanálise estão sujeitas às limitações e diferenças dos estudos originais incluídos. Primeiramente, nossa metanálise incluiu tanto ensaios clínicos randomizados como estudos observacionais, a maioria sendo estudos observacionais. As conclusões deste estudo podem estar limitadas por vieses inerentes a estudos observacionais, tais como viés no delineamento, seleção e tratamento. Outra limitação em potencial é o possível viés de publicação pelo fato de os resultados terem incluído somente mortalidade em curto prazo.

Conclusão

O valor prognóstico da FFR na SCA não é tão bom como em pacientes estáveis. Estudos mais homogêneos, incluindo populações maiores de pacientes, são necessários para se alcançar conclusões definitivas e robustas. Definição e interpretação cuidadosas dos resultados clínicos são importantes quando a análise da FFR é realizada somente no vaso, e não no paciente como um todo.

Agradecimentos

Agradecemos o CIDMA (Centro de Investigação e Desenvolvimento em Matemática e Aplicações) da Universidade de Aveiro pela análise estatística, e a FCT (Fundação para a Ciência e a Tecnologia) de Portugal (projeto UID/MAT/04106/2013).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Martins JL; Análise estatística: Martins JL, Afreixo V; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Martins JL, Afreixo V, Santos J, Gonçalves L.

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

- De Bruyne B, Sarma J. Fractional flow reserve: a review: invasive imaging. *Heart*. 2008;94(7):949-59.
- Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(21):2105-11.
- Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J*. 2015;36(45):3182-8.
- Tamita K, Akasaka T, Takagi T, Yamamuro A, Yamabe K, Katayama M, et al. Effects of microvascular dysfunction on myocardial fractional flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002;57(4):452-9.
- Tani S, Watanabe I, Kobari C, Matsumoto M, Miyazawa T, Iwamoto Y, et al. Mismatch between results of myocardial fractional flow reserve measurements and myocardial perfusion SPECT for identification of the severity of ischaemia. *Jpn Heart J*. 2004;45(5):867-72.
- Yong AS, Fearon WF. Coronary microvascular dysfunction after ST-segment elevation myocardial infarction: local or global phenomenon? *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(3):201-3.
- Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, Part I. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(10):917-38.
- Fischer JJ, Wang XQ, Samady H, Sarembock IJ, Powers ER, Gimple LW, et al. Outcome of patients with acute coronary syndromes and moderate coronary lesions undergoing deferral of revascularisation based on fractional flow reserve assessment. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68(4):544-8.
- Potvin JM, Rodes-Cabau J, Bertrand OF, Gleeton O, Nguyen CN, Barbeau G, et al. Usefulness of fractional flow reserve measurements to defer revascularisation in patients with stable or unstable angina pectoris, non ST-elevation and ST-elevation myocardial infarction, or atypical chest pain. *Am J Cardiol*. 2006;98(3):289-97.
- Lekston A, Tajstra M, Gasior M, Gierlotka M, Pres D, Hudzik B, et al. Impact of multivessel coronary disease on one-year clinical outcomes and five-year mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Kardiol Pol*. 2011;69(4):336-43.
- Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Zasada W, Dubiel JS, Dudek D. Impact of multivessel coronary artery disease and noninfarct-related artery revascularization on outcome of patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for primary percutaneous coronary intervention (from the EUROTRANSFER Registry). *Am J Cardiol*. 2010;106(3):342-7.
- Dellavalle A, De Servi S, Repetto S, Chierchia S, Repetto A, Vado A, et al. Coronary angioplasty in patients with unstable angina: clinical, electrocardiographic and angiographic predictors of in-hospital outcome. R.O.S.A.I. Study Group. *Ital Heart J*. 2000;1(8):555-61.
- Layland J, Carrick D, McEntegart M, Ahmed N, Payne A, McClure J, et al. Vasodilatory capacity of the coronary microcirculation is preserved in selected patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;6(3):231-6.
- Henningam B, Layland J, Fearon WF, Oldroyd KG. Fractional flow reserve and the index of microvascular resistance in patients with acute coronary syndromes. *EuroIntervention*. 2014 Aug;10 Suppl T:T55-63.
- Briasoulis A, Palla M, Mostafa A, Afonso L, Grines C. Fractional flow-guided management in patients with acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;187:334-7.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88.
- Echavarría-Pinto M, van de Hoef TP, Serruys PW, Piek JJ, Escaned J. Facing the complexity of ischaemic heart disease with intracoronary pressure and flow measurements: beyond fractional flow reserve interrogation of the coronary circulation. *Curr Opin Cardiol*. 2014;29(6):564-70.
- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-24.
- Depta JP, Patel JS, Novak E, Masrani SK, Raymer D, Facey G, et al. Outcomes of coronary stenoses deferred revascularization for borderline versus nonborderline fractional flow reserve values. *Am J Cardiol*. 2014;113(11):1788-93.
- Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R, et al; FAMOUS-NSTEMI investigators. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J*. 2015;36(2):100-11.
- Kolh P, Windecker S. ESC/EACTS myocardial revascularization guidelines 2014. *Eur Heart J*. 2014;35(46):3235-6.
- Niccoli G, Indolfi C, Davies JE. Evaluation of intermediate coronary stenoses in acute coronary syndromes using pressure guidewire. *Open Heart*. 2017;4(2):e000431.
- Lopez-Palop R, Carrillo P, Torres F, Lozano I, Frutos A, Avanzas P, et al. Results of fractional flow reserve measurement to evaluate nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(2):164-70.
- Sels JW, Tonino PA, Siebert U, Fearon WF, Van't Veer M, De Bruyne B, et al. Fractional flow reserve in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction experience from the FAME (Fractional flow reserve versus angiography for Multivessel evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(11):1183-9.
- Masrani Mehta S, Depta JP, Novak E, Patel JS, Patel Y, Raymer D, et al. Association of lower fractional flow reserve values with higher risk of adverse cardiac events for lesions deferred revascularization among patients with acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):e002172.
- Picchi A, AntonioMaria Leone AM, Zilio F, Enrico Cerrato E, D'Ascenzo F, Fineschi M, et al. Outcome of coronary lesions with deferred revascularization due to negative fractional flow reserve in subjects with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2017 Mar 1;230:335-8.

Artigo Original

27. Leesar MA, Abdul-Baki T, Akkus NI, Sharma A, Kannan T, Bolli R. Use of fractional flow reserve versus stress perfusion scintigraphy after unstable angina. Effect on duration of hospitalization, cost, procedural characteristics, and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(7):1115-21.
28. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356(8):830-40.
29. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005;111(3):363-8.
30. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, Kulecki K, Bech JW, De Winter H, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation*. 2001;104(2):157-62.
31. Engström T, Kelbæk H, Helqvist S, Høfsten DE, Kløvgård L, Holmvang L, et al; DANAMI-3—PRIMULTI Investigators. Complete revascularization versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9994):665-71.
32. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, et al; Compare-acute investigators. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1234-44.
33. Alcock RF, Yong AS, Ng AC, Chow V, Cheruvu C, Aliprandi-Costa B, et al. Acute coronary syndrome and stable coronary artery disease: are they so different? Long-term outcomes in a contemporary PCI cohort. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1343-6.
34. Hakeem A, Edupuganti MM, Almomani A, Pothineni NV, Payne J, Abualsuod AM, et al. Long-term prognosis of deferred acute coronary syndrome lesions based on nonischemic fractional flow reserve. *Am Coll Cardiol*. 2016;68(11):1181-91.
35. Morrow DA. Cardiovascular risk prediction in patients with stable and unstable coronary heart disease. *Circulation*. 2010;121(24):2681-91.
36. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Pieper KS, Tricoci P, Alexander JH, Lincoff AM, et al. Comparison of clinical trial outcome patterns in patients following acute coronary syndromes and in patients with chronic stable atherosclerosis. *Clin Cardiol*. 2014;37(6):337-42.
37. Lee JM, Choi KH, Koo BK, Shin ES, Nam CW, Doh JH, et al. Prognosis of deferred non-culprit lesions according to fractional flow reserve in patients with acute coronary syndrome. *Eurointervention*. 2017;13(9):e1112-9.
38. Van Belle E, Baptista SB, Raposo L, Henderson J, Rioufol G, Santos L, et al; PRIME-FFR Study Group. Impact of Routine Fractional Flow Reserve on Management Decision and 1-Year Clinical Outcome of Patients With Acute Coronary Syndromes: PRIME-FFR (Insights From the POST-IT [Portuguese Study on the Evaluation of FFR-Guided Treatment of Coronary Disease] and R3F [French FFR Registry] Integrated Multicenter Registries - Implementation of FFR [Fractional Flow Reserve] in Routine Practice). *Circ Cardiovasc Interv*. 2017; 10(6). pii: e004296
39. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, et al; Investigators of the Registre Français de la FFR-R3F. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation*. 2014;129(2):173-85.
40. Baptista SB, Raposo L, Santos L, Ramos R, Calé R, Jorge E, et al. Impact of routine fractional flow reserve evaluation during coronary angiography on management strategy and clinical outcome: one-year results of the prospective POST-IT multicenter registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(7). pii: e003288.
41. Fearon WF, De Bruyne B, Pijls NHJ. Fractional flow reserve in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(11):1192-4.
42. Rodés-Cabau J, Gutiérrez M, Courtis J, Larose E, Déry JP, Côté M, et al. Importance of diffuse atherosclerosis in the functional evaluation of coronary stenosis in the proximal-mid segment of a coronary artery by myocardial fractional flow reserve measurements. *Am J Cardiol*. 2011;108(4):483-90.
43. Adgej J, Toth GG, Johnson NP, Pellicano M, Ferrara A, Floré V, et al. Intracoronary adenosine: dose-response relationship with hyperemia. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(11):1422-30.
44. Esen AM, Acar G, Esen O, Emiroglu Y, Akcakoyun M, Pala S, et al. The prognostic value of combined fractional flow reserve and TIMI frame count measurements in patients with stable angina pectoris and acute coronary syndrome. *J Interv Cardiol*. 2010;23(5):421-8.



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

Indicar ou Não Indicar? Os Desafios da Fisiologia nas Síndromes Coronarianas Agudas

To Defer or Not Defer? The Challenges of Physiology in Acute Coronary Syndromes

Carlos M. Campos^{1,2} e Pedro A. Lemos^{1,2}

Hospital Israelita Albert Einstein,¹ São Paulo, SP - Brasil

Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP - Brasil

A angiografia convencional pode estimar, de maneira não confiável, a gravidade funcional das lesões coronarianas, particularmente das estenoses intermediárias.¹ É nesse contexto que o estudo da fisiologia intracoronariana, ou seja, a medida da reserva de fluxo fracional (FFR), foi desenvolvida: para diferenciar com precisão as estenoses que causam isquemia miocárdica daquelas que não são significativamente obstrutivas. Em geral, a FFR tem sido aplicada como uma ferramenta de tomada de decisão, ajudando a indicar (ou não indicar) a revascularização em estenoses coronárias intermediárias ou ambíguas.² Comparada com a angiografia isolada, a adição de informações derivadas da FFR melhorou os desfechos e a custo-eficiência do procedimento, sendo a revascularização coronariana guiada por fisiologia atualmente recomendada nas diretrizes de prática clínica, com base em ampla evidência científica.³

Quase vinte anos atrás, o ensaio DEFER fundamental consolidou o conceito de que a não-indicação da revascularização baseado na FFR é seguro.⁴ Entretanto, inúmeras razões tornam a tradução do estudo DEFER para a prática clínica contemporânea desatualizada: i) o ponto de corte excessivamente restritivo de 0,75 (como usado no estudo) foi suplantado pelo limiar mais permissivo de 0,80, ii) a angioplastia com balão como a terapia isolada foi amplamente substituída por stents farmacológicos, iii) agentes antiplaquetários mais potentes e outras terapias clínicas tornaram-se disponíveis, e iv) a relação entre a FFR e o perfil obstrutivo da lesão coronariana ainda está sendo questionada por alguns autores.⁵ Assim, a segurança contemporânea de adiar lesões na angina pectoris estável (APE) e síndrome coronariana aguda (SCA) com base na FFR ainda merece investigação.

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Martins et al.,⁶ investigaram os riscos relativos de adiar lesões em pacientes com APE e SCA. Os autores utilizaram uma metanálise de 1 estudo prospectivo e 6 estudos observacionais para comparar as taxas de eventos entre esses dois grupos de apresentações clínicas (n = 5107). Não houve diferença para a mortalidade por todas as causas (risco relativo (RR) = 1,44; IC 95% 0,9-2,4),

mortalidade cardiovascular (RR = 1,29, IC 95% = 0,4-4,3) e revascularização do vaso-alvo (RR = 1,46, IC 95% = 0,9-2,3) para revascularização baseada em FFR em pacientes com SCA e APE. No entanto, houve um risco maior de infarto do miocárdio (RR=1,83, IC 95% = 1,4-2,4) ao não tratamento de lesões sem significado funcional em pacientes com SCA.

Por definição, qualquer metanálise serve de amálgama de dados composta por trabalhos previamente realizados. Metanálises, portanto, podem tornar-se desatualizadas e precisam ser reprocessadas à medida que novos dados são divulgados na literatura. Recentemente, Escaned et al.,⁷ avaliaram a segurança do adiamento da revascularização coronariana com base na avaliação funcional invasiva (razão instantânea livre de ondas [IFI] e FFR.⁷ A segurança do adiamento da revascularização coronariana na população agrupada por protocolo (n = 4.486) dos estudos clínicos randomizados DEFINE -FLAIR (Avaliação de Lesão Funcional de Estenose Intermediária para Orientar a Revascularização) e iFR-SWEDEHEART (Relação Livre de Onda Instantânea versus Reserva de Fluxo Fracional em Pacientes com Angina Pectoris Estável ou Síndrome Coronariana Aguda) foi investigada. Infelizmente, este estudo não foi incluído na metanálise de Martins et al.⁶ Escaned et al.,⁷ demonstraram que, em geral, o adiamento da revascularização é igualmente seguro tanto com iFR quanto com FFR, com uma baixa taxa de MACE de cerca de 4%. A apresentação clínica com SCA foi associada a uma taxa MACE (MACE = eventos cardíacos adversos maiores, definida como o composto de morte por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal ou revascularização não planejada em 1 ano) comparada à APE em pacientes com adiamento (5,91% vs. 3,64% em ACS e APE, respectivamente; razão de risco totalmente ajustada: 0,61 a favor de APE; IC 95%: 0,38 a 0,99; p = 0,04).

O maior risco para o adiamento da estenose baseada na fisiologia em pacientes com SCA pode refletir as diferentes condições fisiológicas daqueles com APE. A vasodilatação microcirculatória durante a hiperemia pode ser transitariamente afetada na fase aguda da SCA, também em territórios distantes das lesões culpadas.⁸ Outro fator relacionado com essa maior prevalência de eventos na SCA pode ser a inflamação coronariana generalizada nesses pacientes.⁹ Buffon et al.,⁹ demonstraram uma depleção do conteúdo de mieloperoxidase de neutrófilos no sangue da grande veia cardíaca e femoral em pacientes com SCA, independentemente do local da estenose.⁹ Isso não estava presente em pacientes com angina estável e estenose múltipla, pacientes com angina variante e isquemia recorrente ou controles. O teor de mieloperoxidase é um índice de ativação inflamatória avançada e sua depleção em

Palavras-chave

Síndrome Coronariana Aguda/fisiopatologia; Intervenção Coronária Percutânea; Reserva de Fluxo Fracionada do Miocárdio; Angina Estável; Revascularização Miocárdica

Correspondência: Pedro A. Lemos •

Hospital Israelita Albert Einstein - Av. Albert Einstein, 627. CEP 05652-900, São Paulo, SP- Brasil
E-mail: pedro.lemos@einstein.br

DOI: 10.5935/abc.20180206

SCA pode ser traduzida como uma ativação generalizada de neutrófilos no leito vascular coronariano.

Hoje, os cardiologistas intervencionistas têm um vasto arsenal de diagnóstico a ser usado no laboratório de cateterismo como ferramenta adjunta (p.ex., FFR, ultrassonografia intravascular,

tomografia de coerência óptica). A questão a ser respondida nos próximos anos é como alinhar as informações científicas atualmente disponíveis para fornecer os melhores algoritmos de decisão na seleção dos candidatos mais adequados para a revascularização do miocárdio.

Referências

1. Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J*. 2014; 35(40):2831-8.
2. Bhatt DL. Assessment of stable coronary lesions. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1879-81.
3. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2015;10(9):11024-94.
4. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation*. 2001; 103(24):2928-34.
5. Costantini CR, Ramires JA, Costantini CO, Denk MA, Tarbine SC, Santos MF, et al. Comparative study between perfusion changes and positive findings on coronary flow reserve. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(1):38-46.
6. Martins JL, Afreixo V, Santos J, Gonçalves L. Fractional flow reserve-guided strategy in acute coronary syndrome. a systematic review and meta-analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(4):542-550.
7. Escaned J, Ryan N, Mejia-Renteria H, Cook CM, Dehbi HM, Alegria-Barrero E, et al. Safety of the deferral of coronary revascularization on the basis of instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve measurements in stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(15):1437-49.
8. Cuculi F, De Maria GL, Meier P, Dall'Armellina E, de Caterina AR, Channon KM, et al. Impact of microvascular obstruction on the assessment of coronary flow reserve, index of microcirculatory resistance, and fractional flow reserve after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(18):1894-904.
9. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med*. 2002;347(1):5-12.



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

Sobrevida em até 15 Anos de Homens e Mulheres após Intervenção Coronariana Percutânea Paga pelo Sistema Único de Saúde no Estado do Rio de Janeiro, 1999-2010

Up to 15-Year Survival of Men and Women after Percutaneous Coronary Intervention Paid by the Brazilian Public Healthcare System in the State of Rio de Janeiro, 1999-2010

Christina Grüne de Souza e Silva,¹ Carlos Henrique Klein,² Paulo Henrique Godoy,³ Lucia Helena Alvares Salis,¹ Nelson Albuquerque de Souza e Silva¹

Instituto do Coração Edson Saad, Faculdade de Medicina, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca – Fundação Oswaldo Cruz,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro,³ Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Resumo

Fundamento: A intervenção coronariana percutânea (ICP) é o tratamento invasivo mais frequentemente realizado na doença isquêmica do coração (DIC). Estudos capazes de prover informação sobre a sua efetividade são importantes.

Objetivo: Avaliar a sobrevida em até 15 anos de pacientes submetidos a ICP no estado do Rio de Janeiro (ERJ).

Métodos: Bases de dados administrativas (1999-2010) e de óbitos (1999-2014) dos residentes com idade ≥ 20 anos do ERJ submetidos a uma única ICP paga pelo Sistema Único de Saúde (SUS) entre 1999-2010 foram relacionadas. Os pacientes foram agrupados em 20-49, 50-69 ou ≥ 70 anos, e as ICP em primária (ICP-P), sem stent (ICP-SS) e com stent convencional (ICP-CS). As probabilidades de sobrevida em 30 dias, um ano e 15 anos foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier. Modelos de regressão de risco de Cox foram utilizados para comparar riscos entre sexo, faixas etárias e tipos de ICP. Resultados dos testes com um valor de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: Foram analisados os dados de 19.263 pacientes (61 ± 11 anos, 63,6% homens). A sobrevida de homens vs. mulheres em 30 dias, um ano e 15 anos foram: 97,3% (97,0-97,6%) vs. 97,1% (96,6-97,4%), 93,6% (93,2-94,1%) vs. 93,4% (92,8-94,0%), e 55,7% (54,0-57,4%) vs. 58,1% (55,8-60,3%), respectivamente. Idade ≥ 70 anos foi associada à menor taxa de sobrevida em todos os períodos. A ICP-CS foi associada a uma sobrevida maior do que a ICP-SS até dois anos de acompanhamento, e após este período ambos os procedimentos apresentaram taxas de sobrevida semelhantes (HR 0,91, IC 95% 0,82-1,00).

Conclusões: Mulheres apresentaram maiores taxas de sobrevida em 15 anos após ICP, e o uso de stent convencional não esteve associado a um aumento de sobrevida em longo prazo. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(4):553-561)

Palavras-chave: Revascularização Miocárdica; Doença da Artéria Coronariana; Intervenção Coronária Percutânea; Mortalidade.

Abstract

Background: Percutaneous coronary intervention (PCI) is the most frequently used invasive therapy for ischemic heart disease (IHD). Studies able to provide information about PCI's effectiveness should be conducted in a population of real-world patients.

Objectives: To assess the survival rate of IHD patients treated with PCI in the state of Rio de Janeiro (RJ).

Methods: Administrative (1999-2010) and death (1999-2014) databases of dwellers aged ≥ 20 years old in the state of RJ submitted to one single PCI paid by the Brazilian public healthcare system (SUS) between 1999 and 2010 were linked. Patients were grouped as follows: 20-49 years old, 50-69 years old and ≥ 70 years old, and PCI in primary PCI, with stent and without stent placement (bare metal stent). Survival probabilities in 30 days, one year and 15 years were estimated by using the Kaplan-Meier method. Cox hazards regression models were used to compare risks among sex, age groups and types of PCI. Test results with a p -value < 0.05 were deemed statistically significant.

Results: Data of 19,263 patients (61 ± 11 years old, 63.6% men) were analyzed. Survival rates of men vs. women in 30 days, one year and 15 years were: 97.3% (97.0-97.6%) vs. 97.1% (96.6-97.4%), 93.6% (93.2-94.1%) vs. 93.4% (92.8-94.0%), and 55.7% (54.0-57.4%) vs. 58.1% (55.8-60.3%), respectively. The oldest age group was associated with lower survival rates in all periods. PCI with stent placement had higher survival rates than those without stent placement during a two-year follow-up. After that, both procedures had similar survival rates (HR 0.91, 95% CI 0.82-1.00).

Conclusions: In a population of real-world patients, women had a higher survival rate than men within 15 years after PCI. Moreover, using a bare-metal stent failed to improve survival rates after a two-year follow-up compared to simple balloon angioplasty. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(4):553-561)

Keywords: Myocardial Revascularization; Coronary Artery Disease; Percutaneous Coronary Intervention; Mortality.

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

Correspondência: Christina Grüne de Souza e Silva •

Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 225 - 8º andar - Cidade Universitária. CEP 21941-913, Ilha do Fundão, RJ - Brasil

E-mail: christina.g.dss@gmail.com

Artigo recebido em 01/12/2017, revisado em 01/05/2018, aceito em 23/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180184

Introdução

A doença isquêmica do coração (DIC) é a causa mais frequente de morte em adultos¹ e, embora sua taxa de mortalidade ajustada por idade tenha diminuído durante as últimas décadas,² a DIC ainda causa aproximadamente 20% de todas as mortes no mundo.^{2,3}

A terapia invasiva mais frequentemente utilizada no tratamento da DIC é a intervenção coronariana percutânea (ICP).⁴ Desde que foi realizado pela primeira vez,⁵⁻⁷ este procedimento tem sido mais e mais indicado, tornando-se mais caro e possivelmente realizado excessivamente,^{8,9} embora a maioria dos estudos realizados evidenciem apenas alguns cenários onde a ICP possa ser benéfica na DIC.^{10,11} Além disto, as informações que guiam as decisões dos clínicos a respeito da sua indicação se baseiam principalmente em ensaios clínicos controlados randomizados (ECR), que geralmente envolvem pacientes mais jovens e com menos comorbidades do que os pacientes do mundo real, e excluem muitos problemas de tratamento enfrentados na prática clínica.^{12,13} Portanto, extrapolar a efetividade da ICP observada nos ECR para uma população do mundo real pode não ser totalmente apropriado.

O objetivo deste estudo é fornecer informações sobre a efetividade da ICP em uma população de pacientes assistidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), avaliando as taxas de sobrevida em curto, médio e longo prazos de pacientes com DIC tratados com uma única ICP entre 1999 e 2010 paga pelo SUS no estado do Rio de Janeiro (ERJ).

Métodos

População do estudo e coleta de dados

Os dados sobre ICP obtidos em bancos de dados administrativos do ERJ foram analisados retrospectivamente. O banco das Autorizações de Internação Hospitalar (AIH) fornecido pelo DATASUS foi consultado para juntar dados sobre as ICPs realizadas em hospitais públicos e privados pagas pelo SUS entre 1990 e 2010.

O SUS é o Sistema Único de Saúde do Brasil. É financiado com fundos públicos, é unificado, universal e integral.¹⁴ O DATASUS contém dados do Departamento de Informática em Saúde do Ministério da Saúde e administra as informações financeiras e de saúde do SUS.¹⁵ AIH é um sistema de registro¹⁶ de toda admissão que ocorre em hospitais públicos e privados conveniados ao SUS.

Critérios para inclusão de pacientes: pessoas que residissem no ERJ, com ≥ 20 anos de idade, submetidas a uma única ICP entre 1999 e 2010. Critérios para exclusão de pacientes: indivíduos submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica durante o período estudado.

No banco de dados das AIH obtiveram-se: nome do paciente, sua data de nascimento, datas de internação e alta do hospital, sexo, endereço, nome da mãe e tipo de ICP.

Os procedimentos de ICP foram classificados de acordo com os códigos do banco de dados das AIH, como descritos em um estudo prévio,⁹ a saber: a) ICP sem colocação de *stent* (ICP-SS); b) ICP com colocação de *stent* (ICP-CS); e c) ICP

primária (ICP-P). Durante o período do estudo, o SUS não pagou por *stents* farmacológicos; portanto, ICP-CS se refere ao uso de *stents* convencionais.

O desfecho pós-procedimento foi morte por qualquer causa, e as informações sobre a morte dos pacientes foram obtidas no banco de dados das declarações de óbito (DO) do ERJ de 1999 a 2014. Para combinar as informações de ambos os bancos de dados, das AIH e das DO, o método de relacionamento probabilístico do Stata®14 (*Reclink*) foi utilizado, uma vez que não há um campo de identificação comum entre os dois bancos de dados, e isto consiste essencialmente em um algoritmo de busca aproximada. Este método permite combinar pesos para cada variável pré-definida, criando assim uma nova variável com um *score* em uma escala de zero a um, que indica a probabilidade de que os pares formados se refiram ao mesmo paciente. As variáveis pré-definidas foram o nome do paciente, data de nascimento e sexo.

Pares que tiveram *score* = 1,00 (combinações perfeitas) foram considerados pares verdadeiros. Pares que tiveram *score* entre $\geq 0,99$ e $< 1,00$ foram considerados combinações possíveis e foram revisados manualmente usando o nome da mãe e o endereço para definir se eles seriam considerados o mesmo paciente. Pares com *scores* menores do que 0,99 foram considerados “pares falsos”.

Para testar a sensibilidade e a especificidade do método de relacionamento probabilístico usado, as mortes intrahospitalares encontradas no banco de dados das AIH foram comparadas às informações combinadas do banco de dados das DO. De um total de 357 mortes intrahospitalares encontradas no banco de dados das AIH, 307 foram encontradas no processo de relacionamento com o banco de dados das DO, e não foram detectados quaisquer falsos positivos. Portanto, a sensibilidade e a especificidade estimadas foram 86% e 100%, respectivamente.

Depois do processo de relacionamento probabilístico, os pacientes foram classificados de acordo com sexo e faixas etárias: 20-49, 50-69 e ≥ 70 anos de idade. As causas de óbito foram obtidas no banco de dados das DO e classificadas de acordo com a 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (ICD-10)¹⁷ como DIC (códigos I20 a I25) ou doenças não isquêmicas do coração (qualquer outro código).

Como o banco de dados das AIH não contém informações sobre a data exata do procedimento de ICP, somente a data da admissão e da alta hospitalar dos pacientes, e como a duração média da internação hospitalar desses pacientes foi de 2 dias,⁹ para analisar a taxa de sobrevida a data da alta foi considerada o dia um. Taxas de sobrevida de curto e médio prazos foram definidas como a probabilidade de sobrevida até o 30º dia e um ano após a alta, respectivamente. Como há dois tipos de alta no banco de dados das AIH – alta hospitalar ou morte – os resultados de curto prazo incluíram a taxa de mortalidade intrahospitalar. Sobrevida de longo prazo foi definida como a probabilidade de sobrevida em até 10 ou 15 anos depois da alta hospitalar para comparações entre os tipos de ICP ou entre as faixas etárias e sexo, respectivamente.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (Faculdade de Medicina – UFRJ) em 18/10/2012 (1148/12).

Análise estatística

A análise estatística foi realizada baseada na distribuição dos dados. Como os testes Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov mostraram que a idade não era normalmente distribuída, as distribuições da idade foram descritas como mediana e intervalo interquartil (P25-P75). A distribuição de variáveis categóricas foi descrita como frequências relativas. As diferenças entre os grupos foram analisadas com o teste Kruskal-Wallis para variáveis contínuas, ou teste de qui-quadrado para variáveis categóricas. As probabilidades de sobrevida de curto, médio e longo prazos foram estimadas com o método de estimativas de sobrevida Kaplan-Meier. Os modelos de sobrevida foram estimados com a regressão de riscos proporcionais de Cox para comparar os riscos entre faixas etárias, sexo e tipos de ICP; intervalos de confiança de (IC 95%) foram calculados para expressar o grau de incerteza associado aos dados estatísticos para todas as análises dos subgrupos. Stata 14® foi usado em todas as análises. Os resultados dos testes com um valor de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

De um total de 22.735 pacientes, 3.472 foram excluídos e 19.263 foram selecionados (63,6% homens). As medianas das idades (P25-P75) para homens e mulheres foram 60 (52-68) e 62 (54-70) anos, respectivamente ($p < 0,05$). A frequência de

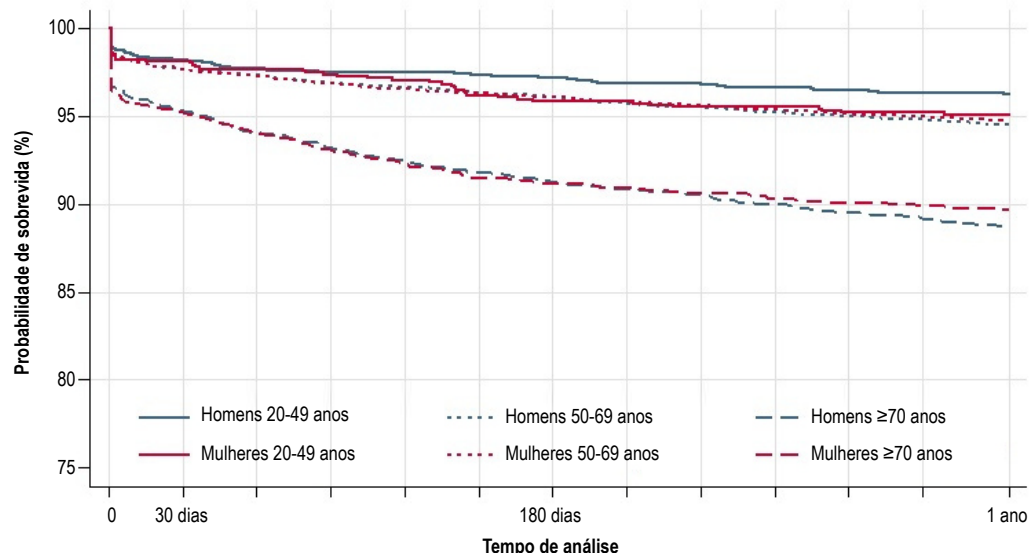
distribuição das faixas etárias 20-49, 50-69 e ≥ 70 anos para homens e mulheres foi de 16,2% e 13,1%, 63,9% e 60,1% e 19,9% e 26,8%, respectivamente ($p < 0,05$).

O tempo de acompanhamento mínimo e máximo foram de 4,0 e 15,0 anos, respectivamente, e 5.433 pacientes (65,1% homens) morreram durante o acompanhamento. As probabilidades de sobrevida e IC 95% para homens e mulheres foram, respectivamente, de curto prazo: 97,3% (97,0-97,6%) e 97,1% (96,6-97,4%), de médio prazo: 93,6% (93,2-94,1%) e 93,4% (92,8-94,0%), e de longo prazo: 55,7% (54,0-57,4%) e 58,1% (55,8-60,3%). Homens com idades de 20 a 49 anos tenderam a ter probabilidades de sobrevida mais altas em um acompanhamento de 9 anos, e depois disso esta tendência foi revertida (Tabela 1). Homens e mulheres com idades entre 50 e 69 anos tiveram a mesma probabilidade de sobrevida em um acompanhamento de 180 dias, e depois disso as mulheres tenderam a ter uma probabilidade de sobrevida mais alta (Tabela 1). Na faixa etária mais velha os homens tenderam a ter uma probabilidade de sobrevida mais alta em um acompanhamento de 180 dias, depois do que esta tendência também se inverteu. (Tabela 1). As Figuras 1 e 2 mostram as curvas estimadas de probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com sexo e faixa etária em um acompanhamento de 15 anos, respectivamente. A Tabela 2 mostra os riscos proporcionais de Cox e IC 95% referente a faixa etária e sexo.

Tabela 1 – Probabilidades de sobrevida de pacientes submetidos a uma única intervenção coronariana percutânea no estado do Rio de Janeiro paga pelo SUS entre 1999-2010 de acordo com idade e sexo

Acompanhamento	20-49 anos		50-69 anos		≥ 70 anos	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
	(n = 1.987)	(n = 917)	(n = 7.819)	(n = 4.224)	(n = 2.435)	(n = 1.881)
	[% (IC 95%)]	[% (IC 95%)]	[% (IC 95%)]	[% (IC 95%)]	[% (IC 95%)]	[% (IC 95%)]
1 dia	98,9 (98,3–99,3)	98,6 (97,6–99,2)	98,5 (98,2–98,8)	98,5 (98,1–98,9)	96,8 (96,0–97,4)	96,4 (95,4–97,1)
30 dias	98,2 (97,5–98,7)	98,0 (96,9–98,8)	97,7 (97,3–98,0)	97,7 (97,2–98,1)	95,3 (94,4–96,1)	95,2 (94,1–96,0)
180 dias	97,1 (96,3–97,8)	95,8 (94,2–96,9)	96,1 (95,7–96,5)	96,1 (95,5–96,6)	91,2 (90,0–92,3)	91,1 (89,7–92,3)
1 ano	96,2 (95,3–97,0)	95,0 (93,4–96,2)	94,5 (94,0–95,0)	94,7 (94,0–95,4)	88,7 (87,3–89,9)	89,6 (88,2–90,9)
2 anos	94,4 (93,3–95,3)	93,2 (91,4–94,7)	92,3 (91,6–92,8)	92,7 (91,9–93,5)	83,0 (81,5–84,4)	86,2 (84,6–87,7)
3 anos	92,9 (91,7–94,0)	91,7 (89,7–93,3)	89,7 (89,0–90,3)	90,7 (89,8–91,6)	77,7 (76,0–79,3)	82,6 (80,8–84,3)
4 anos	91,1 (89,8–92,3)	90,1 (88,0–91,8)	87,4 (86,6–88,1)	88,4 (87,4–89,4)	73,7 (71,9–75,4)	79,2 (77,3–80,9)
5 anos	89,4 (87,9–90,7)	88,4 (86,2–90,3)	84,9 (84,0–85,6)	85,9 (84,8–86,9)	69,5 (67,7–71,3)	75,8 (73,8–77,7)
6 anos	87,8 (86,2–89,2)	86,7 (84,2–88,8)	82,4 (81,5–83,2)	83,5 (82,3–84,6)	64,1 (62,1–66,0)	71,9 (69,8–74,0)
7 anos	85,7 (84,0–87,2)	84,9 (82,3–87,1)	79,9 (79,0–80,9)	81,4 (80,2–82,6)	59,9 (57,8–62,0)	68,5 (66,2–70,7)
8 anos	83,5 (81,6–85,1)	82,8 (79,9–85,2)	76,7 (75,6–77,7)	79,4 (78,0–80,7)	55,5 (53,2–57,6)	65,4 (63,0–67,7)
9 anos	81,9 (80,0–83,7)	81,7 (78,7–84,2)	73,7 (72,5–74,8)	77,4 (76,0–78,8)	51,6 (49,3–53,9)	61,8 (59,3–64,3)
10 anos	79,3 (77,1–81,3)	79,3 (76,1–82,1)	70,6 (69,3–71,8)	74,6 (73,0–76,1)	47,9 (45,5–50,3)	55,8 (53,0–58,5)
11 anos	77,5 (75,2–79,6)	78,2 (74,9–81,2)	67,8 (66,4–69,1)	71,8 (70,0–73,5)	44,3 (41,8–46,8)	51,8 (48,9–54,7)
12 anos	75,9 (73,4–78,1)	77,3 (73,9–80,4)	64,7 (63,1–66,1)	68,8 (66,9–70,7)	42,3 (39,6–44,9)	47,9 (44,7–51,0)
13 anos	73,8 (71,1–76,3)	75,5 (71,7–78,9)	61,4 (59,7–63,1)	66,5 (64,3–68,6)	39,1 (36,6–42,0)	45,8 (42,4–49,0)
14 anos	71,4 (68,2–74,4)	73,2 (68,6–77,3)	59,7 (57,8–61,6)	64,2 (61,7–66,6)	35,6 (32,3–39,0)	44,6 (41,1–48,0)
15 anos	69,6 (65,8–73,1)	72,3 (67,3–76,7)	57,7 (55,4–60,0)	61,9 (58,9–64,9)	35,6 (32,3–39,0)	42,0 (37,5–46,4)

IC: Intervalo de Confiança; SUS: Sistema Único de Saúde



Pacientes em risco

Homens 20-49 anos	1987 (35)	1952	(21)	1931	(18)	1913
Homens 50-69 anos	7819 (182)	7637	(122)	7515	(125)	7390
Homens ≥ 70 anos	2435 (114)	2321	(99)	2222	(62)	2160
Mulheres 20-49 anos	917 (17)	900	(21)	879	(7)	872
Mulheres 50-69 anos	4224 (97)	4127	(66)	4061	(59)	4002
Mulheres ≥ 70 anos	1881 (90)	1791	(76)	1715	(28)	1687

Figura 1 – Estimativas de sobrevida Kaplan-Meier de pacientes submetidos a uma única intervenção coronariana percutânea paga pelo SUS entre 1999 e 2010, conforme sexo e faixa etária em um ano de acompanhamento.

A respeito do tipo da ICP, os pacientes que foram submetidos a ICP-P, ICP-SS e ICP-CS tinham médias de idade de 61 ± 11 , 60 ± 11 , e 61 ± 10 anos, respectivamente ($p < 0,05$). Um total de 175, 2.652 e 2.606 mortes ocorreram dentre os pacientes submetidos a ICP-P, ICP-SS, e ICP-CS, respectivamente. Probabilidades de sobrevida a curto, médio e longo prazo para ICP-SS ($n = 6.967$) foram 96,9% (96,5-97,3%), 93,4% (92,7-93,9%) e 68,6% (67,4-69,6%), respectivamente; para ICP-CS ($n = 11.600$), foram 97,8% (97,5-98,1%), 94,2% (93,7-94,6%) e 68,4% (67,0-69,7%), respectivamente; e para ICP-P ($n = 696$), foram 89,8% (87,3-91,8%), 85,2% (82,3-87,6%) e 59,7% (49,8-68,2%), respectivamente. Uma vez que a ICP-CS e a ICP-P começaram a ser pagas pelo SUS em 2000 e 2004, respectivamente, a sobrevida a longo prazo para comparação dos três procedimentos foi medida até 10 anos de acompanhamento. A Figura 3 mostra as curvas estimadas de probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier e a tabela 2 apresenta os riscos proporcionais de Cox e IC 95% de acordo com o tipo da ICP. Em acompanhamentos de curto e médio prazos os pacientes submetidos à ICP-CS tiveram maior probabilidade de sobrevida do que aqueles submetidos à ICP-SS, mas depois de um acompanhamento de 2 anos, as probabilidades de sobrevida se tornaram semelhantes (HR 0,91, 95% CI 0,82-1,00, $p = 0,062$).

A DIC foi considerada a causa básica de óbito de 66,7%, 44,1% e 26,9% dos óbitos ocorridos dentro de 30 dias, um ano e 15 anos depois da alta hospitalar, respectivamente. Durante todo o período de acompanhamento, a ICP-P teve

uma porcentagem mais alta de óbitos devido à DIC (49,1%) em comparação à ICP-SS (25,9%) e ICP-CS (26,4%), $p < 0,05$.

Discussão

Os principais achados do presente estudo foram: 1) as mulheres tenderam a ter uma probabilidade de sobrevida levemente mais baixa em curto e médio prazo, mas maior probabilidade de sobrevida em longo prazo; 2) pacientes mais velhos tiveram probabilidades de sobrevida mais baixas; 3) a diferença entre as probabilidades de sobrevida dos pacientes submetidos a ICP-P em relação aos pacientes submetidos a ICP com e sem colocação de *stent* mudou apenas discretamente ao longo do tempo, já que esta diferença esteve concentrada no período imediatamente após a realização do procedimento; 4) embora as probabilidades de sobrevida de curto e médio prazo tenham sido mais altas nos pacientes submetidos à ICP-CS do que naqueles submetidos à ICP-SS, não se observaram quaisquer diferenças nas probabilidades de sobrevida a longo prazo entre os pacientes submetidos a ICP-CS e os pacientes submetidos a ICP-SS; 5) as probabilidades de sobrevida observadas foram mais baixas do que aquelas observadas em ECR.

Além disto, este estudo possui alguns pontos fortes. Primeiro, ele abordou um grande número de pacientes (19.263) acompanhados por mais de 15 anos, permitindo, assim, a observação de desfechos futuros de grande relevância. Segundo, embora somente dados das ICPs pagas pelo SUS tenham sido analisados e, portanto, os resultados encontrados

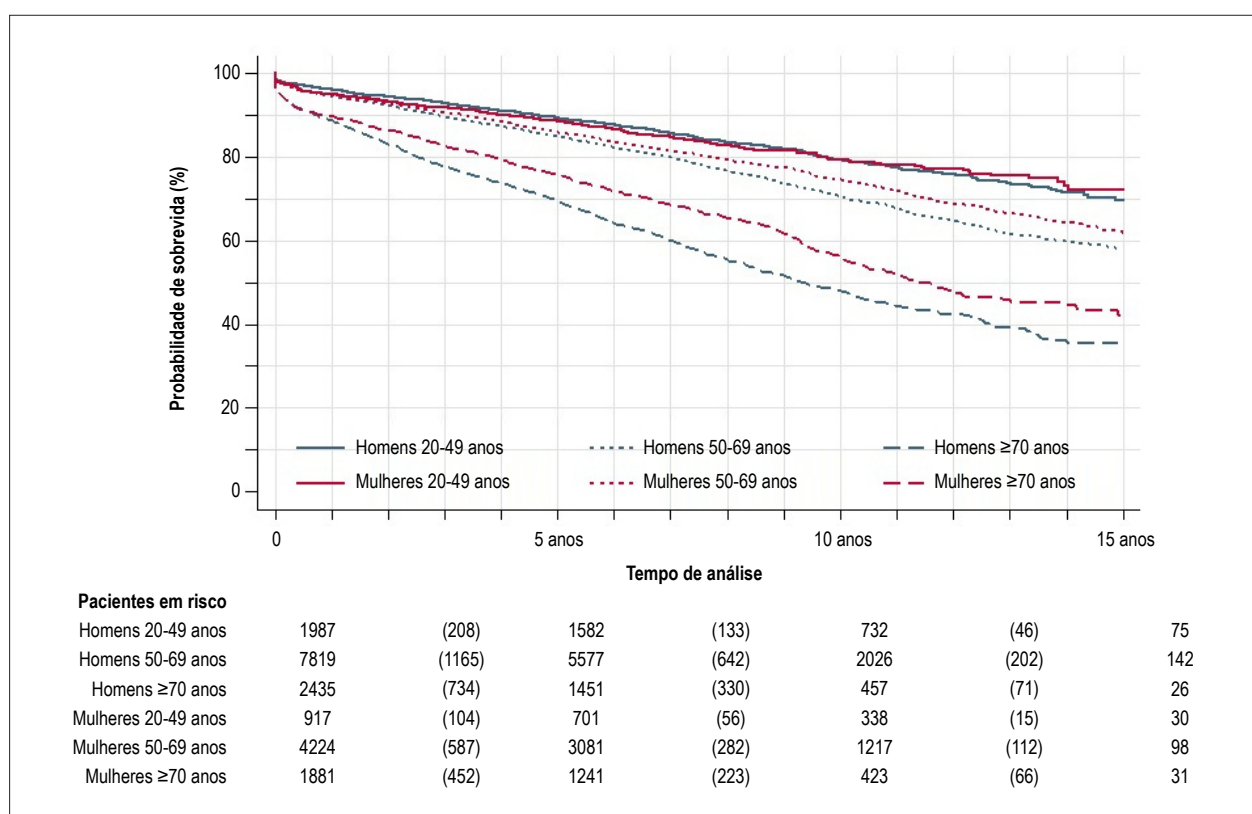


Figura 2 – Estimativas de sobrevida Kaplan-Meier de pacientes submetidos a uma única intervenção coronariana percutânea paga pelo SUS entre 1999 e 2010 de acordo com sexo e faixa etária em 15 anos de acompanhamento.

Tabela 2 – Riscos proporcionais de Cox e intervalo de confiança de 95% após 30 dias, um ano e 15 anos de acompanhamento de pacientes submetidos a uma única intervenção coronariana percutânea no estado do Rio de Janeiro paga pelo SUS entre 1999-2010 conforme faixa etária, sexo e tipo de procedimento

	Curto prazo	Médio prazo	Longo prazo
	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)
Faixa etária			
(50-69 anos)/(20-49 anos)	1,30 (0,97–1,75)	1,33 (1,09–1,61)	1,45 (1,32–1,58)
(≥70 anos)/(20-49 anos)	2,67 (1,97–3,62)	2,74 (2,24–3,35)	2,87 (2,61–3,16)
(≥70 anos)/(50-69 anos)	2,05 (1,71–2,46)	2,07 (1,84–2,33)	2,01 (1,89–2,13)
Sexo*			
Mulher/Homem - 20-49 anos de idade	1,05 (0,59–1,88)	1,32 (0,91–1,92)	0,99 (0,83–1,19)
Mulher/Homem - 50-69 anos de idade	0,99 (0,78–1,27)	0,96 (0,81–1,13)	0,87 (0,81–0,94)
Mulher/Homem - ≥70 anos de idade	1,03 (0,79–1,36)	0,91 (0,76–1,10)	0,78 (0,71–0,86)
Tipo de ICP†			
(ICP-CS)/(ICP-SS)	0,71 (0,59–0,85)	0,87 (0,77–0,98)	0,98 (0,92–1,04)
(PCI-P)/(ICP-SS)	3,34 (2,55–4,37)	2,32 (1,87–2,87)	1,32 (1,13–1,55)
(PCI-P)/(ICP-CS)	4,72 (3,62–6,15)	2,68 (2,18–3,30)	1,38 (1,18–1,60)

IC: intervalo de confiança; ICP-P: intervenção coronariana percutânea primária; ICP-CS: intervenção coronariana percutânea com colocação de stent; ICP-SS: intervenção coronariana percutânea sem colocação de stent; Médio prazo: até 1 ano de acompanhamento; Curto prazo: até 30 dias de acompanhamento; (*) Longo prazo: até 15 anos de acompanhamento; (†) Longo prazo: até 10 anos de acompanhamento

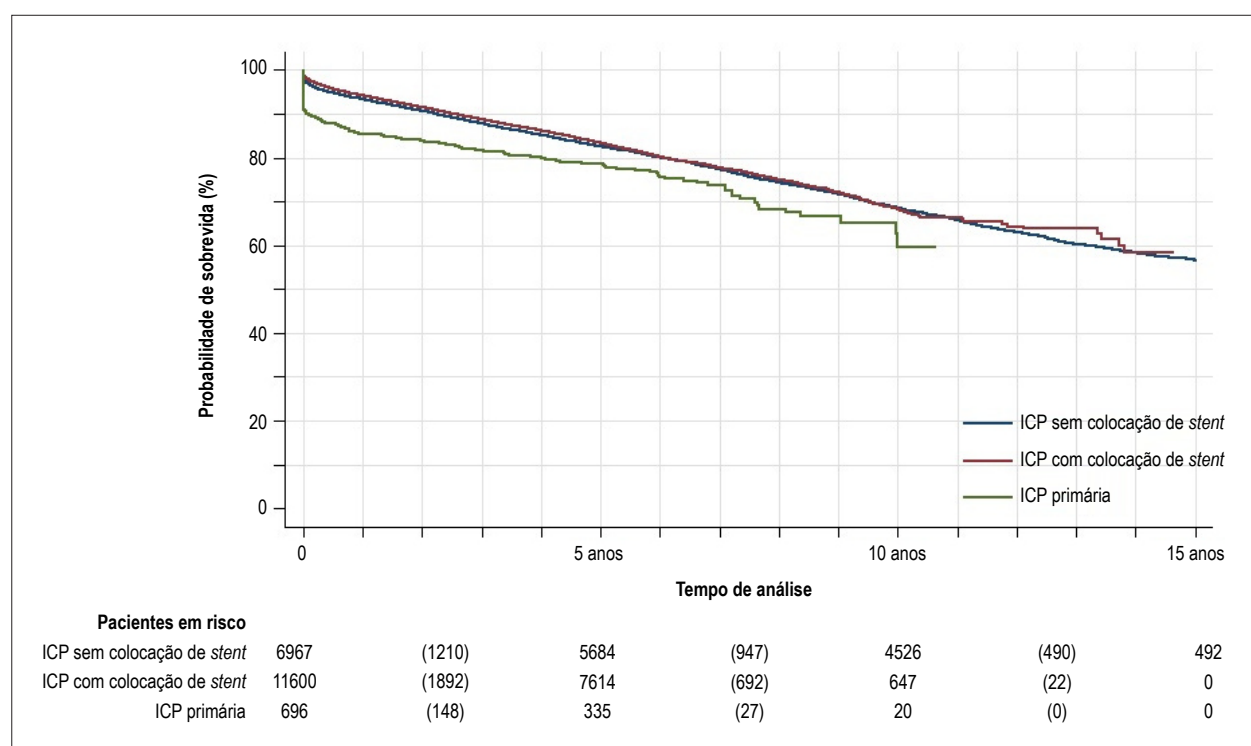


Figura 3 – Estimativas de sobrevida Kaplan-Meier de pacientes submetidos a uma única intervenção coronariana percutânea paga pelo SUS entre 1999 e 2010 conforme o tipo de ICP.

possam não refletir aqueles observados em relação às ICPs pagas exclusivamente com recursos particulares, no ERJ as ICPs pagas pelo SUS constituem a maioria dos procedimentos de ICP realizados. Somente em torno de 25,3% e 33,5% da população do ERJ em 2000 e 2010, respectivamente, tinham algum plano de saúde particular,¹⁸ então pelo menos 7 entre cada 10 procedimentos de ICP realizados no ERJ entre 1999 e 2010 foram certamente pagos pelo SUS. Terceiro, os dados analisados são do terceiro estado brasileiro mais populoso e correspondem a 23 hospitais no ERJ o que possibilitou avaliar uma ampla gama de pacientes e um grande número de hospitais, que representam os pacientes tratados na prática.

Quanto ao sexo, estudos anteriores avaliaram as diferenças de sobrevida e de mortalidade entre os sexos depois de uma ICP. Embora a maioria concorde que as mulheres apresentem uma prevalência mais alta de fatores de risco clínicos e comorbidades quando submetidas a uma ICP,¹⁹ há evidências conflitantes se o sexo representa um fator de risco independente de sobrevida ou de mortalidade depois de uma ICP. Os dados coletados de hospitais alemães sobre ICP com ou sem colocação de stent em síndromes coronárias estáveis e agudas mostraram que, depois de ajustar por idade, as mulheres tinham uma taxa de mortalidade mais alta do que os homens somente quando a ICP fora realizada no contexto de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST.²⁰ No estudo CLARIFY,²¹ homens e mulheres submetidos a ICP devido a DIC estável apresentaram mortalidade semelhante em um ano de acompanhamento após ajuste

pelas condições clínicas de base. Por outro lado, dados do Reino Unido e da Suécia²² mostram que o gênero feminino foi um preditor independente de morte por todas as causas dentro de 30 dias e um ano após a realização de ICP no contexto de síndromes coronarianas agudas ou crônicas após ajuste por idade. Neste estudo, em que as condições clínicas de base não foram ajustadas, as mulheres com idades ≥ 50 anos tenderam a ter probabilidades de sobrevida mais baixas do que os homens da mesma faixa etária em um acompanhamento de 180 dias, e na faixa etária mais jovem, as mulheres tenderam a ter uma probabilidade de sobrevida menor, mesmo depois de um acompanhamento de 1 ano.

Quanto às probabilidades de sobrevida de longo prazo, a maioria dos estudos têm períodos de acompanhamento mais curtos em comparação aos deste estudo. Berger et al.,²³ acompanharam 4.284 pacientes na cidade de Nova York durante uma média de três anos. Embora os homens e as mulheres tivessem as mesmas taxas de mortalidade intrahospitalar, o gênero feminino foi independentemente associado a uma redução do risco de morte a longo prazo. Da mesma forma, o estudo BARI²⁴ mostrou que após ajuste pelas condições clínicas de base, as mulheres apresentaram sobrevida mais alta em um acompanhamento de 5 anos quando tratadas com ICP para a doença coronariana multiarterial. No presente estudo, as mulheres também tenderam a ter probabilidades de sobrevida a longo prazo mais altas, embora na faixa etária mais jovem esta tendência somente ocorreu depois de 10 anos de acompanhamento.

A tabela de expectativa de vida de 2015 mostra que na população geral do ERJ a expectativa de vida das mulheres é mais alta do que a dos homens nas faixas etárias abordadas neste estudo: 22,6 e 18,8 anos para mulheres e homens com 60 anos de idade, respectivamente, e 9,1 e 8,0 anos para mulheres e homens com ≥ 80 anos de idade, respectivamente.²⁵ Entretanto, não se sabe se a sobrevida de homens e mulheres brasileiros com doença arterial coronariana é diferente. Em um estudo realizado na Noruega com pacientes admitidos em um hospital que haviam sofrido um primeiro episódio de infarto agudo do miocárdio, não foram observadas diferenças nas taxas de letalidade ajustadas por idade entre os sexos em 28 dias, um ano ou 10 anos para pacientes com idades < 60 anos.²⁶ Entretanto, em pacientes com idades ≥ 60 anos, para os mesmos períodos, as mulheres apresentaram letalidades mais baixas. Na Suécia, as mulheres que apresentaram infarto do miocárdio, que foram ou não admitidas em um hospital, durante um período de 23 anos mostraram uma taxa de sobrevida 9% mais alta.²⁷ Diversas justificativas existem para explicar estes resultados conflitantes, tais como atributos biológicos e comportamentos sociais; entretanto, tais explicações são altamente especulativas. Independentemente das causas, com base em nossos resultados, parece que a ICP reduz a diferença nas taxas de sobrevida que favorece as mulheres em detrimento dos homens, principalmente entre casos envolvendo pacientes mais jovens (< 50 anos), e alguns anos depois da intervenção as mulheres voltam a ter uma probabilidade de sobrevida maior do que os homens, tal como observado na população geral.

Em concordância com outros estudos, também observamos que indivíduos mais idosos têm probabilidades mais baixas de sobrevida do que os mais jovens. Dados do Registro de Angioplastia do Estado de Nova York de pacientes submetidos à ICP, de emergência ou eletiva, mostraram que quando estratificados por faixa etária, a taxa geral de mortalidade intrahospitalar em pacientes com ≥ 80 anos foi três vezes mais alta do que em pacientes com idades entre 60 e 79 anos, e sete vezes mais alta do que em pacientes com idade < 60 anos.²⁸ Uma análise conjunta de dez ECR,²⁹ com um acompanhamento médio dos pacientes sobreviventes de 5,9 anos, mostrou uma taxa de mortalidade total de 16% de pacientes submetidos à angioplastia com balão ou à ICP com implante de *stent* convencional. Em relação à faixa etária, a taxa de mortalidade de pacientes com < 55 , 55-64 e ≥ 65 anos foi 8%, 14% e 20%, respectivamente, mostrando um efeito gradual da idade na mortalidade.

A respeito das diferenças nos resultados depois da ICP com ou sem colocação de *stent*, enquanto não há dúvidas de que a colocação de *stent* convencional reduz a taxa de restenose e de revascularização,³⁰ a maioria dos ECR não demonstrou qualquer vantagem quanto à mortalidade com a colocação de *stent* convencional sobre a angioplastia com balão. O grupo BENESTENT não encontrou qualquer diferença na mortalidade intrahospitalar e na mortalidade em 7 meses, um ano e 5 anos, de pacientes com angina estável submetidos à ICP-CS ou à angioplastia com balão.^{31,32} Uma meta-análise de ECR comparando ambos os procedimentos no contexto da doença arterial coronariana estável mostrou apenas um pequeno benefício nas taxas de mortalidade geral com o uso de *stent*, correspondente a uma média de três, cinco e seis

vidas salvas por 1.000 pacientes tratados em 30 dias, 6 meses e 12 meses, respectivamente.³³ Entretanto, não foi possível garantir que este pequeno benefício relacionado às taxas de mortalidade ocorreu devido à colocação de *stent* e não a diferenças em relação a outras intervenções, uma vez que terapias mais agressivas pós-intervenção foram observadas no grupo com *stent*. Quanto às informações sobre infarto agudo do miocárdio, Suryapranata et al.,³⁴ mostraram que, no acompanhamento de 24 meses, as taxas de reinfarto e de revascularização subsequente do vaso acometido foram mais altas nos pacientes submetidos à angioplastia com balão, mas nenhuma diferença foi observada nas taxas de mortalidade entre o grupo com *stent* e o grupo com balão.

Em relação aos estudos observacionais, a análise dos dados do Sistema de Informação de Angioplastia Coronária do Estado de Nova York,³⁵ mostrou que as taxas de mortalidade intrahospitalares não eram diferentes entre a ICP com e sem colocação de *stent*, mas que a diferença entre as taxas de mortalidade entre os dois procedimentos aumentava aproximadamente seis meses depois do procedimento, favorecendo a ICP-CS, e depois tal diferença permanecia constante durante um acompanhamento de dois anos. Nosso estudo também observou uma maior probabilidade de sobrevida em pacientes submetidos à ICP-CS; entretanto, a diferença de sobrevida entre ICP-CS e ICP-SS foi maior no início do acompanhamento, ficando menor em períodos de acompanhamento mais longos e, finalmente, de 2 a 10 anos não se observaram diferenças nas probabilidades de sobrevida. Portanto, depois destes resultados, estudos futuros devem ser realizados para verificar se a ICP com implante de *stents* farmacológicos mostram resultados diferentes comparados aos do *stent* convencional ou aos da angioplastia com balão, e se a colocação de *stent* tem boa relação custo-benefício em comparação à angioplastia com balão para o sistema público de saúde no ERJ.

Finalmente, as taxas de mortalidade observadas neste estudo são mais altas do que aquelas encontradas em ECR. Em um ECR realizado nos Estados Unidos e no Canadá, com pacientes com doença arterial coronariana estável e aguda,³⁶ 0,4% e 1,2% dos pacientes submetidos à ICP-CS e à angioplastia com balão morreram, respectivamente, em comparação a 4,3% e 5,2%, respectivamente, em nosso estudo em 6 meses de acompanhamento. Boden et al.,³⁷ informaram uma mortalidade acumulada de 7,6% em um acompanhamento de 4,6 anos em pacientes com doença arterial coronariana estável submetidos a ICP ($\sim 3\%$ com *stent* farmacológico), enquanto em nosso estudo 16,3% dos pacientes submetidos a ICP-CS morreram em um acompanhamento de 5 anos. Em um acompanhamento de 53% da população original do estudo anterior, Sedlis et al.,³⁸ informaram que 25% dos pacientes submetidos a ICP morreram dentro de 15 anos contra 28,2% de mortes observadas neste estudo. Estas discrepâncias tendem a ser explicadas pela problemática extrapolação dos resultados de ECR para a população geral por causa dos seus critérios rígidos de inclusão e exclusão. Portanto, este estudo observacional disponibiliza informações a respeito dos resultados obtidos na prática médica diária na população de pacientes assistidos pelo SUS e, assim, estudos observacionais deveriam ser considerados complementares

aos ECR. Dessa forma, as indicações de ICP, especialmente em casos de doença coronariana estável e em pacientes mais idosos, deveriam ser revistas, uma vez que as probabilidades de sobrevida observadas em tais casos foram mais baixas do que as esperadas quando apenas o tratamento clínico é utilizado. É necessário enfatizar que os casos selecionados foram submetidos a um único procedimento durante o período do estudo, e que eles provavelmente representam casos de melhor prognóstico no largo espectro das apresentações clínicas das DIC.

Algumas limitações inerentes aos estudos observacionais devem ser realçadas. Os dados fornecidos se limitaram àqueles incluídos no banco de dados das AIH. O banco de dados das AIH foi criado com fins administrativos e, portanto, não inclui algumas informações clínicas importantes, como comorbidades, medicamentos prescritos, número de vasos acometidos e situação socioeconômica dos pacientes, o que pode ter influenciado nossos resultados. Além disso, estes bancos de dados secundários não seguiram protocolos estritos de coleta de dados, e podem ser considerados de menor qualidade em comparação aos dados coletados nos ECR. Mesmo assim, atualmente o banco de dados das AIH é a melhor ferramenta disponível no sistema de saúde público brasileiro para este tipo de estudo devido à sua abrangência e acessibilidade.

Conclusão

O presente estudo informa a probabilidade de sobrevida em 30 dias, um ano e 15 anos de acompanhamento de um grande número de pacientes submetidos a um único procedimento de ICP pago pelo Sistema Único de Saúde brasileiro no estado do Rio de Janeiro. As mulheres tendem a ter uma probabilidade levemente mais baixa de sobrevida do que os homens em acompanhamentos de 30 dias e um ano, mas as mulheres têm uma probabilidade mais alta de sobrevida em 15 anos, especialmente na faixa etária maior ou igual a 70 anos. Além disso, os pacientes submetidos a procedimentos de ICP sem colocação de *stent* tiveram uma probabilidade mais baixa de sobrevida em 30 dias e em um ano após o procedimento, embora nenhuma diferença tenha sido observada após dois anos de acompanhamento entre pacientes submetidos a angioplastia com *stent* e angioplastia com balão.

Referências

1. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016;4(13):256.
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-544.
3. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-45.
4. Organization for Economic Cooperation and Development. (OECD). Health at a Glance 2015: OECD Indicators, OECD Publishing Paris; 2015.

Estes resultados, que espelham a prática médica no universo da saúde brasileira, poderão ajudar os médicos a tomar decisões a respeito da indicação de ICP levando em conta as questões levantadas sobre os benefícios reais de tal procedimento.

Acknowledgments

O CAPES forneceu apoio financeiro parcial a este estudo (governo brasileiro).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: de Souza e Silva CG, Klein CH, Godoy PH, Salis LHA, de Souza e Silva NA; Obtenção de dados: Klein CH, Godoy PH, de Souza e Silva NA; Análise estatística: de Souza e Silva CG, Klein CH; Redação do manuscrito: de Souza e Silva CG; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Klein CH, Godoy PH, Salis LHA, de Souza e Silva NA.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela CAPES.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Christina Grüne de Souza e Silva pelo Instituto do Coração Edson Saad - Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (Faculdade de Medicina – UFRJ) sob o número de protocolo 1148/12. 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.

5. Grech ED. ABC of interventional cardiology: percutaneous coronary intervention. I: history and development. *BMJ*. 2003;326(7398):1080-2.
6. Switaj TL, Christensen SR, Brewer DM. Acute coronary syndrome: current treatment. *Am Fam Physician*. 2017;95(4):232-40.
7. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JC, Fletcher BJ, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with sTABELA ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2014;130(19):1749-67.

8. Marso SP, Teirstein PS, Kereiakes DJ, Moses J, Lasala J, Grantham JA. Percutaneous coronary intervention use in the United States: defining measures of appropriateness. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(2):229-35.
9. de Souza e Silva CG, Klein CH, Godoy PH, de Souza e Silva NA. Trends and hospital mortality in myocardial revascularization procedures covered by the Brazilian Unified Health System in Rio de Janeiro State from 1999 to 2010. *Int J Cardiovasc Sci.* 2016;29(6):477-91.
10. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With STABLE Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(17):2212-41.
11. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, et al; ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in STABLE angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10115):31-40. Erratum in: *Lancet.* 2018;391(10115):30.
12. Silverman SL. From randomized controlled trials to observational studies. *Am J Med.* 2009;122(2):114-20.
13. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, Joseph L, Labrecque M, Tu JV, et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation.* 2009;119(24):3101-9.
14. Marques RM, Piola S, Carrillo Roa A. Health system in Brazil: organization and financing. Rio de Janeiro: ABRÉS; Brasília: Ministério da Saúde, Departamento de Economia da Saúde, Investimentos e Desenvolvimento; OPAS/OMS no Brasil; 2016.
15. Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. Datasus. Informações de saúde – epidemiológicas e mortalidade [Citado em 2017 Jun 2]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br>
16. Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. Sistema Nacional de Auditoria. Departamento Nacional de Auditoria do SUS [Citado em 2017 Jun 2]. Disponível em: <http://sna.saude.gov.br>
17. World Health Organization. (WHO). The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva; 1992.
18. Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Perfil do setor – dados e indicadores do setor [Citado em 2017 Mai 25]. Disponível em: <http://www.ans.gov.br>
19. Bavishi C, Bangalore S, Patel D, Chatterjee S, Trivedi V, Tamis-Holland JE. Short and long-term mortality in women and men undergoing primary angioplasty: A comprehensive meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015 Nov 1;198:123-30.
20. Heer T, Hochadel M, Schmidt K, Mehilli J, Zahn R, Kuck KH, et al. Sex differences in percutaneous coronary intervention-insights from the coronary angiography and ICP registry of the German Society of Cardiology. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(3):pii: e004972.
21. Danchin N, Ferrieres J, Guenoun M, Cattan S, Rushton-Smith SK, Greenlaw N, et al; CLARIFY Investigators. Management of outpatients in France with STABLE coronary artery disease. Findings from the prospective observational Longitudinal Registry of patients with STABLE coronary artery disease (CLARIFY) registry. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107(8-9):452-61.
22. Kunadian V, Qiu W, Lagerqvist B, Johnston N, Sinclair H, Tan Y, et al; National Institute for Cardiovascular Outcomes Research and Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registries. Gender differences in outcomes and predictors of all-cause mortality after percutaneous coronary intervention (Data from United Kingdom and Sweden). *Am J Cardiol.* 2017;119(2):210-6.
23. Berger JS, Sanborn TA, Sherman W, Brown DL. Influence of sex on in-hospital outcomes and long-term survival after contemporary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2006;151(5):1026-31.
24. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman BR, Bittner V, et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation.* 1998;98(13):1279-85.
25. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2015: Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. [Citado em 2017 Mai 23]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>
26. Langørgen J, Igland J, Volset SE, Averina M, Nordrehaug JE, Tell GS, et al. Short-term and long-term case fatality in 11 878 patients hospitalized with a first acute myocardial infarction, 1979-2001: the Western Norway cardiovascular registry. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(5):621-7.
27. Isaksson RM, Jansson JH, Lundblad D, Näslund U, Zingmark K, Eliasson M. Better long-term survival in young and middle-aged women than in men after a first myocardial infarction between 1985 and 2006. An analysis of 8630 patients in the northern Sweden MONICA study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011 Jan 5;11:1.
28. Feldman DN, Gade CL, Slotwiner AJ, Parikh M, Bergman G, Wong SC, et al; New York State Angioplasty Registry. Comparison of outcomes of percutaneous coronary interventions in patients of three age groups (<60, 60 to 80, and >80 years) (from the New York State Angioplasty Registry). *Am J Cardiol.* 2006;98(10):1334-9.
29. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9670):1190-7.
30. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1994;331(8):496-501.
31. Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, Suryapranata H, Mast G, Klugmann S, et al. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow-up of Benestent trial. *Benestent Study Group. J Am Coll Cardiol.* 1996;27(2):255-61.
32. Kiemeneij F, Serruys PW, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Albertsson P, et al. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: five-year clinical follow-up of Benestent-I trial. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(6):1598-603.
33. Nordmann AJ, Hengstler P, Leimenstoll BM, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of stents versus balloon angioplasty in non-acute coronary artery disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2004;25(1):69-80.
34. Suryapranata H, Ottervanger JP, Nibbering E, van 't Hof AW, Hoorntje JC, de Boer MJ, et al. Long term outcome and cost-effectiveness of stenting versus balloon angioplasty for acute myocardial infarction. *Heart.* 2001;85(6):667-71.
35. Hannan EL, Racz MJ, Arani DT, McCallister BD, Walford G, Ryan TJ. A comparison of short- and long-term outcomes for balloon angioplasty and coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(2):395-403.
36. Weaver WD, Reisman MA, Griffin JJ, Buller CE, Leimgruber PP, Henry T, et al. Optimum percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with routine stent strategy trial (OPUS-1): a randomised trial. *Lancet.* 2000;355(9222):2199-203.
37. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without ICP for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1503-16.
38. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, et al. Effect of ICP on Long-Term Survival in Patients with STABLE Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med.* 2015;373(20):1937-46.



Efeitos da Rosuvastatina sobre Apolipoproteína J em Artérias de Ratos Lesionadas com Balão

Effects of Rosuvastatin on Apolipoprotein J in Balloon-Injured Carotid Artery in Rats

Ning Yang, Bo Dong, Jinyu Yang, Yang Li, Lu Kou, Yue Liu, Qin Qin

Department of Cardiovascular, Tianjin Chest Hospital, Tianjin - China

Resumo

Fundamento: A reestenose após intervenção coronária percutânea (ICP) na doença coronariana continua um problema não solucionado. Estudos relataram que os níveis de clusterina (CLU), também chamada de apolipoproteína (Apo) J, encontram-se elevados na progressão da reestenose pós-angioplastia e na aterosclerose. Contudo, seu papel na hiperplasia neointimal ainda é controverso.

Objetivo: Elucidar o papel da Apo J na hiperplasia neointimal na artéria carótida utilizando um modelo experimental com ratos *in vivo*, com e sem intervenção com rosuvastatina.

Métodos: ratos Wistar machos foram divididos aleatoriamente em três grupos – grupo controle (n = 20), grupo modelo (n = 20), e grupo intervenção com estatina (n = 32). Os ratos no grupo intervenção receberam 10 mg/kg de rosuvastatina. Um cateter Fogarty 2 F foi introduzido para induzir lesão vascular. A formação de neointima foi analisada 1, 2, 3 e 4 semanas após lesão com balão. Concentrações de Apo J foram medidas por PCR em tempo real, imuno-histoquímica e *western blotting*.

Resultados: A razão área íntima/média (I/M) aumentou após a lesão com balão e atingiu o valor máximo 4 semanas pós-lesão no grupo modelo; observou-se um pequeno aumento na I/M na semana 2, que cessou após a administração de rosuvastatina. Os níveis de mRNA e proteína da Apo J nas artérias carótidas aumentaram significativamente após administração de rosuvastatina em comparação ao grupo modelo, atingindo o máximo na semana 2, mais cedo em comparação ao grupo modelo (semana 3).

Conclusão: A Apo J atuou como reagente de fase aguda após lesão com balão nas artérias carótidas de ratos. A rosuvastatina pode reduzir a formação de neointima por aumento de Apo J. Nossos resultados sugerem que a Apo J exerce um papel protetor na reestenose após lesão com balão em ratos. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(4):562-568)

Palavras-chave: Doença da Artéria Coronária; Intervenção Coronária Percutânea; Rosuvastatina Cálcica; Apolipoproteína J; Reestenose Coronária; Ratos.

Abstract

Background: Restenosis after percutaneous coronary intervention in coronary heart disease remains an unsolved problem. Clusterin (CLU) (or Apolipoprotein [Apo] J) levels have been reported to be elevated during the progression of postangioplasty restenosis and atherosclerosis. However, its role in neointimal hyperplasia is still controversial.

Objective: To elucidate the role of Apo J in neointimal hyperplasia in a rat carotid artery model *in vivo* with or without rosuvastatin administration.

Methods: Male Wistar rats were randomly divided into three groups: the control group (n = 20), the model group (n = 20) and the statin intervention group (n = 32). The rats in the intervention group were given 10mg/kg dose of rosuvastatin. A 2F Fogarty catheter was introduced to induce vascular injury. Neointima formation was analyzed 1, 2, 3 and 4 weeks after balloon injury. The level of Apo J was measured by real-time PCR, immunohistochemistry and western blotting.

Results: Intimal/medial area ratio (intimal/medial, I/M) was increased after balloon-injury and reached the maximum value at 4 weeks in the model group; I/M was slightly increased at 2 weeks and stopped increasing after rosuvastatin administration. The mRNA and protein levels of Apo J in carotid arteries were significantly upregulated after rosuvastatin administration as compared with the model group, and reached maximum values at 2 weeks, which was earlier than in the model group (3 weeks).

Conclusion: Apo J served as an acute phase reactant after balloon injury in rat carotid arteries. Rosuvastatin may reduce the neointima formation through up-regulation of Apo J. Our results suggest that Apo J exerts a protective role in the restenosis after balloon-injury in rats. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(4):562-568)

Keywords: Coronary Artery Disease; Percutaneous Coronary Intervention; Rosuvastatin Calcium; Apolipoprotein J; Coronary Restenosis; Rats.

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

Correspondência: Qin Qin •

Nº. 261 Taierzhuang South Road, Jinnan District, Tianjin. 300222, Tianjin – China

E-mail: qinqintj@163.com

Artigo recebido em 07/12/2017, revisado em 07/05/2018, aceito em 09/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180163

Introdução

A doença coronária é uma das doenças cardiovasculares mais comuns, com alta morbidade e mortalidade. As principais técnicas consideradas eficazes para revascularização do miocárdio são a intervenção coronária percutânea (ICP) e a cirurgia de *bypass* coronário. A angioplastia coronária transluminal percutânea (ACTP) é um método eficaz para o tratamento da doença coronária, mas seu efeito em longo prazo é influenciado por uma alta taxa de reestenose. Apesar de *stents* farmacológicos, combinados à terapia antiplaquetária dupla, reduzirem a ocorrência de reestenose, a taxa de incidência ainda excede 10%.^{1,2} O mecanismo da reestenose após a ICP tem sido amplamente estudado em todo o mundo, porém, alvos moleculares ou celulares eficazes para o tratamento da reestenose após ICP precisam ser identificados urgentemente.

A clusterina (CLU), ou apolipoproteína (Apo) J, é uma glicoproteína heterodimérica composta por subunidades α e β , ligadas por uma ponte dissulfeto.^{3,4} O gene que codifica a Apo J está localizado no cromossomo 8p21-p12, e codifica duas principais isoformas – CLU secretória (CLUs) e CLU nuclear (CLUn).⁵ Estudos prévios relataram que a Apo J é induzida durante a progressão da reestenose pós-angioplastia e da aterosclerose.⁶⁻⁹ No entanto, o papel da Apo J na hiperplasia neointimal é ainda controverso. Há estudos relatando que a Apo J pode estimular a proliferação e a migração de células do músculo liso vascular (CMLV) em ratos *knockouts* para CLU inibindo a expressão de p53 e p21, e promover reestenose.^{10,11} Por outro lado, Kim et al.¹² revelaram que a superexpressão de CLUs pode inibir a migração e a proliferação de CMLV e inibir a apoptose celular. Em vista dos resultados controversos, nosso objetivo foi elucidar o papel da Apo J na hiperplasia neointimal, usando a artéria carótida de ratos *in vivo*, com ou sem administração de rosuvastatina.

Métodos

Animais

Ratos Wistar machos pesando 350-400g foram divididos aleatoriamente em três grupos – grupo controle (n = 20), grupo modelo (n = 20) e grupo intervenção (estatina) (n = 32). Os ratos de todos os grupos foram então divididos aleatoriamente em 4 grupos conforme momento de avaliação após lesão induzida com balão –1, 2 3 ou 4 semanas. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do hospital de tórax Tianjin.

Lesão com balão

Os ratos foram pesados no dia da cirurgia e divididos aleatoriamente em três grupos. No grupo intervenção, os ratos receberam 10mg/kg de rosuvastatina. Um cateter de Fogarty 2F foi introduzido para induzir lesão vascular como descrito anteriormente.¹³ Em resumo, os ratos foram anestesiados após injeção intraperitoneal de hidrato de cloral 10% na dose 0,3 mL/100 g de peso corporal. Um cateter balão 2F foi inserido na artéria carótida, saída para a aorta. O balão foi então inflado, desinflado, e puxado para trás três vezes para expor o endotélio.

Após 1, 2, 3 ou 4 semanas, os ratos foram anestesiados por injeção intraperitoneal de hidrato de cloral 10% na dose 0,3 mL/100 g de peso corporal e sacrificados após a 4ª semana administrando-se 2-3mL de solução de cloreto de potássio via veia subclávia. A artéria carótida direita foi removida; 0,3 cm foi fixada em formalina neutra a 10% para análise patológica, e a outra parte imediatamente congelada em nitrogênio líquido e armazenado a -80°C para análise futura.

Coloração com hematoxilina e eosina (HE)

As amostras do vaso foram fixadas em solução de formaldeído por 3-4 horas. Foram realizadas hidratação e inclusão em parafina de rotina. As seções foram cortadas uniformemente em uma espessura de 4 μ m. A lesão dos vasos sanguíneos foi analisada em microscópio.

Teste de imuno-histoquímica (IHQ)

Os níveis de Apo J foram avaliadas por IHQ na artéria carótida do rato. O anticorpo primário (IgG de coelho anti-Apo J humano) foi comprado da empresa Santa Cruz, Inc. (número no catálogo sc-8354). O anticorpo secundário (anticorpo produzido em cabra anti IgG de rato/coelho) foi adquirido da empresa Maixin BioTech (Fuzhou, China). Todas as fotos foram capturadas e salvas usando o sistema ISCapture, e a coleta e análise de dados realizadas pelo programa de processamento de imagens Image Pro Plus 6.

Ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA)

Amostras de sangue venoso foram coletadas e centrifugadas a 3000r/min. O sobrenadante foi coletado usando uma micropipeta e armazenado em geladeira a -20°C. As amostras foram então descongeladas à temperatura ambiente para serem submetidas ao ELISA, o qual foi realizado usando um kit comercial (Rat Competitive ELISA for Apolipoprotein J A 252 SC) seguindo instruções do fabricante.

Reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real (Real-time PCR)

Os níveis de mRNA da Apo J foram detectadas por PCR em tempo real na artéria carótida do rato. O RNA foi extraído pelo método de extração em fase única com reagente Trizol, e realizada transcrição reversa. Os primers usados para amplificação da Apo J foram: *forward*, TAA GGA GAT TCA GAA CGC CG; *reverse*, ATC CCT GGT GTC ATC TAG AG. Os primers para o controle GAPDH foram: *forward*, GTG ATG CTG GTG CCG AGT AG; *reverse*, GGT GGC AGT GAT GGC GTG C. As reações de PCR em tempo real foram preparadas seguindo as instruções do sistema SYBR®Premix Ex Taq™ (Perfect Real Time). Os níveis de mRNA em cada amostra foram calculados como $2^{-\Delta\Delta C_t}$.

Western blotting

As proteínas foram extraídas de 30mg da artéria carótida de ratos. Em resumo, as proteínas foram separadas por SDS-PAGE com gel de separação a 10% e gel concentrado a 5%. Em seguida, as proteínas separadas foram transferidas para membranas PVDF (fluoreto de polivinilideno). As membranas foram bloqueadas

e incubadas com anticorpos. Níveis relativos de Apo J foram analisados pelo programa de análise Image Lab. Beta-actina foi usada como controle. As bandas foram quantificadas pelo programa QUANTITY ONE (Bio-Rad, Hercules, CA, EUA).

Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando o programa SPSS 20.0. Dados quantitativos foram expressados por média $\pm$ desvio padrão (DP). Diferenças entre os dois grupos foram comparadas pelo teste t para amostras independentes. Comparações entre três grupos foram analisadas pela análise de variância simples (one-way ANOVA). Um $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Taxas de sobrevida e de sucesso do modelo

Entre os 52 ratos do grupo modelo e do grupo intervenção, 2 ratos morreram durante a operação por asfixia, e 2 morreram por hemorragia arterial 12 horas após operação. Portanto, 47 ratos sobreviveram, com uma taxa de sobrevida aproximada de 90%. O exame patológico mostrou hiperplasia e espessamento da camada íntima no grupo experimental, sugerindo que o modelo foi construído com sucesso. O tempo médio de operação foi de $34,19 \pm 6,09$ min. A taxa de viabilidade e de sucesso do modelo deste modelo pode ter alta reprodutibilidade se os procedimentos cirúrgicos forem realizados adequadamente.

Níveis de Apo J sérico

Não houve diferença significativa nos níveis séricos de Apo J antes e após a operação no grupo intervenção (Tabela 1). Não houve diferença significativa nos níveis séricos de Apo J na 1ª, 2ª, 3ª ou 4ª semana antes ($F = 1,002$, $p = 0,408$) ou após ($F = 0,189$, $p = 0,903$) o procedimento.

Intervenção com estatina inibiu hiperplasia intimal

Os resultados da avaliação patológica mostraram que não houve hiperplasia intimal no grupo controle (Figura 1). No grupo modelo e no grupo intervenção, a camada íntima estava ligeiramente espessada 1 semana após a operação, e ainda mais

espessada 2 semanas após a operação. Durante 3 semanas após o procedimento, o grau de hiperplasia intimal aumentou no grupo modelo; no entanto, essa mudança não foi tão marcante como a observada na semana 2 após a operação, e as células tornaram-se paralelas gradualmente. 4 semanas após a operação, o grau de hiperplasia intimal agravou-se no grupo modelo, mas não foram observadas mudanças significativas quanto ao grau de hiperplasia intimal em comparação à semana 3 (Figura 2 e 3).

As áreas das camadas íntima e média foram medidas usando o Image Pro Plus 6, e a razão área íntima/média (íntima/média, I/M) foi usada para indicar o grau de hiperplasia intimal. Como mostrado na Tabela 2, a I/M foi próxima a 0 no grupo controle e foi significativamente diferente da I/M no grupo modelo e no grupo intervenção em todos os tempos (1, 2, 3 e 4 semanas). Não houve diferenças significativas da I/M entre os diferentes tempos no grupo modelo, e a I/M alcançou o valor máximo na quarta semana. Não foi observada diferença de I/M no grupo intervenção entre as semanas 2, 3 e 4 pós-cirurgia no grupo intervenção, e I/M no grupo intervenção foi significativamente mais baixa que aquela no grupo modelo (Tabela 2). Nossos resultados, como um todo, sugerem que a intervenção com rosuvastatina poderia inibir de maneira significativa a hiperplasia intimal em ratos.

Níveis de Apo J nas artérias carótidas

Os níveis de mRNA de Apo J foram medidos por PCR em tempo real. Os resultados mostraram que o nível de mRNA de Apo J sofreu um grande aumento 2 semanas após a cirurgia, atingiu o pico na terceira semana, e diminuiu na quarta semana pós-cirurgia no grupo modelo. No grupo intervenção, o nível de mRNA de Apo J sofreu um grande aumento e atingiu o pico na semana 2, diminuindo nas semanas 3 e 4 pós-cirurgia no grupo intervenção. Além disso, o nível de mRNA de Apo J foi maior no grupo intervenção que no grupo modelo na primeira semana pós-operação. Na segunda semana pós-cirurgia, o nível de mRNA de Apo J aumentou consideravelmente em ambos os grupos, e foi significativamente mais alto no grupo intervenção que no grupo modelo (Tabela 3). Resultados similares foram observados nos níveis de proteína de Apo J como mostrado na Figura 4. Nossos resultados mostraram que a rosuvastatina aumentou de maneira significativa a expressão de Apo J nas artérias carótidas de ratos lesionadas com balão.

Tabela 1 – Níveis séricos de apolipoproteína J (Apo J) antes e após a operação no grupo intervenção

Time points	Pré-operação		Pós-operação		t'	p [#]
	n	Apo J	n	Apo J		
1	7	13,498 $\pm$ 3,015	7	10,317 $\pm$ 3,567	1,802	0,097
2	7	14,062 $\pm$ 4,538	7	11,516 $\pm$ 1,762	1,383	0,192
3	8	11,234 $\pm$ 2,740	8	11,117 $\pm$ 3,104	0,08	0,937
4	8	14,143 $\pm$ 4,609	8	11,205 $\pm$ 3,579	1,424	0,176
F [§]		1,002		0,189		
p [#]		0,408		0,903		

[#] teste t para comparar diferença entre os dois momentos. [§]p < 0.05 considerado estatisticamente significativo. É uma análise de um psó grupo – Grupo Intervenção

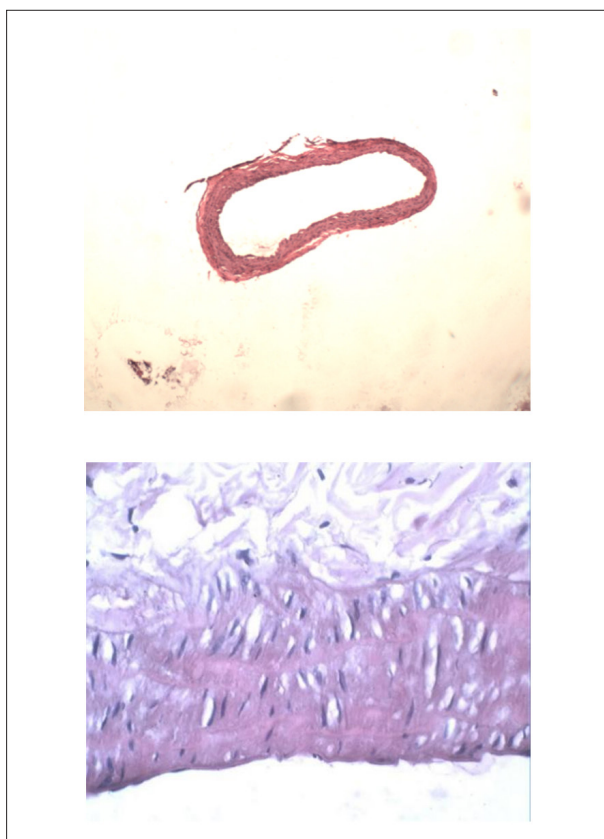


Figura 1 – Coloração de hematoxilina-eosina (HE) no grupo controle. Aumento de 40x (acima) e de 400x (abaixo).

Discussão

No presente estudo, encontramos que a I/M aumentou após a lesão com balão e atingiu o valor máximo na quarta semana no grupo modelo; além disso, I/M estava aumentada na semana 2 e tal aumento cessou após administração de rosuvastatina. Nossos resultados sugerem que a rosuvastatina pode reduzir significativamente o grau de hiperplasia intimal nas artérias carótida lesionadas com balão em ratos. Os níveis do mRNA e de proteína da Apo J nas artérias carótidas foram aumentados pela rosuvastatina quando comparados ao grupo modelo, atingindo o máximo na segunda semana, mais cedo que no grupo modelo. Nossos resultados sugerem que a rosuvastatina pode inibir a hiperplasia intimal pelo aumento de Apo J após lesão com balão em ratos.

Estudos relataram que a Apo J está intimamente relacionada a doenças cardiovasculares, tais como aterosclerose e reestenose após angioplastia.^{14,15} Ishikawa et al.⁷ apresentaram a distribuição de Apo J na matriz extracelular da camada íntima da aorta aterosclerótica de humanos, e seu potencial papel protetor na aterosclerose por meio do transporte de colesterol da parede aórtica para o fígado. A Apo J está aumentada na lesão tissular e estresse celular e tem uma função vital na proteção contra estresse oxidativo, lise celular e morte celular apoptótica.¹⁶⁻²¹ Além disso, observou-se Apo J

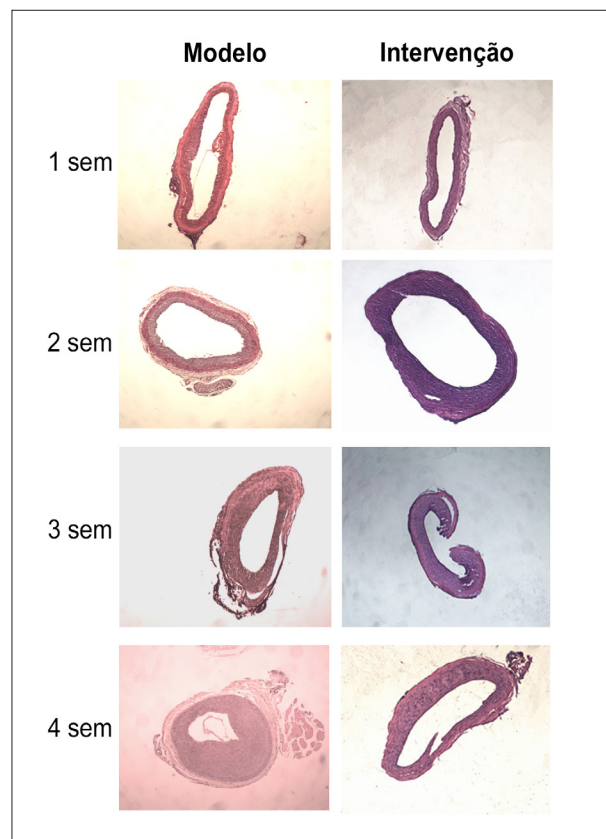


Figura 2 – Coloração de hematoxilina-eosina (HE) no grupo modelo e no grupo intervenção controle em 1 semana (sem), 2 semanas, 3 semanas e 4 semanas após lesão com balão de artérias carótidas de ratos; aumento de 40x.

na remodelagem ativa do tecido. Esses achados indicam que a Apo J pode atuar como um reagente de fase aguda. No presente estudo, observamos um espessamento marcante da camada neointima duas semanas após a cirurgia, com proliferação e migração de CMLV identificadas por coloração de HE no grupo modelo. A proliferação e a migração de CMLV foram mais ativas na terceira semana após cirurgia, e diminuíram na quarta semana. Ao mesmo tempo, os níveis de mRNA e de proteína da Apo J aumentaram significativamente na semana 2, alcançou um pico na terceira semana após operação, e diminuiu na quarta semana. Os resultados mostraram alta expressão de Apo J na fase de proliferação ativa e migração de CMLV. Consistente com outros estudos, nossos resultados sugerem que a Apo J pode ser um reagente de fase aguda após lesão com balão nas artérias carótidas de ratos.

Reestenose de *stent* após procedimentos intervencionistas tornou-se um dos problemas mais urgentes a serem resolvidos em todo o mundo. A rosuvastatina, um potente inibidor da enzima HMG-CoA (hidroximetilglutaril-CoA) redutase, parece reduzir o espessamento neointimal após lesão endotelial vascular em ratos. No presente estudo, os ratos do grupo intervenção receberam administração intragástrica de rosuvastatina (10 mg/kg/d). De acordo com outros estudos,²²⁻²⁴ encontramos que a rosuvastatina reduziu significativamente a formação de neointima.

Estudos prévios relataram que a isoforma secretada da Apo J (CLUs) pode inibir a proliferação e a migração de CMLV.^{12,25} Kim et al.¹² também relataram que a Apo J poderia inibir significativamente a hiperplasia neointimal por meio da superexpressão de Apo J mediada por adenovírus em ratos. Em nosso estudo, observamos que níveis de mRNA e proteína da Apo J nas artérias carótidas aumentaram após a administração de rosuvastatina em comparação ao grupo controle. Ainda, a Apo J atingiu o máximo na segunda semana após a administração de rosuvastatina, e tal fato ocorreu mais cedo em comparação ao grupo modelo (terceira semana).

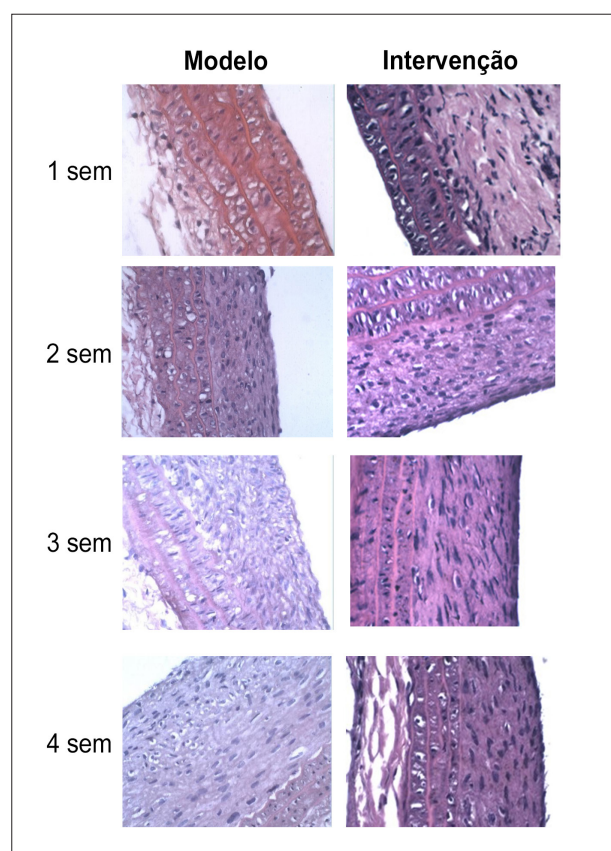


Figura 3 – Coloração de hematoxilina-eosina (HE) no grupo modelo e no grupo intervenção controle em 1 semana (sem), 2 semanas, 3 semanas e 4 semanas após lesão com balão de artérias carótidas de ratos; aumento de 400 x.

Esses resultados sugerem que a rosuvastatina pode aumentar os níveis de Apo J nas artérias carótidas com lesões induzidas por balão, o que indiretamente indica que a Apo J exerce função protetora contra reestenose após lesão por balão em ratos.

Conclusão

Nossos resultados mostraram que a Apo J serviu como um reagente de fase aguda após lesão nas artérias carótidas de ratos induzida por balão. A rosuvastatina pode reduzir a formação de neointima pelo aumento nos níveis de Apo J. Nossos resultados sugerem que a Apo J exerce papel protetor contra reestenose após lesão por balão em ratos.

Agradecimentos

Agradecemos muito o Instituto de Pesquisa sobre Doença Cardiovascular (*Cardiovascular Disease Research Institute*) de Tianjin pela ajuda no experimento com os animais.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Yang N, Qin Q; Obtenção de dados: Yang N, Dong B, Yang J, Li Y, Kou L, Liu Y; Análise e interpretação dos dados: Yang N, Dong B, Yang J, Li Y, Kou L; Análise estatística: Yang N, Dong B; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Yang N, Dong B, Yang J, Li Y, Qin Q

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Comissão de Saúde e Planejamento Familiar Ciência e Tecnologia (Health and Family Planning Commission, Science and Technology) de Tianjin (concessão/prêmio número 2015KR07), e Indústria da Saúde de Tianjin (Tianjin Health Industry) (concessão/ prêmio número 13KG131).

Vinculação acadêmica

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

Tabela 2 – Razão área íntima/média (I/M) nos grupos do estudo

Tempos	Grupo controle		Grupo modelo		Grupo intervenção		t*	p#
	n	I/M	n	I/M	n	I/M		
1	5	0,04 ± 0,07	5	0,63 ± 0,40 ^y	5	0,42 ± 0,04 ^y	10,066	< 0,001
2	5	0,01 ± 0,02	4	1,08 ± 0,29 [▲]	4	1,29 ± 0,31 ^{▲▲}	39,639	< 0,001
3	5	0,03 ± 0,03	4	1,81 ± 0,11 ^{ab}	4	1,47 ± 0,54 ^{ab}	37,142	< 0,001
4	5	0,05 ± 0,04	4	2,61 ± 1,12 ^{ab}	4	1,50 ± 0,26 ^{abc}	20,287	< 0,001
F [§]		0,741		9,432		21,393		
P [#]		0,543		< 0,001		< 0,001		

* teste t para comparar diferença entre os dois grupos; § valor F calculado usando análise de variância simples (one-way ANOVA) para comparar a diferença entre os três grupos; #p < 0.05 considerado estatisticamente significativo.

Tabela 3 – Níveis relativos (2-ΔΔCt) de mRNA da apolipoproteína J

Tempos	Grupo controle		Grupo modelo		Grupo intervenção		t'	p [#]
	n	2-ΔΔCt	n	2-ΔΔCt	n	2-ΔΔCt		
1	5	0,958 ± 0,251	5	0,641 ± 0,296	6	1,275 ± 0,468 ^a	4,212	0,039
2	5	0,948 ± 0,090	4	7,804 ± 1,328 ^{aa}	6	10,040 ± 2,086 ^{ab}	52,279	< 0,001
3	5	1,004 ± 0,196	4	8,011 ± 2,306 ^{ab}	6	7,327 ± 2,869 ^{a*#}	15,31	< 0,001
4	5	1,048 ± 0,349	4	3,429 ± 1,119 ^{abcc}	6	2,413 ± 0,492 ^{#b}	14,212	0,001
F ^s		0,182		29,266		31,336		
P [#]		0,907		< 0,001		< 0,001		

* teste t para comparar diferença entre os dois grupos; ^s valor F calculado usando análise de variância simples (one-way ANOVA) para comparar a diferença entre os quatro grupos; [#]P < 0.05 considerado estatisticamente significativo.

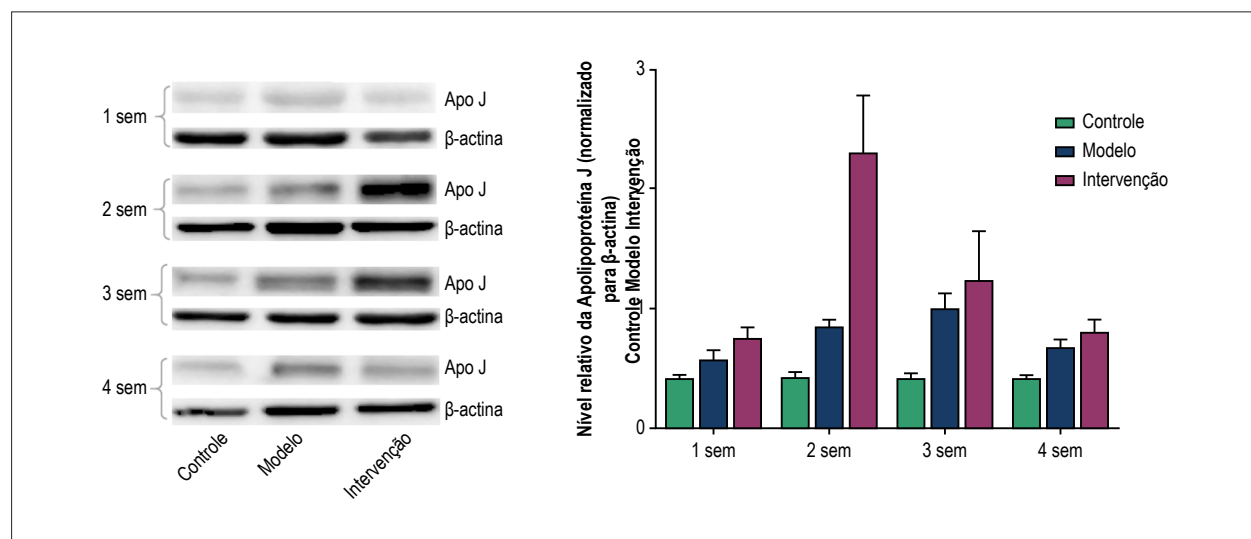


Figura 4 – Western blotting dos níveis de proteína da apolipoproteína J (Apo J) 1 semana (sem), 2 semanas, 3 semanas e 4 semanas após lesão com balão de artérias carótidas de ratos.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em

Experimentação Animal do Tianjin Chest Hospital sob o número de protocolo 2015-006-05.

Referências

- Sharma PK, Chhatriwalla AK, Cohen DJ, Jang JS, Baweja P, Gosch K, et al. Predicting long-term bleeding after percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89(2):199-206.
- Lee JY, Park DW, Kim YH, Yun SC, Kim WJ, Kang SJ, et al. Incidence, predictors, treatment, and long-term prognosis of patients with restenosis after drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(12):1349-58.
- Shannon B, Seifert M, Boothman DA, Tilgen W, Reichrath J. Clusterin and DNA repair: a new function in cancer for a key player in apoptosis and cell cycle control. *J Mol Histol*. 2006;37(5-7):183-8.
- Trougakos IP, Gonos ES. Regulation of clusterin/apolipoprotein J, a functional homologue to the small heat shock proteins, by oxidative stress in ageing and age-related diseases. *Free Radic Res*. 2006;40(12):1324-34.
- Park S, Mathis KW, Lee IK. The physiological roles of apolipoprotein J/ clusterin in metabolic and cardiovascular diseases. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014;15(1):45-53.
- Gelissen IC, Hochgrebe T, Wilson MR, Easterbrook-Smith SB, Jessup W, Dean RT, et al. Apolipoprotein J (clusterin) induces cholesterol export from macrophage-foam cells: a potential anti-atherogenic function? *Biochem J*. 1998;331(Pt 1):231-7.
- Ishikawa Y, Akasaka Y, Ishii T, Komiyama K, Masuda S, Asuwa N, et al. Distribution and synthesis of apolipoprotein J in the atherosclerotic aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(4):665-72.
- Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Wagner AC, Hama S, et al. An oral apoJ peptide renders HDL antiinflammatory in mice and monkeys and dramatically reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(9):1932-7.

9. Miyata M, Biro S, Kaieda H, Eto H, Orihara K, Kihara T, et al. Apolipoprotein J/clusterin is induced in vascular smooth muscle cells after vascular injury. *Circulation*. 2001;104(12):1407-12.
10. Millis AJ, Luciani M, McCue HM, Rosenberg ME, Moulson CL. Clusterin regulates vascular smooth muscle cell nodule formation and migration. *J Cell Physiol*. 2001;186(2):210-9.
11. Shirasawa T, Miyata M, Eto H, Hamada N, Akasaki Y, Miyauchi T, et al. Deficiency of clusterin inhibits neointimal hyperplasia after vascular injury. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(6):772-81.
12. Kim HJ, Yoo EK, Kim JY, Choi YK, Lee HJ, Kim JK, et al. Protective role of clusterin/apolipoprotein J against neointimal hyperplasia via antiproliferative effect on vascular smooth muscle cells and cytoprotective effect on endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(10):1558-64.
13. Preusch MR, Vanakaris A, Bea F, Ieronimakis N, Shimizu T, Konstandin M, et al. Rosuvastatin reduces neointima formation in a rat model of balloon injury. *Eur J Med Res*. 2010;15(11):461-7.
14. Garcia-Rodriguez S, Arias-Santiago S, Perandres-Lopez R, Orgaz-Molina J, Castellote L, Buendia-Eisman A, et al. Decreased plasma levels of clusterin in patients with psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(6):497-503.
15. Yanni AE, Agogiannis G, Gkekas C, Perrea D. Clusterin/Apolipoprotein J immunolocalization on carotid artery is affected by TNF-alpha, cigarette smoking and anti-platelet treatment. *Lipids Health Dis*. 2014 Apr 23;13:70.
16. Witte DP, Aronow BJ, Stauderman ML, Stuart WD, Clay MA, Gruppo RA, et al. Platelet activation releases megakaryocyte-synthesized apolipoprotein J, a highly abundant protein in atheromatous lesions. *Am J Pathol*. 1993;143(3):763-73.
17. Sivamurthy N, Stone DH, Leger FW, Quist WC. Apolipoprotein J inhibits the migration, adhesion, and proliferation of vascular smooth muscle cells. *J Vasc Surg*. 2001;34(4):716-23.
18. Foglio E, Puddighin G, Fasanaro P, D'Arcangelo D, Perrone GA, Mocini D, et al. Exosomal clusterin, identified in the pericardial fluid, improves myocardial performance following MI through epicardial activation, enhanced arteriogenesis and reduced apoptosis. *Int J Cardiol*. 2015 Oct 15;197:333-47.
19. Van Dijk A, Vermond RA, Krijnen PA, Juffermans LJ, Hahn NE, Makker SP, et al. Intravenous clusterin administration reduces myocardial infarct size in rats. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(10):893-902.
20. Lee YN, Shim YJ, Kang BH, Park JJ, Min BH. Over-expression of human clusterin increases stress resistance and extends lifespan in *Drosophila melanogaster*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;420(4):851-6.
21. Pereira RM, Mekary RA, da Cruz Rodrigues KC, Anaruma CP, Ropelle ER, da Silva AS, et al. Protective molecular mechanisms of clusterin against apoptosis in cardiomyocytes. *Heart Fail Rev*. 2018;23(1):123-9.
22. van der Harst P, Groenewegen HC, Roks AJ, Buikema H, Zijlstra F, van Gilst WH, et al. Rosuvastatin attenuates angiotensin II-induced neointimal formation after stent implantation in the rat. *Coron Artery Dis*. 2008;19(1):47-53.
23. Kappert K, Leppanen O, Paulsson J, Furuhashi M, Carlsson MA, Heldin CH, et al. Highly active antiretroviral therapy attenuates re-endothelialization and alters neointima formation in the rat carotid artery after balloon injury. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(4):383-92.
24. Luan Z, Chase AJ, Newby AC. Statins inhibit secretion of metalloproteinases-1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(5):769-75.
25. Miwa Y, Takahashi-Yanaga F, Morimoto S, Sasaguri T. Involvement of clusterin in 15-deoxy-delta12,14-prostaglandin J2-induced vascular smooth muscle cell differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;319(1):163-8.



A Rosuvastatina Diminui a Formação de Neoíntima por Aumento de Apo J, Reduzindo a Reestenose após Lesão com Balão em Ratos

Rosuvastatin Decreases the Formation of Neointima by Increasing Apo J, Reducing Restenosis after Balloon Injury in Rats

Paulo Magno Martins Dourado

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Instituto do Coração (InCor) - Laboratório de Hipertensão Experimental, São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Efeitos da Rosuvastatina sobre Apolipoproteína J em Artérias de Ratos Lesionadas com Balão

O estudo de Yang et al.,¹ traz novas luzes sobre a ação da Apolipoproteína (Apo) J, também chamada de clusterina (CLU), uma glicoproteína heterodimérica composta por subunidades α e β , ligadas por uma ponte dissulfeto.^{2,3} O gene que codifica a Apo J está localizado no cromossomo 8p21-p12, e codifica duas principais isoformas – CLU secretória (CLUs) e CLU nuclear (CLU_N),⁴ na reestenose após angioplastia transluminal carotídea percutânea (ATCP) por balão em um modelo experimental em ratos; este foi publicado nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, pois existe uma controvérsia na literatura, se a Apo J, que se encontra elevada na aterosclerose e pós-angioplastia, exerce um papel protetor ou promotor da reestenose. A Apo J está envolvida em diversos processos patológicos importantes no transporte dos lipídios e na diferenciação das células do músculo liso vascular (CMLV), incluindo a morte celular por apoptose, regulação do ciclo celular, adesão celular, remodelação tecidual, regulação do sistema imune e estresse oxidativo, exercendo um papel no desenvolvimento da aterosclerose clínica.^{5,6} No processo de atenuar a aterosclerose, a Apo J pode promover a exportação de colesterol e fosfolipídios de células espumosas de macrófagos⁷ e exibir ações citoprotetoras e anti-inflamatórias interagindo com muitas proteínas inflamatórias conhecidas que podem atuar na fase inicial de eventos cardiovasculares clínicos e podem exercer papel importante na mediação da doença aterosclerótica, como proteína C-reativa, paraoxonase e leptina.⁸ Há estudos relatando que a Apo J pode estimular a proliferação e a migração de CMLV e promove reestenose^{9,10} e há estudos que revelaram que

a superexpressão de CLUs pode inibir a migração e a proliferação de CMLV e inibir a apoptose celular.¹¹ Em vista destes resultados controversos, os autores procuraram elucidar o papel da Apo J na hiperplasia neointimal, usando a artéria carótida de ratos *in vivo*, com ou sem rosuvastatina.

Os resultados do estudo aqui publicado sugerem que a rosuvastatina pode inibir a hiperplasia intimal devido à alta expressão de Apo J na fase de proliferação ativa e migração de CMLV, após lesão com balão em ratos. No presente estudo, os autores evidenciaram aumento da razão área íntima/média (I/M) após a lesão com balão que atingiu o valor máximo na quarta semana no grupo modelo; além disso, I/M estava aumentada na semana 2 e tal aumento cessou após administração de rosuvastatina. Estes resultados sugerem que a rosuvastatina pode reduzir significativamente o grau de hiperplasia intimal nas artérias carótidas lesionadas com balão em ratos. Os níveis do Ácido Ribonucleico mensageiro (mRNA) e da Apo J estavam aumentados nas artérias carótidas no grupo que utilizou a rosuvastatina quando comparados ao grupo modelo, atingindo o máximo na segunda semana, mais cedo que no grupo modelo, sugerindo que a rosuvastatina pode inibir a hiperplasia intimal pelo aumento de Apo J após lesão com balão em ratos. Portanto, a Apo J foi identificada como tendo um papel central no processo de migração, adesão e proliferação vascular, e que pode contribuir significativamente na reestenose após lesão vascular.

Os resultados deste estudo mostraram que a Apo J pode ser um reagente de fase aguda após lesão com balão nas artérias carótidas de ratos; portanto, exerce um papel favorável, diminuindo o desenvolvimento da reestenose, que a despeito de todas as intervenções existentes permanece como um desafio a ser suplantado. A rosuvastatina, um potente inibidor da enzima HMG-CoA (hidroximetilglutaril-CoA) redutase, parece reduzir o espessamento neointimal após lesão endotelial vascular em ratos.

Este estudo abre novas perspectivas ao evidenciar possíveis mecanismos envolvidos na gênese da reestenose pós intervenções percutâneas, abrindo caminhos para a realização de estudos clínicos que visem a estudar a ação da Apo J como um novo preditor e um alvo terapêutico na proteção do vaso pós-ATCP.

Palavras-chave

Clusterina/genética; Ratos; Artérias Carótidas; Angioplastia; Intervenção Coronária Percutânea/tendências; Reestenose Coronária.

Correspondência: Paulo Magno Martins Dourado •

Rua Apinajés, 969, apto. 21. CEP 05017-000, Perdizes, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: pmdourado@terra.com.br, pmagno@cardiol.br

DOI: 10.5935/abc.20180204

Referências

1. Yang N, Dong Bo, Yan J, Yang L, Kou L, Liu Yue, et al. Efeitos da rosuvastatina sobre apolipoproteína J em artérias de ratos lesionados com balão. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(4):562-568.
2. Shannan B, Seifert M, Boothman DA, Tilgen W, Reichrath J. Clusterin and DNA repair: a new function in cancer for a key player in apoptosis and cell cycle control. *J Mol Histol.* 2006;37(5-7):183-8.
3. Trougakos IP, Gonos ES. Regulation of clusterin/apolipoprotein J, a functional homologue to the small heat shock proteins, by oxidative stress in ageing and age-related diseases. *Free Radic Res.* 2006;40(12):1324-34.
4. Park S, Mathis KW, Lee IK. The physiological roles of apolipoprotein J/clusterin in metabolic and cardiovascular diseases. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014;15(1):45-53.
5. Won JC, Park CY, Oh SW, Lee ES, Youn BS, Kim MS. Plasma clusterin (ApoJ) levels are associated with adiposity and systemic inflammation. *PLoS One.* 2014;9(7):e103351.
6. Yang N, Qin Qin. Apolipoprotein J: A new predictor and therapeutic target in cardiovascular disease? *Chin Med J.* 2015;128(18):2530-4.
7. Gelissen IC, Hochgrebe T, Wilson MR, Easterbrook-Smith SB, Jessup W, Dean RT, et al. Apolipoprotein J (clusterin) induces cholesterol export from macrophage-foam cells: a potential anti-atherogenic function? *Biochem J.* 1998;331:231-7.
8. Bergmeier C, Siekmeier R, Gross W. Distribution spectrum of paraoxonase activity in HDL fractions. *Clin Chem.* 2004;50(12):2309-15.
9. Millis AJ, Luciani M, McCue HM, Rosenberg ME, Moulson CL. Clusterin regulates vascular smooth muscle cell nodule formation and migration. *J Cell Physiol.* 2001;186(2):210-9.
10. Shirasawa T, Miyata M, Eto H, Hamada N, Akasaki Y, Miyauchi T, et al. Deficiency of clusterin inhibits neointimal hyperplasia after vascular injury. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16(6):772-81.
11. Kim HJ, Yoo EK, Kim JY, Choi YK, Lee HJ, Kim JK, et al. Protective role of clusterin/apolipoprotein J against neointimal hyperplasia via antiproliferative effect on vascular smooth muscle cells and cytoprotective effect on endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(10):1558-64.



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

Análise de Teste Genético e de Desfecho da Gestação de 362 Fetos com Cardiopatia Congênita Identificados por Ultrassom Pré-Natal

Genetic Testing and Pregnancy Outcome Analysis of 362 Fetuses with Congenital Heart Disease Identified by Prenatal Ultrasound

Shiyu Luo, Dahua Meng, Qifei Li, Xuehua Hu, Yuhua Chen, Chun He, Bobo Xie, Shangyang She, Yingfeng Li, Chunyun Fu

Maternal and Child Health Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region,¹ Guangxi - China

Resumo

Fundamento: As cardiopatias congênitas (CCs) são as anomalias congênitas mais comuns, e têm sido associadas a anormalidades cromossômicas. Atualmente, a cariotipagem e a análise cromossômica por microarray (CMA) são oferecidas rotineiramente aos pacientes, mas a relação genótipo-fenótipo ainda não foi totalmente estabelecida.

Objetivo: Determinar o tipo e a frequência das anomalias cromossômicas em fetos com CC e analisar os desfechos da gestação de fetos com anormalidades cardíacas causadas por diferentes fatores genéticos.

Métodos: No total, foram admitidos 362 casos de CC entre 2009 e 2016. Ultrassonografia e exames laboratoriais detalhados foram realizados, incluindo cariotipagem e CMA. O resultado foi obtido a partir das folhas de epícrise.

Resultados: Dos 362 fetos, 220 apresentaram doença coronariana isolada e 142 apresentaram doença coronariana com anomalia extracardiaca. Entre esses 362 fetos, foram identificados 140 com causa genética, incluindo 111 casos com aneuploidia, 10 casos com anormalidade da estrutura cromossômica por cariotipagem e 19 casos com variações no número de cópias (CNVs) patogênicas ou provavelmente patogênicas por CMA. A taxa de detecção é de aproximadamente 38,7%. Apenas um (identificado como síndrome da trissomia do cromossomo 18) em 140 casos positivos resultou em morte perinatal, com as demais sendo induzidas. Os 222 casos restantes tiveram resultados negativos para ambos os testes genéticos e, destes, 56 resultaram em trabalho de parto induzido e 77 tiveram partos naturais ou cesarianas. O desfecho da gravidez dos 89 casos restantes foi incerto.

Conclusões: A cariotipagem e a CMA são técnicas genéticas pré-natais eficazes e precisas para a identificação de anomalias cromossômicas fetais associadas a defeitos cardíacos, e isso pode ajudar os médicos a realizar aconselhamento genético adequado com relação à etiologia e ao desfecho das cardiopatias congênitas. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(4):571-577)

Palavras-chave: Cardiopatias Congênitas; Transtornos Cromossômicos; Cariotipagem Espectral; Gravidez; Feto; Ultrassonografia.

Abstract

Background: Congenital heart defects (CHD), as the most common congenital anomaly, have been reported to be associated with chromosomal abnormalities. Currently, patients with CHD are routinely offered karyotyping and chromosomal microarray (CMA) testing, but the genotype-phenotype relationship has not yet been fully established.

Objective: To determine the type and frequency of chromosomal abnormalities in fetuses with CHD and to analyze pregnancy outcomes of fetuses with heart abnormalities caused by different genetic factors.

Methods: A total of 362 cases of CHD were enrolled from 2009 to 2016. Detailed ultrasound and laboratory examinations, including karyotyping and CMA, were performed. Outcome was obtained from discharge summaries.

Results: Of the 362 fetuses, 220 were found with an isolated CHD, and 142 had CHD with extracardiac anomaly. Among these 362 fetuses, 140 were identified with a genetic cause, including 111 cases with aneuploidy, 10 cases with abnormality of chromosomal structure by karyotyping and 19 cases with pathogenic or likely pathogenic copy-number variations (CNVs) by CMA. The detection rate is close to 38.7%. Only one (identified as trisomy 18 syndrome) in 140 positive cases resulted in perinatal death, with the others being induced. The remaining 222 cases had negative results for both genetic testing and of these cases, 56 resulted in induced labor, and 77 had natural childbirth or caesarean births. The pregnancy outcome of the remaining 89 cases was uncertain.

Conclusions: Karyotyping and CMA are effective and accurate prenatal genetic techniques for identifying fetal chromosomal abnormalities associated with cardiac defects, and this can assist clinical doctors to perform appropriate genetic counselling with regard to the etiology and outcome of CHD. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(4):571-577)

Keywords: Heart Defects, Congenital; Chromosome Disorders; Spectral Karyotyping; Pregnancy; Fetus; Ultrasonography.

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

Correspondência: Chunyun Fu •

Nº. 59 Xiangzhu Road, Nanning, Guangxi - China

E-mail: fuchunyun2008@sina.com, 948178849@qq.com

Artigo recebido em 16/07/2017, revisado em 11/04/2018, aceito em 11/04/2018

DOI: 10.5935/abc.20180144

Introdução

A cardiopatia congênita (DCC) é um dos defeitos congênitos mais comuns, afetando aproximadamente 1 em cada 100 nascidos vivos.¹⁻³ Com a disponibilidade de técnicas cirúrgicas avançadas, é possível restaurar a função cardíaca normal ou quase normal após tratamento cirúrgico da maioria dos tipos de CC, de simples comunicações interventriculares (VSD) a anormalidades cardiovasculares mais complexas. No entanto, o prognóstico a longo prazo de um número pequeno, mas significativo, de fetos com CC costuma ser complicado por anormalidades extracardíacas graves, como atraso no desenvolvimento e deficiência mental. Há cada vez mais evidências de que fatores genéticos influenciam o desenvolvimento da maioria dos tipos de CC,⁴⁻⁶ mas a base genética precisa da maioria dos casos de CC ainda não é totalmente compreendida. As tecnologias atuais de ultrassom são capazes de detectar a maioria das CCs, mas é difícil para os médicos fazerem uma avaliação abrangente dos fetos com CC com base apenas na evidência da ultrassonografia pré-natal, também dificultando o gerenciamento do curso da gravidez já estabelecida.⁷ Por isso, o teste genético agora é altamente recomendado para fetos com CC.

A cariotipagem tem sido o principal método de diagnóstico para detectar anormalidades cromossômicas associadas a CCs.⁸ Nos casos de diagnóstico pré-natal de CC, estima-se que existam até 22 anomalias cromossômicas.^{9,10} Hoje, a análise cromossômica por microarray (CMA) tornou-se a primeira escolha em casos de anomalias estruturais fetais detectadas por ultrassonografia.^{11,12} O advento da tecnologia da CMA permitiu a busca por deleções ou duplicações cromossômicas submicroscópicas em todo o genoma, conhecidas como variações do número de cópias (CNVs). A CNV é uma forma de variação estrutural no genoma: especificamente, é um tipo de duplicação ou deleção que influencia nos pares de bases,¹³ desempenhando também um papel importante na geração de variações necessárias nos fenótipos de populações e de doenças.¹⁴ Estudos recentes demonstraram que foram detectadas CNVs patogênicas em uma proporção considerável dos pacientes com CC,^{15,16} e foram encontrados múltiplos locos recorrentes de CNV em pacientes com CCs síndromicas ou isoladas, como 22q11.2 (região da síndrome de DiGeorge), 7q11.23, 8p23.1, 9q34.3, e 1q21.1.¹⁷⁻¹⁹

Até o momento, apenas alguns estudos relataram testes genéticos em grandes grupos de fetos com CC na China,²⁰⁻²⁴ e a relação genótipo-fenótipo ainda não foi totalmente estabelecida. O Laboratório de Genética e Metabolismo do Hospital de Saúde Materna e Infantil de Guangxi é um dos maiores centros de diagnóstico perinatal no sul da China. Este estudo teve como objetivo analisar as anormalidades cromossômicas e os desfechos da gravidez em 362 fetos com CC.

Métodos

Sujeitos

Exames de anatomia fetal por ultrassonografia foram realizados rotineiramente em gestantes no Centro de Diagnóstico Pré-natal da Região Autônoma de Guangxi Zhuang, na China. Os exames de anatomia foram realizados entre 20 e 28 semanas de gestação por ultrassonografistas experientes,

utilizando máquinas de ultrassom GE E8 (General Electric Healthcare, EUA). Em caso de suspeita de CC, o ecocardiograma era realizado posteriormente para confirmação.

Foram feitos testes para a identificação de defeitos cardíacos fetais em um total de 8.430 gestações entre junho de 2012 e junho de 2016, e 362 fetos com CC foram identificados. O Comitê de Ética Médica do Hospital de Saúde Materno-Infantil de Guangxi aprovou o protocolo do estudo (Aprovação nº. 160220), e os pais de todos os fetos com CC selecionados deram seu consentimento por escrito.

Teste por SNP microarray

Todas as amostras de líquido amniótico ou sangue do cordão umbilical foram coletadas das mulheres grávidas, e o DNA genômico foi extraído utilizando o QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Alemanha) de acordo com o protocolo do fabricante. O teste por SNP microarray (Polimorfismo de Nucleotídeo Único) foi realizado utilizando o Illumina HumanCytoSNP-12 v2.1 BeadChip (Illumina, EUA). A política laboratorial no momento do teste era a de não relatar polimorfismos bem estabelecidos, CNVs que não continham genes e CNVs menores que 0,20 Mb. No entanto, trechos de homozigose maiores que 10 Mb eram relatados.

Cariotipagem

Todas as amostras de líquido amniótico ou sangue do cordão umbilical foram usadas para realizar o bandeamento G de acordo com o procedimento padrão, conforme descrito anteriormente.²⁵

Resultados

Dados clínicos

Entre as 8.430 gestações, 362 casos de CC foram diagnosticados por meio de ecocardiografia fetal, com frequência de 4,2%. A idade média das gestantes foi de $31,1 \pm 5,1$ anos, e a idade gestacional média do diagnóstico foi de $24,4 \pm 3,8$ semanas.

Os 5 tipos mais comuns de CC foram, em ordem, comunicação interventricular (51,9%, 188/362), persistência da veia cava superior esquerda (13,0%, 47/362), defeitos do coxim endocárdico (0,9%, 33/362), artéria umbilical única (0,9%, 32/362) e arco aórtico do lado direito (0,8%, 29/362).

Etiologia

No total, 362 fetos foram diagnosticados com CC. Os testes genéticos encontraram 111 casos com aneuploidia, 10 casos com anormalidade na estrutura dos cromossomos e 19 casos com CNVs patogênicas ou provavelmente patogênicas (Tabela 1). Os 222 casos restantes não apresentaram achados genéticos anormais. As anormalidades do número de cromossomos consistiram de: síndrome da trissomia do cromossomo 18 (61 casos), síndrome da trissomia do cromossomo 21 (31 casos) e síndrome da trissomia do cromossomo 13 (19 casos). A CMA identificou 19 CNVs, incluindo síndrome de DiGeorge (8 casos), síndrome de Jacobsen (2 casos), síndrome de Angelman/

Tabela 1 – Testes genéticos realizados em 362 fetos com cardiopatia congênita

Etiologia	Classificação	Números
Aneuploidia (111, 30,7%)	Trissomia 18	61
	Trissomia 21	31
	Trissomia 13	19
	46,X,i(X)(q10)	1
	46,der(18)dup(18)(q11q22)del(18)(q22q23)	1
	46,XY,r(13)(p13q34)	1
	46,XY,der(21;21)(q10;q10),+21	1
	46,XX,der(9)t(9;18)(p22;q21)mat	1
	46,XY,del(10)(q11q22)dn	1
	46,XY,6q-dn	1
Anormalidade da estrutura dos cromossomos (10, 2,8%)	46,XY,der(18)t(7;18)(q22;q23)mat	1
	46,XX,del(5)(p13)	1
	46,XY,der(5)t(5;12)(p13;p12)mat	1
	15q13.2q13.3(30940398-32515681)x1	1
	arr16p11.2(29614976-30199805)x1~2	1
	arr16q21q24.3(63,863,382-90,130,136)x2~3	1
	arr1q21.1q21.2(146,501,348-147,828,939)x1	1
	arr3q21.1q29(123031042-198022430)x2~3	1
	arr22q11.21(18877787-21458625)x1	1
	arr22q11.21(18889490-21460220)x1	1
	arr22q11.21(18895703-21928916)x1	1
	arr 22q11.21(18844632-21462353)x1	1
	arr 11q24.1q25(123615329-1349444006)x1	1
	arr10q26.13q26.3(126254468-135430043)x3, arr11q24.1q25(122805910-134944006)x1	1
	arr 10p15.1p12.31(6085312-21544231)x1	1
	arr 5q11.2q12.1(56368573-61428613)x1	1
	arr21q11.2 q21.1(14687571-18341062)x1	1
	arr22q11.21(21050552-21811991)x1	1
	arr22q11.21(20740778-21445064)x1	1
CNVs (19, 5,2%)	arr22q11.21(18895703-21452237)x1	1
	arr11q23.3q25(116728277-134944006)x3, arr22q11.1q11.21(16079545-20306993)x3	1
	arr5p15.33p15.1(354051-17484038)x1, 5q34q35.3(165731079-180705539)x3	1

CNVs: variações no número de cópias.

Prader-Willi (1 caso), síndrome de microdeleção 16p11.2-p12.2 (1 caso), síndrome de triplicação 16q24 (1 caso), síndrome de Trombocitopenia e Ausência de Rádio (TAR) (1 caso), síndrome de microduplicação 3q29 (1 caso), síndrome de duplicação 22q11 (1 caso), síndrome de Cri-du-Chat (1 caso) e 2 CNVs patogênicas (Tabela 2).

Ocorrência de malformações cardíacas fetais

Das 362 CC, foram observadas malformações cardíacas únicas em 181 fetos, e 181 apresentaram múltiplas anormalidades cardíacas; 220 apresentaram uma CC isolada, e

142 apresentavam CC com anomalia extracardíaca. A Tabela 3 lista a etiologia dos vários tipos de malformações cardíacas fetais observadas.

Desfechos da Gravidez

Entre os 140 casos com resultados positivos nos testes genéticos, apenas uma mulher optou por continuar a gravidez, e o restante optou por induzir o parto. O feto foi diagnosticado com síndrome da trissomia do cromossomo 18, apresentando dificuldades na alimentação, e morreu 4 dias após o nascimento. Entre os 222 casos negativos restantes,

Tabela 2 – Variações no número de cópias (CNVs) em 362 fetos com cardiopatia congênita (CC)

Paciente	Defeito cardíaco	Defeito extracardíaco	CNVs	Tamanho (Mb)	Síndrome conhecida/prováveis genes relacionados à CC	Classificação
1	persistência da veia cava superior esquerda	Retardo de crescimento intrauterino	15q13.2q13.3(30940398-32515681)x1	10,0	Síndrome de Angelman/Prader-Willi	patológica
2	persistência da veia cava superior esquerda, artéria umbilical única		arr16p11.2(29614976-30199805)x1-2	0,5	Síndrome de microdeleção 16p11.2-p12.2	patológica
3	estenose pulmonar		arr16q21q24.3(63.863.362-90.130.136)x2-3	26,3	Síndrome de triplicação 16q24	patológica
4	defeito do coxim endocárdico do tipo completo		arr1q21.1q21.2(146.501.348-147.828.939)x1	1,3	Síndrome de Trombocitopenia e Ausência de Rádio (TAR)	patológica
5	comunicação interventricular	Membros curtos	arr3q21.1q29(123031042-198022430)x2-3	75,0	Síndrome de microduplicação 3q29	patológica
6	tetralogia de Fallot		arr22q11.21(18877767-21458625)x1	2,6	Síndrome de DiGeorge	patológica
7	tetralogia de Fallot		arr22q11.21(18889490-21460220)x1	2,6	Síndrome de DiGeorge	patológica
8	arco aórtico direito, persistência da veia cava superior esquerda		arr22q11.21(18895703-21928916)x1	3,0	Síndrome de DiGeorge	patológica
9	tetralogia de Fallot, válvula pulmonar ausente		arr22q11.21(18844632-21462353)x1	2,6	Síndrome de DiGeorge	patológica
10	artéria umbilical única		arr11q24.1q25(123615329-1349444006)x1	11,3	Síndrome de Jacobsen	patológica
11	defeito do coxim endocárdico, átrio único		arr10q26.13q26.3(126254468-135430043)x3, arr11q24.1q25(122805910-134944006)x1	9,2; 12,1	Síndrome de Jacobsen	patológica
12	comunicação interatrial		arr10p15.1p12.3(16085312-21544231)x1	15	CACNB2	provavelmente patológica
13	comunicação interventricular		arr5q11.2q12.1(5636857-361428613)x1	5,1		provavelmente patológica
14	comunicação interventricular, comunicação interatrial		arr21q11.2q21.1(14687571-18341062)x1	3,7	Síndrome de DiGeorge	patológica
15	comunicação interventricular	Hígroma cístico fetal	arr22q11.21(21050552-21811991)x1	0,7	Síndrome de DiGeorge	patológica
16	comunicação interventricular		arr22q11.21(20740778-21445064)x1	0,7	Síndrome de DiGeorge	patológica
17	tetralogia de Fallot, hipoplasia línica	Retardo de crescimento intrauterino	arr22q11.21(18895703-21452237)x1	2,6	Síndrome de DiGeorge	patológica
18	estenose pulmonar, coarctação aórtica, comunicação interventricular		arr11q23.3q25(116728277-134944006)x3, arr22q11.1q11.21(16079545-20306993)x3	18	Síndrome de duplicação 22q11	patológica
19	comunicação interventricular, hipoplasia do coração esquerdo	Retardo de crescimento intrauterino	arr5p15.3p15.1(354051-17484038)x1,5q34q35.3(165731079-180705539)x3	17,1; 15,0	Síndrome de Cri-du-Chat	patológica

Tabela 3 – Detecção genética em diferentes categorias de fetos com cardiopatia congênita (CC)

Classificação da CC	Aneuploidia	Anormalidade da estrutura dos cromossomos	CNVs	Outros
Malformação cardíaca única (n = 181)	40	4	9	128
Múltiplas anormalidades cardíacas (n = 181)	71	6	10	94
CC isolada (n = 220)	26	8	14	172
CC com anomalia extracardíaca (n = 142)	85	2	5	50

CNVs: variações no número de cópias.

56 foram submetidos à indução do parto, e a maioria desses casos foi considerada incurável ou apresentava malformações cardíacas com prognósticos desfavoráveis (incluindo ventrículo único, displasia ventricular esquerda ou direita e tetralogia de Fallot) ou complicadas por anomalias extracardíacas (Figura 1).

As mães de 77 fetos com malformações cardíacas leves ou curáveis optaram por manter a gravidez. Destes casos, 66 foram encontrados sem anormalidade após o nascimento, 8 casos necessitaram de cirurgia, um apresentou atraso no desenvolvimento, um foi encontrado com pé torto, um foi identificado com hipomiotonia e os desfechos da gravidez dos 89 casos restantes foram incertos (Figura 1).

Discussão

Neste estudo, 362 casos de cardiopatia congênita fetal foram identificados em um total de 8.430 gestações em um único hospital materno-infantil da região sul da China, de junho de 2012 a junho de 2016, com uma incidência de 4,2%. Esta incidência foi semelhante à relatada em Xi'an, no noroeste da China,²⁶ e superior à taxa de 2,3% relatada em Guangzhou, no sul da China.²³ Entre os 362 fetos com CC, a comunicação interventricular (51,9%, 188/362) e a persistente da veia cava superior esquerda (13,0%, 47/362) foram as anormalidades cardíacas mais prevalentes detectadas por ultrassonografia.

Muitos fatores, como fatores genéticos (incluindo anomalias cromossômicas e mutações genéticas) e fatores de risco associados às mães (incluindo o vírus da rubéola, outras infecções, radiação, uso de drogas e poluição ambiental) estão associados à CC.^{5-7,27-29} No entanto, as causas da maioria dos tipos de CC ainda são pouco compreendidas. Em nosso estudo, 140 dos 362 fetos com CC apresentaram anormalidades cromossômicas clinicamente significativas por cariotipagem e CMA, com uma taxa de detecção de até 38,7%. As taxas positivas dos testes genéticos neste estudo são muito maiores do que as dos relatórios anteriores em Chongqing, China²⁴ e Holanda.³⁰ Essa taxa é semelhante à dos brasileiros.³¹

Entre as 140 anormalidades cromossômicas, 111 (79,3%) eram aneuploidias, das quais a trissomia do cromossomo 18 era a mais comum; 10 casos (7,1%) foram de anormalidade da estrutura cromossômica; e 19 casos (13,6%) foram CNV patogênicos ou provavelmente patogênicos. Sugere-se que a aneuploidia é a principal causa genética de fetos com CC em nossa população. Dado que o bandejamento G só pode detectar com segurança anormalidades estruturais > 10 Mb de tamanho, 11 CNVs patogênicos podem não ser identificadas por cariotipagem, mas detectadas pela CMA. Com base

nesse fator, é possível estimar que o rendimento incremental de CNVs reportáveis com menos de 10 Mb alcançado pela CMA foi de 3,0%.

Malformações cardíacas múltiplas complexas têm prognóstico desfavorável e afetam fortemente a qualidade de vida dos bebês sobreviventes, mas casos como tetralogia de Fallot leve têm um resultado razoável após cirurgia, e um bom prognóstico. No presente estudo, os resultados ultrassônicos de alguns fetos com CC causada por aneuploidia mostraram apenas malformações cardíacas leves, embora CCs complexas combinadas com defeitos extracardíacos tenham sido mais comuns nesses casos. Além disso, alguns sintomas, como a deficiência mental, não podem ser verificados pela ultrassonografia pré-natal. Nestes casos, os resultados do teste genético são de grande importância, porque esta situação é facilmente ignorada pelos pacientes e médicos. No entanto, vários casos negativos apresentaram CC complexa e defeitos extracardíacos após o cariótipo e o teste de CMA, e esses casos fornecem uma pista importante para o estudo de outros fatores que levam à CC.

Várias limitações no estudo devem ser consideradas ao revisar seus achados. Primeiramente, não foi realizada uma análise abrangente de todos os genes associados a CCs conhecidas. Em segundo lugar, não foi identificada a hereditariedade de CNVs em alguns casos com patogenicidade provável.

Conclusão

Foram realizadas a cariotipagem e a análise de CMA em 362 fetos com CCs, e verificou-se que 38,7% dos fetos com CCs tiveram resultado positivo nos testes genéticos. A aneuploidia é a principal causa de fetos com CC na nossa população. A combinação da detecção ultrassônica e dos testes genéticos pode diagnosticar efetivamente fetos com malformações cardíacas e defeitos extracardíacos, fornecendo informações valiosas ao médico e aos pacientes.

Agradecimentos

Os autores agradecem às famílias por sua participação neste estudo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fu C; Obtenção de dados: Meng D, Hu X, Xie B; Análise e interpretação dos dados: Luo S, Li, Q, Chen Y, He C, Xie B, She S, Li Y;

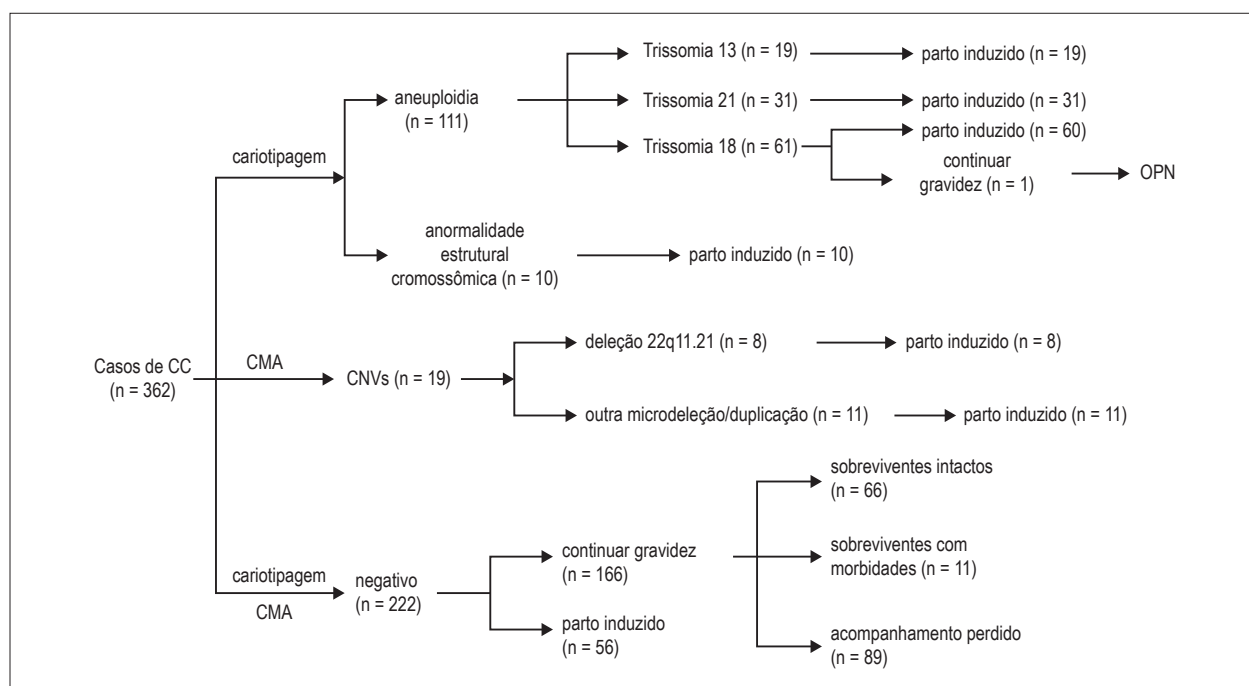


Figura 1 – Evolução dos pacientes no presente estudo. OPN: óbitos perinatais. CMA: análise cromossômica por microarray; CNVs: variações no número de cópias; CC: cardiopatia congênita

Análise estatística: Meng D, Chen Y, He C; Obtenção de financiamento: Meng D; Redação do manuscrito: Luo S, Li, Q; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: She S, Li Y, Fu C.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não parcialmente financiado pelo Projeto de Pesquisa e Desenvolvimento da Tecnologia Médica e de Saúde de Guangxi (S201309_04 e S201611), Programa da Fundação de Ciências Naturais de Guangxi (2016GXNSFCA380001) e projeto de Ciência e Tecnologia

da Região Autônoma de Guangxi Zhuang (gui-ke-gong 14124004-1-8).

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Saúde Materno-Infantil de Guangxi sob o número de protocolo 160220. 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

- Methlouthi J, Mahdhaoui N, Bellaleh M, Guith A, Zouari D, Ayech H, et al. Incidence of congenital heart disease in newborns after pulse oximetry screening introduction. *Tunis Med.* 2016;94(3):231-4.
- Qu Y, Liu X, Jian Z, Chen G, Mai J, Guo X, et al. Incidence of congenital heart disease: the 9-year experience of the Guangdong registry of congenital heart disease, China. *Plos One.* 2016;11(7):e0159257.
- Sifrim A, Hitz MP, Wilsdon A, Breckpot J, Turki SH, Thienpont B, et al. Distinct genetic architectures for syndromic and nonsyndromic congenital heart defects identified by exome sequencing. *Nat Genet.* 2016;48(9):1060-5.
- Kloesel B, DiNardo JA, Body SC. Cardiac embryology and molecular mechanisms of congenital heart disease: a primer for anesthesiologists. *Anesth Analg.* 2016;123(3):551-69.
- Su W, Zhu P, Wang R, Wu Q, Wang M, Zhang X, et al. Congenital heart diseases and their association with the variant distribution features on susceptibility genes. *Clin Genet.* 2017;91(3):349-54.
- Chaix M, Andelfinger G, Khairy P. Genetic testing in congenital heart disease: a clinical approach. *World J Cardiol.* 2016;8(2):180-91.
- Zhu X, Li J, Ru T, Wang Y, Xu Y, Yang Y, et al. Identification of copy number variations associated with congenital heart disease by chromosomal microarray analysis and next-generation sequencing. *Prenat Diagn.* 2016;36(4):321-7.
- Hartman RJ, Rasmussen SA, Botto LD, Riehle-Colarusso T, Martin CL, Cragan JD, et al. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol.* 2011;32(8):1147-57.

9. Song M, Hu A, Dyamenahalli U, Chitayat D, Winsor E, Ryan G, et al. Extracardiac lesions and chromosomal abnormalities associated with major fetal heart defects: comparison of intrauterine, postnatal and postmortem diagnoses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(5):552-9.
10. Mademont-Soler I, Morales C, Soler A, Martínez-Crespo JM, Shen Y, Margarit E, et al. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in fetuses with abnormal cardiac ultrasound findings: evaluation of chromosomal microarray-based analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(4):375-82.
11. South S, Lee C, Lamb AN, Higgins AW, Kearney HM; Working Group for the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. *Genet Med.* 2013;15(11):901-9.
12. Grati F, Molina Gomes D, Ferreira JC, Dupont C, Alesi V, Gouas L, et al. Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. *Prenat Diagn.* 2015;35(8):801-9.
13. Sharp AJ, Locke DP, McGrath SD, Cheng Z, Bailey JA, Vallente RU, et al. Segmental duplications and copy-number variation in the human genome. *Am J Hum Genet.* 2005;77(1):78-88.
14. McCarroll SA, Altshuler DM. Copy-number variation and association studies of human disease. *Nat Genet.* 2007;39(7 Suppl):S37-42.
15. Fahed AC, Gelb BD, Seidman JC, Seidman CE. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res.* 2013;112(4):707-20. Erratum in: *Circ Res.* 2013;112(12):e182.
16. Soemedi R, Wilson I, Bentham J, Darlay R, Töpf A, Zelenika D, et al. Contribution of global rare copy-number variants to the risk of sporadic congenital heart disease. *Am J Hum Genet.* 2012;91(3):489-501.
17. Pierpont M, Basson C, Benson D, Gelb B, Giglia T, Goldmuntz E, et al; American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young; endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2007;115(23):3015-38.
18. Soemedi R, Topf A, Wilson I, Darlay R, Rahman T, Glen E, et al. Phenotype-specific effect of chromosome 1q21.1 rearrangements and GJA5 duplications in 2436 congenital heart disease patients and 6760 controls. *Hum Mol Genet.* 2012;21(7):1513-20.
19. Greenway S, Pereira A, Lin J, DePalma S, Israel S, Mesquita S, et al. De novo copy number variants identify new genes and loci in isolated sporadic tetralogy of Fallot. *Nat Genet.* 2009;41(8):931-5.
20. Zhang J, Ma D, Yan W, Li C, Yun W, Qiao F, et al. Analysis of chromosome 22q11 copy number variations by multiplex ligation-dependent probe amplification for prenatal diagnosis of congenital heart defect. *Mol Cytogenet.* 2015 Dec 29;8:100.
21. Lv W, Wang S. Detection of chromosomal abnormalities and the 22q11 microdeletion in fetuses with congenital heart defects. *Mol Med Rep.* 2014;10(5):2465-70.
22. Liu Z, Wang J, Liu S, Deng Y, Liu H, Li N, et al. Copy number variation of GATA4 and NKX2-5 in Chinese fetuses with congenital heart disease. *Pediatr Int.* 2015;57(2):234-8.
23. Liao C, Li R, Fu F, Xie G, Zhang Y, Pan M, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart defect by genome-wide high-resolution SNP array. *Prenat Diagn.* 2014;34(9):858-63.
24. Bao B, Wang Y, Hu H, Yao H, Li Y, Tang S, et al. Karyotypic and molecular genetic changes associated with fetal cardiovascular abnormalities: results of a retrospective 4-year ultrasonic diagnosis study. *Int J Biol Sci.* 2013;9(5):463-71.
25. Steele MW. Letter: chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet.* 1974;2(7890):1210.
26. Wei YJ, Liu BM, Zhou YH, Jia XH, Mu SG, Gao XR, et al. Spectrum and features of congenital heart disease in Xi'an, China as detected using fetal echocardiography. *Genet Mol Res.* 2014;13(4):9412-20.
27. Liu X, Yagi H, Saeed S, Bais AS, Gabriel GC, Chen Z, et al. The complex genetics of hypoplastic left heart syndrome. *Nat Genet.* 2017;49(7):1152-9.
28. Digilio MC, Marino B. What is new in genetics of congenital heart defects? *Front Pediatr.* 2016 Dec 1;4:120.
29. Simeone RM, Tinker SC, Gilboa SM, Agopian AJ, Oster ME, Devine OJ, et al; National Birth Defects Prevention Study. Proportion of selected congenital heart defects attributable to recognized risk factors. *Ann Epidemiol.* 2016;26(12):838-45.
30. Jansen FA, Hoffer MJ, van Velzen CL, Plati SK, Rijlaarsdam ME, Clur SA, et al. Chromosomal abnormalities and copy number variations in fetal left-sided congenital heart defects. *Prenat Diagn.* 2015;36(2):177-85.
31. Bellucco FT, Belangero SI, Farah LM, Machado MV, Cruz AP, Lopes LM, et al. Investigating 22q11.2 deletion and other chromosomal aberrations in fetuses with heart defects detected by prenatal echocardiography. *Pediatr Cardiol.* 2010;31(8):1146-50.



Preditores de Recrutamento Familiar em um Programa de Rastreamento Genético em Cascata para Hipercolesterolemia Familiar

Predictors of Family Enrollment in a Genetic Cascade Screening Program for Familial Hypercholesterolemia

Pâmela Rodrigues de Souza Silva,¹ Cinthia Elim Jannes,¹ Theo G. M. Oliveira,¹ Luz Marina Gómez Gómez,¹ José E. Krieger,¹ Raul D. Santos,² Alexandre Costa Pereira¹

Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Clínica de Lipídes do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: O rastreamento genético em cascata é o método mais economicamente viável para a identificação de indivíduos com hipercolesterolemia familiar, mas as melhores estratégias para o recrutamento de indivíduos em risco em um programa de rastreamento deste tipo não são inteiramente conhecidas.

Objetivo: Identificar os melhores preditores de recrutamento familiar em rastreamento genético, usando características derivadas de probandos testados.

Métodos: Foram inscritos 183 casos índices com resultado genético positivo, que tiveram familiares rastreados de janeiro de 2011 a julho de 2015. A variável de resposta foi o número de familiares para cada caso índice inscrito. Todas as variáveis do estudo foram baseadas em características clínicas e socioeconômicas derivadas dos casos índices. O tamanho do efeito das variáveis preditoras foi obtido de modelo linear geral utilizando função de associação de regressão binomial negativa. A significância foi considerada com $p < 0,05$.

Resultados: A média de idade dos casos índices ao ingressar no programa foi de 50 anos; 78,1% dos indivíduos relataram conhecimento de familiares com dislipidemia. O nível médio de LDL-colesterol inicial foi de 316 ± 90 mg/dL. Origem de referência por meio do site do programa em cascata vs. cuidados terciários, LDL-colesterol do caso índice e história familiar de níveis elevados de LDL-colesterol foram preditores independentes associados a um maior número de familiares inscritos.

Conclusões: Programas de rastreamento genético em cascata da hipercolesterolemia familiar podem prever o recrutamento da família com base nas características do caso índice. Esta informação pode ser útil para criar abordagens de rastreamento melhores e mais eficazes para indivíduos em risco. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(4):578-584)

Palavras-chave: Hiperlipoproteinemia Tipo II/genética; Programas de Rastreamento; Dislipidemias / genética; Hipercolesterolemia; Testes Genéticos; Colesterol.

Abstract

Background: Genetic cascade screening is the most cost-effective method for the identification of individuals with familial hypercholesterolemia (FH), but the best strategies for the enrollment of at-risk individuals in a FH screening program are not fully known.

Objective: The aim of this study is to identify the best predictors of familial enrollment into genetic screening, using features derived from tested probands.

Methods: One hundred and eighty-three index-cases (ICs) with a positive genetic result that had relatives screened from 01/2011 to 07/2015 were included. The response variable was the number of relatives for each enrolled IC. All variables in the study were based on ICs' derived clinical and socioeconomic features. The effect size of predictor variables were obtained through a general linear model using a negative binomial regression link function. Significance was considered with a $p < 0.05$.

Results: Mean IC age when enrolling into the program was 50 years old; 78.1% of individuals reported knowledge of relatives with dyslipidemia. Mean baseline LDL-cholesterol level was 316 ± 90 mg/dL. Referral origin through the cascade program website vs. tertiary care, IC LDL-cholesterol and familial history of high LDL-cholesterol levels were independent predictors associated with a higher number of enrolled relatives.

Conclusions: Our data suggest that FH cascade screening programs can predict family enrollment based on IC features. This information may be useful for devising better and more effective screening approaches for at-risk individuals. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(4):578-584)

Keywords: Hypelipoproteinemia Type II/genetics; Mass Screening; Dyslipidemias/genetics; Hypercholesterolemia; Genetic Testing; Cholesterol

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

Correspondência: Pâmela Rodrigues de Souza Silva •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-900, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: pam_r_s@usp.br, pam_r_s@hotmail.com

Artigo recebido em 05/12/2017, revisado em 18/04/2018, aceito em 25/04/2018

DOI: 10.5935/abc.20180156

Introdução

A Hipercolesterolemia Familiar (HF) é uma doença genética caracterizada por níveis elevados de Lipoproteína de Baixa Densidade-Colesterol (LDL-c) no sangue. É geralmente causada por mutações no gene que codifica o Receptor do LDL (LDLR) e menos frequentemente (~ 5% dos casos) por mutações em genes que codificam a Apolipoproteína-B (APOB) ou da Pró-Proteína Convertase Subtilisina/Kexina Tipo 9 (PCSK9). Indivíduos portadores destas mutações são expostos a altos níveis lipídicos e apresentam maior risco de desenvolver doença cardiovascular aterosclerótica e mortalidade precoces.^{1,2}

A prevalência mundial da HF em sua forma heterozigótica está entre 1:200 e 1:500 indivíduos, variando em alguns países.^{3,4} A HF é uma doença subdiagnosticada, e os indivíduos mais afetados não têm acesso ao tratamento adequado até mais tarde na vida.⁵

O diagnóstico da HF geralmente envolve a identificação de sinais clínicos típicos da doença, como níveis elevados de LDL-c (> 190 mg/dL), deposição de colesterol nos tecidos (por exemplo, xantomas tendinosos e arcos corneais quando detectados em indivíduos com menos de 45 anos), história familiar de altos níveis de colesterol e/ou doença aterosclerótica precoce.⁶

Muitas vezes, um Caso Índice (CI) típico de HF é diagnosticado clinicamente após o início de um evento cardiovascular aterosclerótico. Devido à sua transmissão autossômica dominante, a HF pode e deve ser diagnosticada precocemente em familiares assintomáticos para iniciar o tratamento de redução do LDL-c, com o objetivo de prevenir o início da doença cardiovascular. Testes genéticos são importantes não apenas para confirmação diagnóstica de casos índice e em familiares, mas também como ferramenta prognóstica, uma vez que evidências recentes confirmam que a presença de mutações causadoras de HF implica maior risco cardiovascular, mesmo em comparação com outros indivíduos hipercolesterolêmicos.^{7,8}

Atualmente, o rastreamento genético em cascata é o método mais custo-efetivo para o diagnóstico da HF.⁹⁻¹² Ele tem início com o diagnóstico clínico e genético de um CI; em seguida, todos os familiares de primeiro grau são rastreados para a mesma mutação. Após a identificação de todos os familiares afetados, a cascata dá sequência a todos os familiares de segundo grau, e assim sucessivamente. Mais importante ainda, quanto maior o número de familiares rastreados, mais custo-efetiva a cascata se torna.^{13,14}

Curiosamente, apesar de ser reconhecida como a estratégia mais eficaz, em termos de custo para a identificação da HF em toda a população, pouco se sabe sobre as melhores estratégias para maximizar o recrutamento de indivíduos em risco em um programa de rastreamento em cascata. Pode-se argumentar que esta informação é ainda mais importante do que planejar formas de identificar casos índices a serem testados da população geral.

O objetivo deste estudo foi identificar os principais preditores de recrutamento familiar em um rastreamento em cascata, utilizando o CI como ponto de partida.

Métodos

O programa de rastreamento genético em cascata para HF no Brasil (Hipercol Brasil) é realizado pelo Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética institucional (CAPPesq 3757/12/013). Todos os participantes leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Informado autorizando o estudo.

Os participantes inscritos em nossa análise foram previamente cadastrados no programa Hipercol Brasil, tendo sido encaminhados por médicos institucionais ou por outros colaboradores. Indivíduos que contataram espontaneamente o programa por telefone ou pelo site também foram inscritos. Quando os critérios de inclusão foram atendidos, os participantes foram encaminhados para testes genéticos moleculares.

População do estudo e critérios de inclusão

O critério de inclusão para participar do programa foi a presença de um valor de LDL-c basal ≥ 210 mg/dL. No entanto, alguns indivíduos com LDL-c < 210 mg/dL também foram inscritos, quando sinais sugestivos de HF foram detectados pelos médicos. Todos os CI com testes genéticos positivos (indivíduos nos quais foram identificadas mutações patogênicas ou prováveis mutações patogênicas) que autorizaram o rastreamento de seus familiares de janeiro de 2011 a julho de 2015 foram inscritos no presente estudo.

Uma amostra de sangue total foi coletada após o exame físico, e um questionário padronizado foi aplicado por pessoal treinado da equipe do Hipercol Brasil. No caso de um resultado genético positivo, o CI foi contatado e informado da importância dos resultados genéticos e da possibilidade de rastreamento familiar livre de custo. Após explicação abrangente dos riscos da doença e dos benefícios do diagnóstico precoce, solicitou-se ao CI que fornecesse informações sobre todos os familiares de primeiro grau em risco. Estes foram, então, contatados por telefone e convidados a participar do programa em cascata por profissionais de saúde especializados e treinados. O rastreamento em familiares é restrito à mesma mutação encontrada no CI, apesar da presença ou não de características clínicas da HF. Todos os familiares também assinaram o Termo de Consentimento Livre e Informado e foram submetidos à aplicação do mesmo questionário padronizado.

Variáveis do estudo

Possíveis variáveis preditoras dos CIs foram obtidas antes que os resultados dos testes genéticos estivessem disponíveis. O questionário padronizado consistiu em variáveis socioeconômicas, clínicas e bioquímicas.

As informações sobre a situação de emprego consistiam em três categorias: empregado (idade ativa, indivíduo atualmente trabalhando); desempregados (idade ativa, indivíduos que não trabalham atualmente) e inativos (estudantes, idosos e/ou aposentados, e pessoas portadoras de necessidades especiais, impossibilitados de trabalhar). O nível educacional foi definido como analfabeto, Ensino Fundamental, Ensino Médio e Ensino Superior.

A origem dos CI foi definida de acordo com quem encaminhou o paciente para o programa ou de onde ele foi encaminhado. Os CI podiam ter sido encaminhados por médicos da Clínica de Lipídeos do Instituto do Coração, que é um centro de referência de lipídeos estreitamente associado ao programa Hipercol Brasil; de centros parceiros localizados em outras instituições de atendimento terciário; de médicos particulares; pelo próprio paciente, por meio do *site* do programa (www.hipercolesterolemia.com.br); ou por uma unidade de cuidados primários de saúde. Os critérios de recrutamento foram os mesmos para todos os CI, independentemente da origem. A participação de outros centros parceiros no estudo foi aprovada pelo comitê de ética institucional (CAAE 00594212.0.0000.0068/n:1.213.994).

A informação clínica solicitada foi: ocorrência de história de doença aterosclerótica ou de doença cardiovascular aterosclerótica precoce familiar e/ou alteração dos níveis lipídicos; sinais clínicos, como arco córneo, xantelasmas ou xantomas. Os resultados de exames bioquímicos foram obtidos de prontuários médicos ou de exames prévios trazidos pelo paciente. Os seguintes valores foram registrados: Colesterol Total (CT), LDL-c, Lipoproteína de Alta Densidade-Colesterol (HDL-c), Triglicerídeos (TG) e glicemia de jejum. O escore *Dutch Lipid Clinic Network* (DLNC) e os critérios de Simon Broome foram calculados utilizando as informações disponíveis na consulta inicial. Sempre que possível, o valor basal do LDL-c foi utilizado. No caso de um paciente recebendo tratamento hipolipemiante com valores basais de LDL-c indisponíveis, o valor atual foi utilizado para calcular o escore. Esses escores clínicos foram aplicados apenas com a intenção de coletar e armazenar dados, não tendo sido utilizados como critérios para inclusão no programa.

Testes genéticos

Amostras de CI foram sequenciadas para seis genes relacionados à HF: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *LIPA* e *APOE*. As regiões-alvo foram consideradas como éxons de codificação mais 10pb de íntrons *upstream* e *downstream*, e capturadas utilizando reagente enriquecedor especialmente criado. Os modelos foram preparados no sistema Ion OneTouch e sequenciados na plataforma Ion Torrent PGM, com 32 amostras por corrida em um Ion Chip 316v2. As análises de bioinformática foram realizadas em um CLC Genomics Workbench 9.5 (QIAGEN) utilizando *pipeline* personalizado. Os requisitos mínimos de qualidade para a identificação das variantes foram: qualidade de base de PhredQ ≥ 20 ; cobertura da região-alvo ≥ 10 vezes; frequência do alelo variante $\geq 20\%$ e presença bidirecional do alelo variante.

Após a filtragem utilizando MAF (frequência do alelo menos comum) $\leq 0,002$ com populações-controle (NHLBI-ESP6500, AbraOM, ExAC e 1000Genomes), todas as mutações potenciais foram consultadas em relação à sua descrição prévia nas bases de dados ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), Human Genome Mutation Database (HGMD®; <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>), British Heart Foundation (<https://www.bhff.org.uk>) e Jojo Genetics (<http://www.jojogenetics.nl/wp/>). A predição do impacto funcional foi realizada com SIFT (<http://sift.jcvi.org>), *Protein Variation Effect Analyzer* (PROVEAN)

e Polymorphism Phenotyping v2 (PolyPhen-2), e mutações sem descrição prévia precisavam ser indicadas como danosas em pelo menos dois algoritmos para serem consideradas potencialmente patogênicas. Indivíduos com resultados negativos também foram examinados para a presença de grandes inserções e deleções via Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação (MLPA; MRC-Holland). Mutações de ponto encontradas em CI foram rastreadas em familiares por meio do sequenciamento de Sanger e grandes inserções/deleções via MLPA.

Análise estatística

A variável de resposta deste estudo consistiu no número de familiares inscritos no programa por cada família, a partir de um CI positivo. A variável de resposta consiste em dados de contagem, o que sugere a aplicação de um modelo de Poisson. Porém, como a variância da variável dependente foi maior do que a média, o modelo mais adequado nessa situação foi o binomial negativo, devido à superdispersão dos dados (Figura 1). As variáveis preditivas foram baseadas nas características clínicas e socioeconômicas do CI. Inicialmente, realizamos análise de distribuição da variável resposta, e o modelo que se ajustou adequadamente a essa variável foi um que utilizou uma distribuição binomial negativa. Assim, a estimativa de variáveis preditoras para o número de familiares inscritos foi derivada de um modelo linear geral utilizando função de associação de regressão binomial negativa. As seguintes variáveis foram incluídas no modelo inicial: idade, história familiar de níveis elevados de colesterol, escore DLNC, critérios de Simon Broome, tratamento basal hipolipemiante, situação de emprego, nível basal de LDL-c ou nível mais alto durante o tratamento, nível educacional e origem. A média e o desvio padrão foram calculados para variáveis contínuas. A significância foi considerada com valor de $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas com os softwares *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 19.0 (IBM) e R (Package *gamlss*, versão 3.3.1).

Resultados

Um total de 183 CI foram analisados, dos quais 2.316 familiares foram contatados e 1.605 concordaram em participar do programa (taxa total de inclusão de 69,3%). Foram excluídas do estudo 87 famílias, após ajuste do modelo para análise de regressão múltipla. Elas eram relacionadas a 87 CI que possuíam dados faltantes em pelo menos uma das variáveis incluídas no modelo final. As características clínicas dos CI são mostradas na tabela 1. Em relação ao nível educacional, 30,6% dos CI cursaram o Ensino Superior, 25,1% o Ensino Médio, 22,4% o Ensino Fundamental e 4,9% eram analfabetos. A maior porcentagem de CI estava empregada (41,0%). A maioria dos CI foi encaminhada por médicos locais (81,4%), seguidos por 7,7% dos pacientes que chegaram ao programa por meio do *site*. Os outros 5% foram encaminhados de centros parceiros localizados em outras instituições de atendimento terciário e 3,3% de médicos particulares.

A tabela 2 mostra a regressão binomial negativa univariada calculada para todas as variáveis do estudo. Apenas a história familiar de níveis alterados de lipídeos e o encaminhamento de pacientes por meio do *site* foram significativamente associados ao número de familiares inscritos no programa.

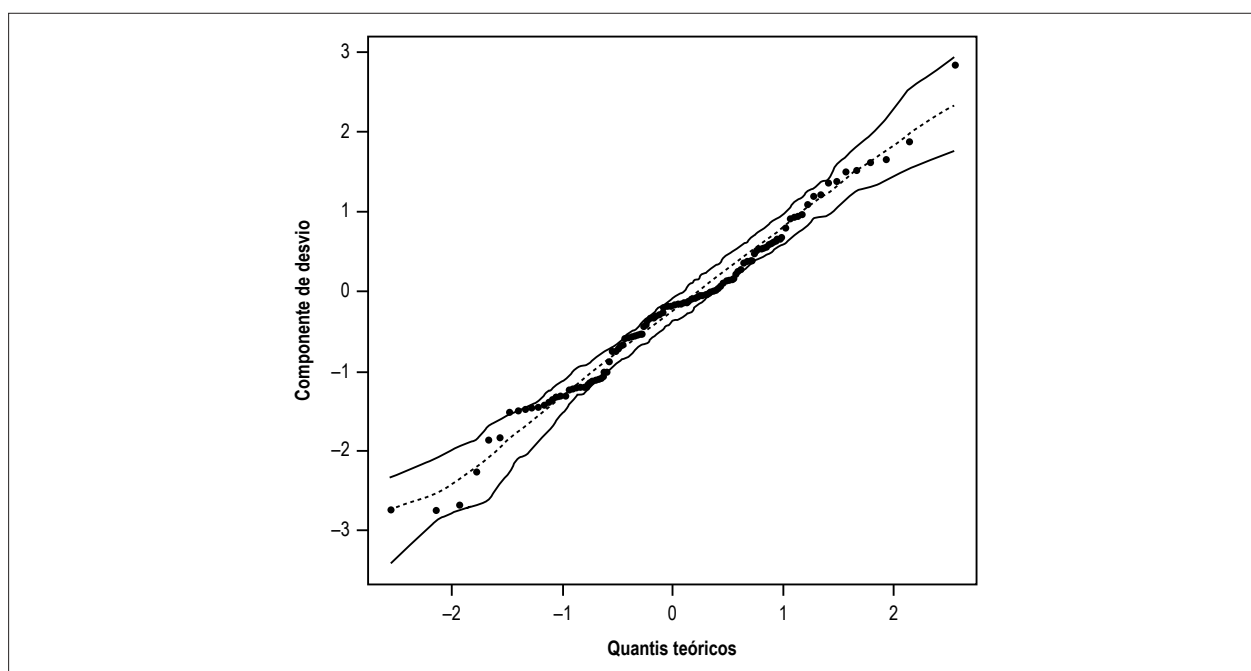


Figura 1 – Gráfico de QQ-plot para o modelo linear geral utilizando distribuição binomial negativa.

Os resultados após o ajuste do modelo são mostrados na tabela 3. A história familiar de níveis elevados de LDL-c foi preditor independente associado a maior número de familiares inscritos, com estimativa crescente de 1,76 vez quando se compararam os CI com e sem história familiar de dislipidemia. Os valores de LDL-c basais dos CI também foram associados a um maior número de familiares inscritos.

A origem de encaminhamento do CI também influenciou significativamente no número de familiares no programa. Ao comparar a origem dos CI, o número esperado de familiares diminuiu 0,42 vez para os registrados pelo *website* quando comparado aos CI encaminhados dentro de um centro de referência.

Discussão

O presente estudo é, até onde sabemos, o primeiro a avaliar os preditores que podem influenciar no recrutamento de familiares em um programa de rastreamento genético em cascata da HF, considerando as características clínicas, demográficas e socioeconômicas dos CI como a principal fonte. Atualmente, para cada CI com uma variante patogênica identificada por testes genéticos moleculares, cerca de 69,3% dos familiares elegíveis estão inscritos em nosso programa de rastreamento em cascata. Para cada CI positivo, identificamos 1,8 familiar afetado.¹³

Com base nas características dos CI, o fator que mais influencia na inclusão de familiares no programa é a história familiar de dislipidemia. Altos níveis de LDL-c nos CI também contribuíram para o recrutamento de familiares na coorte, sugerindo que alguma medida da gravidade da dislipidemia do CI também modula a disposição dos familiares de se inscreverem no programa de rastreamento da doença.

Uma vez inscritos no programa, os CI recebem recomendações sistemáticas sobre a importância do rastreamento familiar, principalmente devido à possível identificação de indivíduos em risco, o que torna o teste genético de grande importância. O teste genético não apenas confirma o diagnóstico clínico dos CI, mas também esclarece a história familiar de dislipidemia e a existência de familiares em risco.¹⁵

Os familiares frequentemente subestimam os riscos da doença e não estão cientes de sua condição, aumentando a chance de início precoce de eventos cardiovasculares ateroscleróticos.¹⁶⁻¹⁸ Às vezes, embora tenham conhecimento da importância do teste genético, eles permanecem relutantes em participar, devido à falta de motivação.¹⁹

A efetividade da cascata depende da concordância dos CI para recrutar familiares por meio do programa e da real inclusão destes, de modo que o cenário ideal é a inscrição de todos os indivíduos elegíveis.^{20,21} Encontrar a melhor estratégia para a inclusão familiar em um programa de rastreamento em cascata é relevante e tem impacto no custo-benefício da cascata geral. A coorte do DLCN em HF relatou os obstáculos encontrados no recrutamento de familiares após 5 anos de rastreamento em cascata,²² mesmo com taxa relativamente eficiente de inscritos.

Alguns dos pontos levantados mais importantes são as questões sociais e éticas que cercam os testes genéticos, mas há também o fato de que muitos participantes morreram antes de terem a chance de se inscrever na cascata. Muitos países já implementaram esta forma de detecção, demonstrando sua viabilidade,^{9,13,14,22} que é considerada o método padrão-ouro relatado pelas diretrizes do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).¹⁶

Tabela 1 – Características clínicas dos casos índice

Variáveis	n	
Idade	183	(47 ± 18)
Sexo masculino	84	(45,9)
Xantomas tendinosos	26	(14,2)
Arco córneo	49	(26,8)
Doença coronariana precoce*	54	(29,5)
História familiar de doença coronariana precoce†	72	(39,3)
História familiar de níveis de LDL-c aumentados‡	98	(53,6)
Tratamento farmacológico atual§	145	(79,2)
Escore DLCN		
Definitivo	74	(40,4)
Provável	48	(26,2)
Possível	33	(18,0)
Crítérios Simon Broome		
Definitivos	29	(15,8)
Prováveis	124	(67,8)
CT mg/dL basal (Média ± DP)	104	(405 ± 112)
CT mg/dL no nível mais alto durante o tratamento	64	(305 ± 124)
LDL-c mg/dL basal (Média ± DP)	104	(326 ± 111)
LDL-c mg/dL no nível mais alto durante o tratamento	64	(238 ± 122)
HDL-c mg/dL basal (Média ± DP)	102	(47 ± 15)
HDL-c mg/dL no nível mais alto durante o tratamento	64	(43 ± 10)
TG mg/dL basal (Média ± DP)	99	(144 ± 63)
TG mg/dL no nível mais alto durante o tratamento	32	(132 ± 77)

* Doença coronária em homens com idade < 55 anos ou mulheres com idade < 60 anos; † história familiar de doença coronariana (por exemplo, ataque cardíaco) em familiares de primeiro ou segundo grau (homens com < 55 anos e mulheres < 60 anos); ‡ familiares de primeiro ou segundo grau com CT > 260 mg/dL ou LDL > 160 mg/dL em crianças (> 16 anos) ou CT > 290 mg/dL ou LDL > 190 mg/dL em adultos (níveis pré-tratamento ou o nível mais alto durante o tratamento); § uso atual de medicamentos hipolipemiantes (por exemplo, estatinas). DP: desvio padrão; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade-colesterol; DLCN: Dutch Lipid Clinic Network; CT: colesterol total; HDL-c: lipoproteína de alta densidade-colesterol; TG: triglicerídeos.

O recrutamento de CI pelo *website* foi um fator que diminuiu a chance de inscrição familiar quando comparado aos CI encaminhados pela Clínica de Lipídeos do Instituto do Coração. Este resultado provavelmente está relacionado à quantidade de informações que os CI recebem e à gravidade das condições deles. Aqueles recrutados por especialistas de centros terciários de saúde estão mais conscientes de seus riscos, bem como para seus familiares. Por outro lado, os recrutados pelo *website* são orientados apenas pelo programa de rastreamento. Portanto, a quantidade de informações fornecidas pelo programa de rastreamento pode não ser suficiente para que os CI compreendam a importância da inscrição da família, sugerindo que a conscientização deve ser enfatizada mesmo após várias consultas.

Inesperadamente, não observamos um efeito significativo do nível educacional na predição de inscrições familiares. Esta observação merece um estudo mais aprofundado, pois pode sugerir novas formas de desenvolvimento de programas educacionais e de conscientização.

Uma limitação do nosso estudo é que ele é baseado em um programa de rastreamento genético em cascata, e que os preditores identificados podem não se aplicar a cascatas baseadas em bioquímica, uma vez que a cascata genética é realizada apenas em indivíduos com uma variante patogênica da HF.

Conclusão

O diagnóstico precoce por meio do rastreamento em cascata é importante para a prevenção de fatores de risco, pois, ao longo do tempo, os indivíduos seriam diagnosticados precocemente em suas vidas ou mesmo na infância, permitindo tratamento adequado e prevenção de riscos adicionais. Com o rastreamento em cascata, os familiares são diagnosticados em uma idade mais jovem, que é o principal fator que caracteriza a eficácia deste método diagnóstico. Após 4 anos de rastreamento, a história familiar de dislipidemia e os níveis elevados de LDL-c são os fatores que mais influenciaram na inclusão de familiares na cascata genética. Uma abordagem profissional certamente desempenha um papel importante na adesão da família, e nossos resultados lançaram as bases para o planejamento de estudos de intervenção específicos destinados a testar novas abordagens para aumentar a inclusão familiar.

O apoio financeiro da Sociedade Hospital Samaritano e do Ministério da Saúde (PROADI-SUS; SIPAR: 25000.180.672/2011-81) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), concessão nº 2013/17368-0, é reconhecido com agradecimentos.

Agradecimentos

A todos os pacientes da coorte e a toda equipe profissional do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Souza Silva PR, Gómez LMG, Krieger JE, Santos RD, Pereira AC; obtenção de dados e obtenção de financiamento: Souza Silva PR, Jannes CE, Krieger JE, Santos RD, Pereira AC; análise e interpretação dos dados: Souza Silva PR, Oliveira TGM, Gómez LMG, Santos RD, Pereira AC; análise estatística: Souza Silva PR, Gómez LMG, Pereira AC; redação do manuscrito: Souza Silva PR, Jannes CE, Oliveira TGM, Santos RD, Pereira AC; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Souza Silva PR, Jannes CE, Oliveira TGM, Krieger JE, Pereira AC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Tabela 2 – Parâmetros associados à inclusão de familiares no rastreamento em cascata, de acordo com a análise de regressão binomial negativa univariada

Preditores	Estimativa	Erro-padrão	Valor de p [*]
Idade, anos	0,005	0,003	0,141
Doença coronariana precoce [†]	-0,024	0,143	0,867
Escore DLCN provável	0,117	0,415	0,777
Escore DLCN possível	-0,158	0,600	0,792
História familiar de doença coronariana precoce	0,136	0,171	0,425
História familiar de níveis de LDL-c aumentados	0,395	0,201	0,048
Ensino Fundamental	0,460	0,326	0,159
Ensino Médio	0,355	0,324	0,273
Ensino Superior	0,219	0,320	0,494
Desempregado	-0,175	0,247	0,479
Inativo	-0,204	0,150	0,174
Rio de Janeiro [‡]	-0,751	0,400	0,060
Website§	-0,745	0,245	0,002
Tratamento farmacológico atual	0,179	0,190	0,346
LDL-c	0,001	0,000	0,112

* Valor de $p < 0,05$; [†] doença coronariana em homens com idade < 55 anos ou mulheres com idade < 60 anos; [‡] a origem do caso índice foi definida de acordo com quem encaminhou o paciente/de onde o paciente foi encaminhado ao programa; §website: pelo próprio paciente, por meio do website do programa. DLCN: Dutch Lipid Clinic Network; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade-colesterol.

Tabela 3 – Parâmetros associados à inclusão de familiares no rastreamento em cascata, de acordo com a análise de regressão binomial negativa múltipla

Preditores	Estimativa	Erro-padrão	Valor de p [*]
Origem website [†]	-0,846	0,339	0,012
História familiar de níveis de LDL-c aumentados	0,565	0,210	0,007
LDL-c	0,002	0,000	0,004

* Valor de $p < 0,05$; [†] a origem do caso índice foi definida de acordo com quem encaminhou o paciente/de onde o paciente foi encaminhado ao programa. Website: pelo próprio paciente, por meio do website do programa. LDL-c: lipoproteína de baixa densidade-colesterol.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Hospital Samaritano e Ministério da Saúde (PROADI-SUS, SIPAR 25000.180.672/2011-81).

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número de protocolo CAPPesq 3757/12/013. 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. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management : a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(10):850-61.
2. Silva P, Jannes CE, Marsiglia JDC, Krieger JE, Santos RD, Pereira AC. Predictors of cardiovascular events after one year of molecular screening for Familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2016 Jul;250:144-50.
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a.
4. Pajak A, Szafraniec K, Polak M, Drygas W, Piotrowski W, Zdrojewski T, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia: A meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci*. 2016;12(4):687-96.
5. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3956-64.
6. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Casella Filho A, Araujo DB, Cesena FY, et al. [First Brazilian Guidelines for Familial Hypercholesterolemia]. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2 Suppl 2):1-28.
7. Brautbar A, Leary E, Rasmussen K, Wilson DP, Steiner RD, Virani S. Genetics of familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(4):491.
8. Khera A V, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578-89.
9. Santos RD, Bourbon M, Alonso R, Cuevas A, Vásquez-Cárdenas A, Pereira AC, et al. Clinical and molecular aspects of familial hypercholesterolemia in Ibero-American countries. *J Clin Lipidol*. 2016;11(1):160-6.
10. Henderson R, O'Kane M, McGilligan V, Watterson S. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *J Biomed Sci*. 2016 Apr 16;23:39.
11. Kerr M, Pears R, Miedzybrodzka Z, Haralambos K, Cather M, Watson M, et al. Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK. *Eur Heart J*. 2017;38(23):1832-9.
12. Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, Alonso R, Norman R, Muñiz O, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):260-71.
13. Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, Turola L, Gagliardi ACM, Marsiglia JDC, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: Cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):101-7.
14. Bell DA, Pang J, Burrows S, Bates TR, van Bockxmeer FM, Hooper AJ, et al. Effectiveness of genetic cascade screening for familial hypercholesterolaemia using a centrally co-ordinated clinical service: an Australian experience. *Atherosclerosis*. 2015;239(1):93-100.
15. Hallowell N, Jenkins N, Douglas M, Walker S, Finnie R, Porteous M, et al. Patients' experiences and views of cascade screening for familial hypercholesterolemia (FH): A qualitative study. *J Community Genet*. 2011;2(4):249-57.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Familial Hypercholesterolaemia – Costing Report: Implementing NICE guidance. London;2009. p.1-42.
17. Finnie RM. Cascade screening for familial hypercholesterolaemia in Scotland. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2010;10(3):123-5.
18. Neal WA, Knowles J, Wilemon K. Underutilization of cascade screening for familial hypercholesterolemia. *Clin Lipidol*. 2014;9(3):291-3.
19. Hardcastle SJ, Legge E, Laundry CS, Egan SJ, French R, Watts GF, et al. Patients' perceptions and experiences of familial hypercholesterolemia, cascade genetic screening and treatment. *Int J Behav Med*. 2015;22(1):92-100.
20. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van Bockxmeer F, Hamilton-Craig I, Clifton PM, et al. Familial hypercholesterolaemia: A model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl*. 2011;12(2):221-63.
21. Newson AJ, Humphries SE. Cascade testing in familial hypercholesterolaemia: how should family members be contacted? *Eur J Hum Genet*. 2005;13(4):401-8.
22. Umans-Eckenhausen MAW, Defesche JC, Sijbrands EJG, Scheerder RLJM, Kastelein JJP. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet*. 2001;357(9251):165-8.



Preditores de Recrutamento Familiar em um Programa de Rastreamento Genético em Cascata para Hipercolesterolemia Familiar

Predictors of Family Recruitment in a Program of Genetic Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia

Maria Cristina de Oliveira Izar e Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

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

Minieditorial referente ao artigo: Preditores de Recrutamento Familiar em um Programa de Rastreamento Genético em Cascata para Hipercolesterolemia Familiar

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença hereditária comum que afeta o metabolismo lipídico; está associada a exposição prolongada a níveis altos de LDL-colesterol e doença cardiovascular aterosclerótica prematura. A HF tem uma carga grande sobre os pacientes e seus parentes, devido aos anos de vida perdidos e, especialmente, por não ser diagnosticada como uma entidade.¹

Apesar dos níveis altos de LDL-colesterol e mesmo após um evento aterosclerótico, uma grande proporção de indivíduos com HF permanece sem diagnóstico.^{2,3} Os critérios para o diagnóstico de HF são baseados em achados clínicos, história familiar, níveis de LDL-colesterol e exames genéticos (Simon Broome ou Dutch Lipid Clinic Network), ou nos níveis isolados de LDL-colesterol (US MED PED).⁴ No entanto, os fenótipos de HF podem variar, e a ausência de sinais físicos (15-30% dos pacientes com diagnóstico genético de HF apresentam xantomas ou arcos corneanos, e 5% possuem xantelasma) podem contribuir para o subdiagnóstico da HF.⁵⁻⁷

O exame genético com uso de um painel que inclui genes causadores de HF (LDLR, APOB, PCSK9 e LDLRAP-1) é a melhor abordagem para identificar caso - índice.^{1,4} Quando a triagem em cascata é proposta para uma família com um caso genético confirmado de HF, os custos desse programa

de rastreamento são muito menores e são considerados uma intervenção custo-efetiva, que possibilita o diagnóstico e tratamento precoces dos familiares acometidos. Um problema com o rastreamento em cascata é como ter uma alta proporção de parentes aderindo ao programa de rastreamento.⁸⁻¹¹

Silva-Souza, et al.,¹² no artigo intitulado Preditores de Recrutamento Familiar em um Programa de Triagem Genética em Cascata para Hipercolesterolemia Familiar, identificaram os melhores preditores de triagem genética familiar, usando características derivadas de seus probandos.¹² De janeiro de 2011 a julho de 2015, 183 probandos (confirmados para HF por exames genéticos) tiveram seus familiares de 1º grau recrutados para o programa em cascata. A variável de resposta foi o número de parentes que aderiram ao recrutamento.¹³ Variáveis do estudo foram produzidas a partir de características clínicas e socioeconômicas dos casos índice. Um modelo de regressão binomial linear negativo foi utilizado para testar os preditores. A origem de referência do local da triagem em cascata versus prevenção terciária, o colesterol LDL no caso-índice e a história familiar foram preditores independentes para um número maior de indivíduos recrutados.

Há uma série de razões que reforçariam a necessidade e a importância de aderir a um programa de triagem genética em cascata. Os custos são menores do que quando um caso-índice é diagnosticado,¹⁰ é um preditor de doença coronariana,¹⁴ a adesão a fármacos hipolipemiantes pode ser aumentada, e o tratamento pode ser iniciado mais cedo na vida.¹⁴ Um acompanhamento estruturado dos indivíduos triados deve ser realizado para garantir tratamento precoce e contínuo. A maioria das preocupações relacionadas com a falta de adesão ao rastreamento está relacionada com a educação do paciente/parentes e com a inércia do médico. Estratégias para abordar essas questões e reduzir o ônus da doença aterosclerótica nessa população devem ser desenvolvidas.

Palavras-chave

Hipercolesterolemia Tipo II/genética; Transtornos do Metabolismo Lipídico; Hipercolesterolemia/tratamento preventivo; Estratégia Saúde da Família.

Correspondência: Maria Cristina de Oliveira Izar •

Rua Loefgren, 1350. CEP 04040-001, Vila Clementino, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: mcoizar@terra.com.br; mcoizar@cardiol.br

DOI: 10.5935/abc.20180193

Referências

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478–90a.
2. Brønne I, Kleinecke M, Reiz B, Graf E, Strom T, Wieland T, et al. Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. *Eur J Hum Genet* 2016;24(2):191–7.
3. Abul-Husn NS, Manickam K, Jones LK, Wright EA, Hartzel DN, Gonzaga-Jauregui C, et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. *Science*. 2016;354(6319):pii:aaaf7000.
4. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Casella Filho A, Araujo DB, Cesena FY, et al. [First Brazilian Guidelines for Familial Hypercholesterolemia]. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2 Suppl 2):1–28.
5. Perez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muñoz O, Díaz-Díaz JL, et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. 2017;135(22):2133–44.
6. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, Mata N, Saltijeral Cerezo A, Muñoz O, et al. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART registry follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(11):1278–85.
7. Leren TP. Cascade genetic screening for familial hypercholesterolemia. *Clin Genet*. 2004;66(6):483–7.
8. Santos RD, Bourbon M, Alonso R, Cuevas A, Vázquez-Cárdenas A, Pereira AC, et al. Clinical and molecular aspects of familial hypercholesterolemia in Ibero-American countries. *J Clin Lipidol*. 2016;11(1):160–6.
9. Henderson R, O’Kane M, McGilligan V, Watterson S. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *J Biomed Sci*. 2016 Apr 16;23:39.
10. Kerr M, Pears R, Miedzybrodzka Z, Haralambos K, Cather M, Watson M, et al. Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK. *Eur Heart J*. 2017;38(23):1832–9.
11. Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, Alonso R, Norman R, Muñoz O, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):260–71.
12. Silva PRS, Jannes CE, Oliveira TGM, Gómez LMG, Krieger JE, Santos RD, et al. Predictors of Family Enrollment in a Genetic Cascade Screening Program for Familial Hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(4):578–584.
13. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Dawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578–89.
14. Kassner U, Wuhle-Demuth M, Missala I, Humphries SE, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Clinical utility gene card for: hyper- lipoproteinemia, type II. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(7) doi:10.10338/ejhg.2013.271. Epub 2013 Nov 20



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

Preditores de Apresentação Tardia em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST

Independent Predictors of Late Presentation in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Juliane Araujo Rodrigues, Karina Melleu, Márcia Moura Schmidt, Carlos Antonio Mascia Gottschall, Maria Antonieta Pereira de Moraes, Alexandre Schaan de Quadros

Instituto de Cardiologia / Fundação Universitária de Cardiologia – IC/FUC, Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: Em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST), o tempo decorrido desde o início dos sintomas até a busca por atendimento médico é um dos principais preditores de mortalidade.

Objetivo: Identificar preditores independentes de apresentação tardia em pacientes com IAMCSST representativos da prática clínica diária.

Métodos: Todos os pacientes admitidos com diagnóstico de IAMCSST em um centro de referência, no período de dezembro de 2009 a novembro de 2014, foram avaliados e prospectivamente acompanhados, durante a hospitalização e por 30 dias após a alta. A apresentação tardia foi definida como tempo maior que 6 horas desde o início da dor torácica até a chegada ao hospital. Análise de regressão logística múltipla foi usada para identificar os preditores independentes de apresentação tardia. Foi considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$.

Resultados: Foram incluídos 1.297 pacientes, com idade média de $60,7 \pm 11,6$ anos, 71% do sexo masculino, 85% da raça branca, 72% com renda média menor que cinco salários mínimos e 66% com hipertensão arterial sistêmica. A mediana do tempo de apresentação clínica foi de 3,00 [1,40-5,48] horas, sendo que aproximadamente um quarto dos pacientes apresentou-se tardiamente, e a mortalidade deles foi significativamente maior. Os preditores independentes de apresentação tardia foram raça negra, baixa renda e diabetes melito, e história de doença cardíaca prévia foi fator protetor.

Conclusão: Raça negra, baixa renda e diabetes melito são preditores independentes de apresentação tardia no IAMCSST. A identificação de subgrupos de pacientes propensos à apresentação tardia pode auxiliar a estimular políticas de prevenção nestes indivíduos de alto risco. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(4):587-593)

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST; Serviços Médicos de Emergência; Primeiros Socorros; Fatores de Tempo.

Abstract

Background: In patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), the time elapsed from symptom onset to receiving medical care is one of the main mortality predictors.

Objective: To identify independent predictors of late presentation in patients STEMI representative of daily clinical practice.

Methods: All patients admitted with a diagnosis of STEMI in a reference center between December 2009 and November 2014 were evaluated and prospectively followed during hospitalization and for 30 days after discharge. Late presentation was defined as a time interval > 6 hours from chest pain onset until hospital arrival. Multiple logistic regression analysis was used to identify independent predictors of late presentation. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results: A total of 1,297 patients were included, with a mean age of 60.7 ± 11.6 years, of which 71% were males, 85% Caucasians, 72% had a mean income lower than five minimum wages and 66% had systemic arterial hypertension. The median time of clinical presentation was 3.00 [1.40-5.48] hours, and approximately one-quarter of the patients had a late presentation, with their mortality being significantly higher. The independent predictors of late presentation were Black ethnicity, low income and diabetes mellitus, and a history of previous heart disease was a protective factor.

Conclusion: Black ethnicity, low income and diabetes mellitus are independent predictors of late presentation in STEMI. The identification of subgroups of patients prone to late presentation may help to stimulate prevention policies for these high-risk individuals. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(4):587-593)

Keywords: ST Elevation Myocardial Infarction; Emergency Medical Services; First Aid; Time Factors.

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

Correspondência: Alexandre Schaan de Quadros •

Avenida Princesa Isabel, 370. CEP 90620-000, Santana, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: quadros.pesquisa@gmail.com, editoracap-pc@cardiologia.org.br

Artigo recebido em 22/08/2017, revisado em 07/03/2018, aceito em 09/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180178

Introdução

Em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST), o tempo entre o início dos sintomas e a chegada ao hospital (delta T) é um dos preditores mais consistentes de mortalidade.¹ A maioria dos óbitos ocorre no início da manifestação da doença, sendo que 40% a 65% dos casos ocorrem na primeira hora, e 80% ocorrem dentro das 24 horas iniciais.² O benefício da reperfusão miocárdica é tempo-dependente, e quanto mais precoce o fluxo coronário for restabelecido, melhor a evolução clínica do paciente.³

Embora inúmeros avanços tenham ocorrido nas últimas duas décadas, resultando em um importante impacto na morbimortalidade, o atraso no início do tratamento devido à demora em procurar atendimento médico ainda é um grande problema na prática clínica diária.⁴ Evidências na literatura apontam que sexo feminino, estado civil, diabetes melito (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), fibrilação atrial e idade são preditores de retardo na chegada ao hospital.⁵⁻¹⁰

No entanto, existem poucos estudos contemporâneos avaliando os preditores de apresentação tardia em pacientes com IAMCSST na realidade brasileira. A identificação de subgrupos de alto risco para apresentação tardia na população geral poderia contribuir para otimizar estratégias para reduzir o tempo de acesso ao sistema de saúde, com potencial de diminuição de desfechos cardíacos adversos. O objetivo deste estudo foi identificar preditores de apresentação tardia em pacientes com IAMCSST representativos da prática clínica diária.

Métodos

Delineamento e população

Foram incluídos consecutivamente e prospectivamente todos os pacientes com IAMCSST atendidos em nossa instituição no período de dezembro de 2009 a novembro de 2014. Foram excluídos pacientes que chegaram ao hospital mais de 12 horas após o início dos sintomas, aqueles transferidos de outro serviço de saúde e que se recusaram a participar do estudo.

O estudo foi conduzido de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição.

Logística

Todos os pacientes foram entrevistados no momento da admissão e acompanhados durante a internação hospitalar, sendo os dados clínicos, angiográficos e laboratoriais coletados com um questionário padrão. A ocorrência de eventos cardiovasculares foi avaliada em até 30 dias após o evento índice, pelos investigadores.

Definições

IAMCSST foi definido como dor torácica típica em repouso associada com elevação do segmento ST de pelo menos 1 mm de duas derivações contíguas do plano frontal ou 2 mm no plano horizontal, ou dor típica em repouso em

pacientes com um novo, ou presumivelmente novo, bloqueio de ramo esquerdo.¹¹

A apresentação tardia foi definida como tempo de chegada ao hospital mais de 6 horas após o início do primeiro sintoma relacionado ao IAMCSST. Doença cardíaca prévia foi definida como IAMCSST prévio ou intervenção coronariana percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) prévias.

Eventos cardiovasculares maiores (ECVM) foram definidos como uma combinação de mortalidade por qualquer causa, novo IAMCSST ou acidente vascular cerebral (AVC).¹¹ Novo IAMCSST foi definido por dor torácica recorrente, elevação de marcadores biológicos, após o declínio inicial da curva natural, com elevação do segmento ST ou novas ondas Q, de acordo com a definição universal de infarto do miocárdio. AVC foi definido como novo déficit neurológico focal de início súbito de causa presumivelmente cerebrovascular, irreversível (ou resultando em morte) dentro de 24 horas e não causado por uma outra causa prontamente identificável. AVC foi classificado como isquêmico ou hemorrágico.¹¹

Tratamento dos pacientes

Os pacientes foram atendidos de acordo com as rotinas da instituição, sendo que não houve interferência dos pesquisadores em nenhum dos tratamentos administrados. Todos os pacientes com IAMCSST foram encaminhados para angiografia coronariana e ICP primária (ICPp) como terapia de reperfusão, quando apropriado, conforme recomendado pelas diretrizes.¹² Nossa instituição é um centro de referência terciário em cardiologia, e o setor de Hemodinâmica funciona 24 horas/dia, nos 7 dias da semana, realizando aproximadamente 3.000 angioplastias coronarianas por ano. O setor de emergência é aberto para pacientes que procuram espontaneamente o hospital, sendo que são também aceitos pacientes transferidos de outras instituições de saúde da cidade, da região metropolitana e do interior do Estado. Em nosso estudo, as decisões de encaminhamento do paciente do serviço de emergência ao laboratório de Hemodinâmica e da conduta terapêutica percutânea ficaram a cargo dos médicos assistentes. Aspectos relacionados ao procedimento, como via de acesso, administração de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, tromboectomia de aspiração, uso de stent direto, pós-dilatação, modelos e quantidades de stents utilizados, ficaram a critério dos operadores.

Os medicamentos utilizados no atendimento inicial seguiram rotina institucional: bóls de ácido acetilsalicílico (300 mg), clopidogrel (300 a 600 mg) e anticoagulante (heparina 70 a 100 U/Kg) administrados no serviço de emergência imediatamente após a admissão do paciente.

Análise estatística

Os dados foram analisados pelo *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 22.0, sendo considerado nível de significância de $p < 0,05$ para todos os testes. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a normalidade dos dados. As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão, para aquelas com distribuição normal, ou como mediana e percentis 25-75. As variáveis categóricas foram descritas com números absolutos (n) e relativos (%).

As características de base dos pacientes que se apresentaram tardiamente foram comparadas com aqueles que chegaram nas primeiras 6 horas pelo teste *t* para amostras independentes e teste do qui-quadrado, conforme apropriado. Foram realizadas análises univariada e multivariada pelo método de regressão logística múltipla com apresentação tardia como variável dependente, sendo incluídas, na análise multivariada, as variáveis com valor de $p \leq 0,20$ na análise univariada.

Para o cálculo do tamanho de amostra, foi utilizado o programa WINPEPI, versão 11.43. O tamanho da amostra foi calculado em 1.076 pacientes considerando poder estatístico de 90%, nível de significância de 5%, proporção de apresentação tardia de 40% e razão de chance de 1,5 para o sexo feminino como fator de risco.¹³ Foram acrescidos 10% para controlar possíveis perdas e recusas, sendo que o tamanho final de amostra foi de 1.200 pacientes.

Resultados

Entre dezembro 2009 a novembro de 2014, 1.297 indivíduos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos no estudo. Em 302 pacientes (23%), o tempo de chegada até o hospital desde o início da dor torácica foi maior do que 6 horas, sendo considerados como apresentação tardia conforme os critérios definidos no protocolo do estudo.

A tabela 1 mostra as características basais da população, conforme a presença ou não de apresentação tardia.

A mediana do tempo de apresentação dos pacientes foi de 3,0 [1,4-5,5] horas, sendo significativamente maior naqueles considerados como apresentação tardia (8,5 [7,0-11,9] horas vs. 2,2 [1,0-3,7] horas). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à média de idade dos dois grupos. Por outro lado, os pacientes com apresentação tardia eram mais frequentemente mulheres, da raça negra, com baixa renda e menor escolaridade quando comparados com aqueles que chegaram na janela das primeiras 6 horas desde o início da dor.

Os dois grupos foram geralmente semelhantes em relação às comparações quanto à presença de fatores de risco para Doença Arterial Coronariana (DAC), mas o percentual de pacientes portadores de DM foi significativamente maior dentre aqueles com apresentação tardia. Quanto às comparações entre diagnósticos prévios à internação, observamos que os pacientes com apresentação tardia tiveram menos frequentemente diagnóstico prévio de DAC (IAMCSST ou revascularização miocárdica prévios) e insuficiência renal crônica, sendo que a frequência das outras comorbidades não foi estatisticamente diferente. Em relação à carga de doença aterosclerótica, não observamos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, conforme o tempo de apresentação clínica. A maioria dos pacientes com apresentação tardia apresentava lesão em um vaso (48%), sendo que 31% apresentava lesões em dois vasos e 19% em três vasos – taxas semelhantes aqueles sem apresentação tardia (respectivamente, 49%, 31% e 18%; $p = 0,72$).

Tabela 1 – Características basais dos pacientes

Característica	Total n = 1.297	< 6 horas n = 995	≥ 6 horas n = 302	Valor de p
Dados sociodemográficos				
Sexo feminino	29	26	37	0,001
Idade	60,7 ± 11,6	60 ± 11,7	62 ± 11,5	0,82
Raça negra	15	13	19	0,009
Renda < 5 salários mínimos	72	69	82	< 0,001
Escolaridade ≤ 8 (anos)	52	50	60	0,008
Delta T (horas)	3,00 [1,40-5,48]	2,16 [1,00-3,70]	8,50 [7,00-11,87]	
Fatores de risco para DAC				
Hipertensão arterial	66	65	68	0,37
Tabagismo ativo	54	54	56	0,95
Dislipidemia	37	37	35	0,66
História familiar	33	34	33	1,00
Diabetes melito	25	23	32	0,001
História médica prévia				
DAC prévia*	29	31	23	0,004
Depressão	19	18	22	0,19
Acidente vascular cerebral	6,1	5,9	6,6	0,75
Insuficiência cardíaca	5,5	3,2	3,6	0,86
Insuficiência renal crônica	3,3	6,3	2,7	0,02
Killip III/IV	7	6,9	7,6	0,75

Testes estatísticos: teste *t*, Mann-Whitney e qui-quadrado. Resultados expressos em %, média ± desvio padrão, e mediana e percentis 25-75. *DAC prévia, infarto agudo do miocárdio ou revascularização miocárdica prévios. DAC: doença arterial coronariana.

Artigo Original

Na tabela 2 podem ser observadas as razões de chance das características clínicas e apresentação tardia, antes e após ajuste por análise de regressão logística múltipla. Os preditores independentes de apresentação tardia foram raça negra, renda menor que cinco salários mínimos e DM, sendo que DAC prévia foi um fator protetor.

Na figura 1, estão representadas as medianas dos tempos de apresentação de subgrupos de pacientes, conforme diferentes combinações de preditores de apresentação tardia, podendo observar-se grande diferença neste tempo, com determinados agrupamentos de preditores. Por exemplo, pacientes com todos os preditores de apresentação tardia (negros, de baixa renda, portadores de DM e sem doença cardiovascular prévia) tiveram a maior mediana do tempo de apresentação, enquanto que aqueles sem nenhum dos preditores (brancos, alta renda, sem DM e com doença cardiovascular prévia) tiveram a menor mediana do tempo de apresentação ($p < 0,001$), conforme demonstrado na figura 1.

A figura 2 apresenta as taxas de eventos cardiovasculares em 30 dias em pacientes com apresentação tardia ou não. Os pacientes com apresentação tardia tiveram mortalidade significativamente maior ($p < 0,05$), sendo que as comparações entre os grupos, considerando a ocorrência de outros desfechos clínicos, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas.

Discussão

Neste estudo demonstramos que os principais preditores de atraso na chegada ao hospital em pacientes com IAMCSST atendidos em um hospital de referência em Cardiologia na Região Sul do Brasil foram a raça negra, a baixa renda salarial e o DM, sendo que a presença de doença cardíaca prévia esteve associada com chegada mais precoce. Indivíduos com todos os preditores de apresentação tardia tiveram tempo médio de chegada ao hospital mais de duas vezes maior do que aqueles que não tinham nenhuma destas características. Estes achados são importantes, pois o tempo do início dos sintomas até a chegada ao hospital é um dos principais determinantes de mortalidade no IAMCSST,³ como também foi demonstrado em nosso estudo.

Raça negra foi um dos preditores independentes de apresentação tardia em pacientes com IAMCSST no presente estudo. Este achado é compatível com dados do registro CRUSADE (*Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation*), que, em uma população de mais de cem mil pacientes, evidenciou que os brancos chegam mais cedo em relação aos negros (Odds Ratio – OR -2,2; Intervalo de Confiança de 95%: IC95% -4,2 - -0,3; $p = 0,03$).¹⁴ Por outro lado, um grande estudo que inclui mais de 43 mil pacientes consecutivos com IAMCSST do banco de dados ACTION-GWTG demonstrou que não existe diferença significativa no tempo de chegada entre pacientes da raça negra e branca.¹⁵ Diferenças raciais poderiam ser explicadas por características genéticas ou socioambientais, sendo que não conhecemos estudos que tenham demonstrado diferenças no limiar de dor conforme a raça. Por outro lado, indivíduos da raça negra no Brasil têm condições socioeconômicas e culturais desfavoráveis, quando comparados aqueles da raça branca, o que poderia explicar nossos achados.

Dentro desta perspectiva, a baixa renda salarial foi também identificada como preditor independente de apresentação tardia em nosso estudo. Nguyen et al.,⁸ realizaram revisão sistemática que também evidenciou que pacientes com condição socioeconômica baixa buscam mais tardiamente atendimento médico.⁸ A baixa renda pode estar associada ao reconhecimento do paciente de seus sintomas e da patologia, inferindo que pessoas com mais tempo de educação apresentam-se mais precocemente no serviço de emergência.⁸ Por outro lado, Qian et al.,¹ analisaram cem pacientes com IAMCSST na China, não sendo observada associação de baixa renda salarial com apresentação tardia.¹

Em nosso estudo, o diagnóstico de DM foi também um preditor independente de apresentação tardia, o que é compatível com a evidência disponível na literatura.¹⁶⁻²¹ Pacientes com DM apresentam mais frequentemente isquemia silenciosa, o que pode ser explicado pela presença de neuropatia diabética e um maior limiar de dor.

A doença cardíaca prévia foi considerada fator protetor para apresentação tardia, sendo que a associação entre esta característica e o tempo de apresentação tem variado conforme os estudos. Kuno et al.,²² demonstraram que

Tabela 2 – Análise uni e multivariada de características associadas com apresentação tardia

Variáveis	RC (IC95%)	Valor de p	RC (IC95%) ajustada	Valor de p
Sexo feminino	1,42 (1,16-1,74)	< 0,001	1,13 (0,90-1,42)	0,28
Idade	1,00 (0,99-1,01)	0,99	1,00 (0,99-1,01)	0,99
Raça negra	1,41 (1,10-1,79)	0,005	1,43 (1,11-1,84)	0,005
Renda < 5 salários mínimos	1,81 (1,37-2,40)	< 0,001	1,60 (1,19-2,15)	0,001
Escolaridade ≤ 8 anos	1,33 (1,08-1,65)	0,007	1,05 (0,84-1,31)	0,66
Depressão	1,17 (0,92-1,48)	0,19	1,15 (0,90-1,47)	0,25
Diabetes melito	1,42 (1,15-1,74)	0,001	1,37 (1,10-1,71)	0,005
DAC prévia*	0,70 (0,55-0,89)	0,004	0,72 (0,55-0,94)	0,02
Insuficiência cardíaca	0,47 (0,24-0,91)	0,02	0,54 (0,26-1,13)	0,10

*DAC prévia, infarto agudo do miocárdio ou revascularização miocárdica prévias. RC: razão de chance; IC95%: intervalo de confiança de 95%; DAC: doença arterial coronariana.

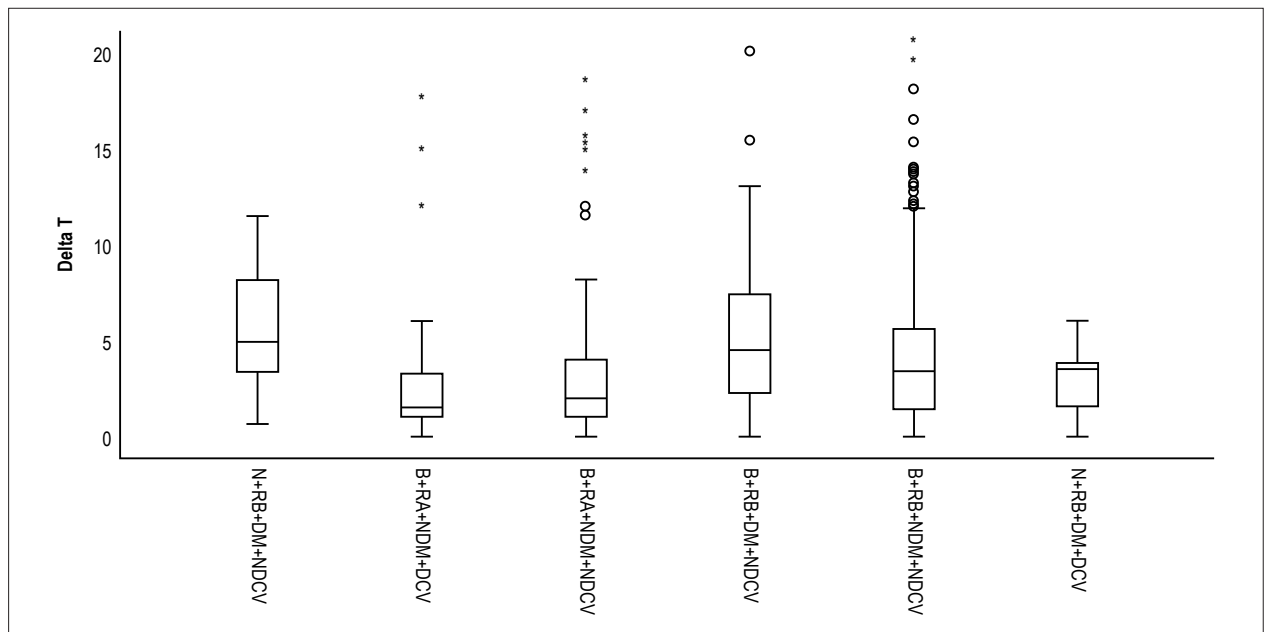


Figura 1 – Medianas do tempo de apresentação, conforme diferentes combinações de preditores de apresentação tardia. B: raça branca; N: raça negra; RB: renda baixa (< 5 salários mínimos); RA: renda alta (= 5 salários mínimos); DM: diabetes mellitus; NDM: não apresenta diabetes mellitus; DCV > doença cardíaca prévia; NDCV: não apresenta doença cardíaca prévia.

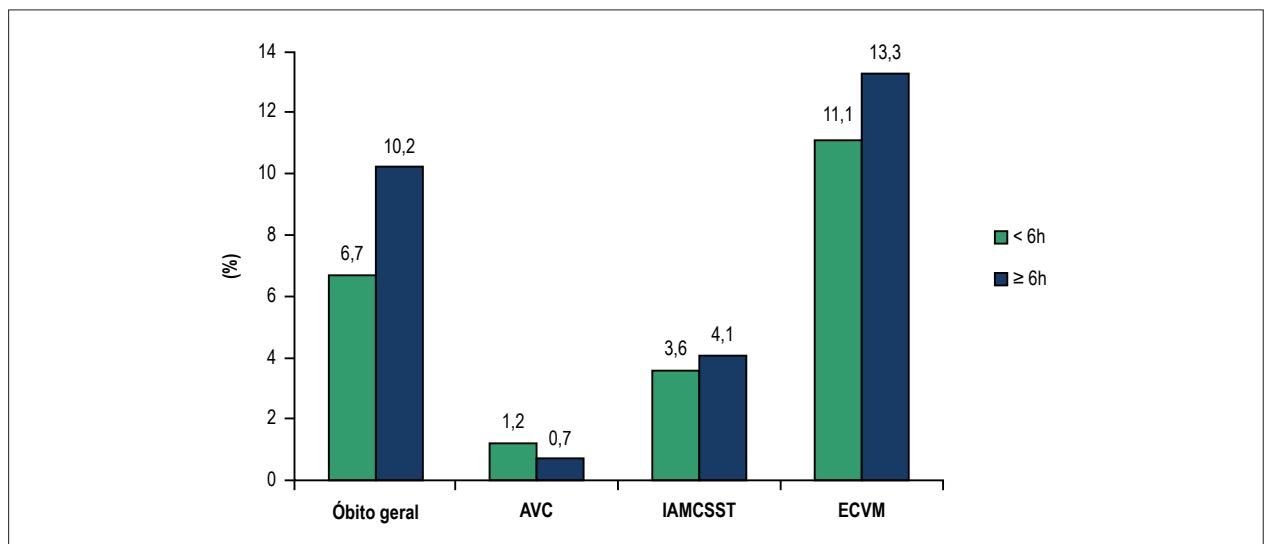


Figura 2 – Desfechos clínicos em 30 dias. AVC: acidente vascular cerebral; IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST; ECV: eventos cardiovasculares maiores.

pacientes que já tinham sido submetidos previamente a um procedimento de intervenção coronariana percutânea tiveram tempo de apresentação menor.²² Em estudo transversal que incluiu 335 pacientes e considerou apresentação tardia como a chegada ao hospital após 12 horas do início da dor, IAMCSST e revascularização prévia não tiveram associação estatisticamente significativa com o tempo de apresentação.²³ Nosso estudo não incluiu análises dos mecanismos associados entre a presença dos preditores e a ocorrência de apresentação tardia, mas poderia ser especulado que pacientes que tiveram evento cardíaco prévio ou foram submetidos à

revascularização miocárdica estariam mais familiarizados e esclarecidos em relação à doença e à necessidade de procurar atendimento médico com rapidez.

As mulheres registraram tempo de chegada ao hospital significativamente maior do que os homens, mas o sexo feminino não permaneceu como um preditor independente de apresentação tardia na análise multivariada. A associação entre sexo feminino e demora na chegada ao hospital após o início da dor torácica também tem sido relatada por outros estudos, tendo sido constatado que mulheres têm mais frequentemente sintomas atípicos do que os homens.²⁴⁻²⁶

Limitações

Neste estudo, não dispusemos de informação em relação à distância dos pacientes até o hospital no momento em que eles apresentaram o início da dor torácica, fato que pode ter influência no retardo a chegar no hospital. No entanto, a maioria dos pacientes que procura nossa instituição espontaneamente são moradores da cidade. Por estar localizada em uma zona central da cidade, o tempo de deslocamento não ultrapassa 30 minutos na maioria dos casos. É importante ressaltar que pacientes transferidos de outros hospitais e instituições de saúde foram excluídos do nosso estudo, já que o objetivo era analisar os fatores que influenciam na demora espontânea na busca por atendimento médico de pacientes com infarto, e não analisar fatores que impactam no tempo de transferência médica. Nós consideramos analisar a relação entre a distância do domicílio dos pacientes até nossa instituição, mas foi muitos pacientes não se encontravam em seu domicílio no momento do início da dor, mas em seu trabalho ou outra localização, e, portanto, esta análise não foi incluída no presente relato. Não dispusemos de informações sobre a função ventricular de todos os pacientes, porque ventriculografia esquerda não é realizada de rotina durante o cateterismo e ICPp para minimizar o volume contraste. No entanto, o percentual de pacientes que apresentava insuficiência cardíaca congestiva (ICC) prévia e que apresentou-se com classe de Killip III/IV no momento do IAMCSST foi semelhante, o que sugere que a função ventricular esquerda dos dois grupos não seja significativamente diferente. Este foi um estudo unicêntrico em um grande terciário de cardiologia, sendo que os resultados apresentados podem não ser válidos para populações significativamente distintas da nossa.

Conclusões

Os preditores independentes para apresentação tardia ao hospital em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST foram raça negra, baixa renda e DM, e história de doença cardíaca prévia foi fator protetor. Aproximadamente um quarto dos pacientes nesta amostra apresentou-se tardiamente ao hospital, e a mortalidade destes foi significativamente maior

do que aqueles que chegaram precocemente. Pacientes que apresentaram as características associadas com apresentação tardia, como pacientes diabéticos, de raça negra e de baixa renda, tiveram o dobro do tempo de chegada ao hospital em relação àqueles sem estas características, o que ilustra a potencial oportunidade para diminuição da média do tempo de chegada se intervenções de saúde pública focadas nestes subgrupos de alto risco forem realizadas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rodrigues JA, Quadros AS; Obtenção de dados: Melleu K; Análise e interpretação dos dados: Rodrigues JA, Schmidt MM, Quadros AS; Análise estatística: Rodrigues JA, Schmidt MM; Redação do manuscrito: Rodrigues JA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gottschall CAM, Moraes MAP, Quadros AS.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela FAPERGS.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul sob o número de protocolo 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. Qian L, Ji KT, Nan JL, Lu Q, Zhu YJ, Wang LP, et al. Factors associated with decision time for patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2013;14(8):754-8.
2. Piegas LS, Feitosa G, Mattos LA, Nicolau Jc, Rossi Neto JM, Timerman A, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretrizes da SBC sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6 supl 2):e179-e264.
3. Timerman S, Marques FB, Pispico A, Ramires JAF. Tratamento pré hospitalar da síndrome isquêmica aguda com supradesnivelamento de segmento ST: Já temos suficiente evidência para implantar a rotina? *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2004;14(6):868-96.
4. Spiers CM. Detecting failed thrombolysis in the accident and emergency department. *Accid Emerg Nurs*. 2003;11(4):221-5.
5. De Von HA, Hogan N, Ochs AL, Shapiro M. Time to treatment for acute coronary syndromes: the cost of indecision. *J Cardiovasc Nurs*. 2010;25(2):106-14.
6. Goldberg RJ, Steg PG, Sadiq I, Granger CB, Jackson EA, Budaj A, et al. Extent of, and factors associated with, delay to hospital presentation in patients with acute coronary disease (the GRACE registry). *Am J Cardiol*. 2002;89(7):791-6.
7. Isaksson RM, Holmgren L, Lundblad D, Brulin C, Eliasson M. Time trends in symptoms and prehospital delay time in women vs. men with myocardial infarction over a 15-year period. The Northern Sweden MONICA Study. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2008;7(2):152-8.
8. Nguyen HL, Saczynski JS, Gore JM, Goldberg RJ. Age and sex differences in duration of prehospital delay in patients with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(1):82-92.

9. von Eisenhart Rothe AF, Albarqouni L, Gärtner C, Walz L, Smenes K, Ladwig KH. Sex specific impact of prodromal chest pain on pre-hospital delay time during an acute myocardial infarction: Findings from the multicenter MEDEA Study with 619 STEMI patients. *Int J Cardiol*. 2015 Dec 155;201:581-6.
10. Muller LA, Rabelo ER, Moraes MA, Azzolin K. Delay factors on the administration of thrombolytic therapy in patients diagnosed with acute myocardial infarction in a general hospital. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2008;16(1):52-6.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-35.
12. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):2574-609.
13. Ribeiro S, Gaspar A, Rocha S, Nabais S, Azevedo P, Salgado A, et al. Predictors of pre-hospital delay in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Rev Port Cardiol*. 2010;29(10):1521-32.
14. Perkins-Porras L, Whitehead DL, Strike PC, Steptoe A. Pre-hospital delay in patients with acute coronary syndrome: factors associated with patient decision time and home-to-hospital delay. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2009;8(1):26-33.
15. Dasari TW, Roe MT, Chen AY, Peterson ED, Giugliano RP, Fonarow GC, et al. Impact of time of presentation on process performance and outcomes in ST-segment-elevation myocardial infarction: a report from the American Heart Association: Mission Lifeline program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(5):656-63.
16. Jäger B, Farhan S, Rohla M, Christ G, Podczek-Schweighofer A, Schreiber W, et al. Clinical predictors of patient related delay in the VIENNA ST-elevation myocardial infarction network and impact on long-term mortality. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(3):254-61.
17. Sullivan AL, Beshansky JR, Ruthazer R, Murman DH, Mader TJ, Selker HP. Factors associated with longer time to treatment for patients with suspected acute coronary syndromes: a cohort study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(1):86-94.
18. Kahn MB, Cubbon RM, Mercer B, Wheatcroft AC, Gherardi G, Aziz A, et al. Association of diabetes with increased all-cause mortality following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction in the contemporary era. *Diab Vasc Dis Res*. 2012;9(1):3-9.
19. Banks AD, Dracup K. Factors associated with prolonged prehospital delay of African Americans with acute myocardial infarction. *Am J Crit Care*. 2006;15(2):149-57.
20. Cooke CR, Nallamothu B, Kahn JM, Birkmeyer JD, Iwashyna TJ. Race and timeliness of transfer for revascularization in patients with acute myocardial infarction. *Med Care*. 2011;49(7):662-7.
21. Saberi F, Adib-Hajbaghery M, Zohreha J. Predictors of prehospital delay in patients with acute myocardial infarction in kashan city. *Nurs Midwifery Stud*. 2014 Dec ;3(4):e24238.
22. Kuno T, Kohsaka S, Numasawa Y, Ueda I, Suzuki M, Nakamura I, et al. Location of the culprit coronary lesion and its association with delay in door-to-balloon time (from a multicenter registry of primary percutaneous coronary intervention). *Am J Cardiol*. 2015;115(5):581-6.
23. McDermott K, Maynard C, Trivedi R, Lowy E, Fihn S. Factors associated with presenting > 12 hours after symptom onset of acute myocardial infarction among Veteran men. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012 Sep 28;12:82.
24. Pelletier R, Humphries KH, Shimony A, Bacon SL, Lavoie KL, Rabi D, et al. Sex-related differences in access to care among patients with premature acute coronary syndrome. *CMAJ*. 2014;186(7):497-504.
25. Tomey MI, Mehran R, Brener SJ, Maehara A, Witzensichler B, Dizon JM, et al. Sex, adverse cardiac events, and infarct size in anterior myocardial infarction: an analysis of intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction (INFUSE-AMI). *Am Heart J*. 2015;169(1):86-93.
26. D'Onofrio G, Safdar B, Lichtman JH, Strait KM, Dreyer RP, Geda M, et al. Sex differences in reperfusion in young patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: results from the VIRGO study. *Circulation*. 2015;131(15):1324-32.



A Importância da Fase Pré-hospitalar no Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST

The Importance of the Prehospital Phase in ST Elevation Myocardial Infarction

Gláucia Maria Moraes de Oliveira e Paolo Blanco Villela

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

Minieditorial referente ao artigo: Preditores de Apresentação Tardia em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST

As doenças do aparelho circulatório são a principal causa de óbito no Brasil, apesar do declínio observado nos últimos anos, principalmente relacionado às doenças cerebrovasculares.¹ Mesmo com os avanços recentes nos tratamentos clínico e intervencionista,^{2,3} as doenças isquêmicas do coração foram responsáveis por 116.333 óbitos em 2016, sendo 80% devido às apresentações agudas, representadas pelo infarto agudo do miocárdio (IAM).⁴

Na abordagem do paciente com IAM, especialmente com elevação do segmento ST, a fase pré-hospitalar tem papel fundamental no prognóstico de curto e de longo prazo. Nessa fase, dois dados devem ser destacados. Em primeiro lugar, podemos observar retardos na chegada aos serviços de saúde, que em 80% das vezes tem duração média superior a 2 horas, a contar do início da apresentação dos sintomas.^{2,3} Em segundo, ressalta-se que 50% dos óbitos resultantes de IAM foram registrados exatamente na fase pré-hospitalar.^{2,3}

Ainda não está estabelecido na literatura se os atrasos no atendimento pré-hospitalar decorrem, predominantemente, de retardos relacionados aos pacientes, como às dificuldades de reconhecimento e interpretação dos sintomas devido ao baixo nível socioeconômico e cultural dos doentes, entre outros; ou se são associados a ineficiência do sistema de saúde, tais como no transporte do local onde se deram o início dos sintomas até seu destino final, o hospital.⁴ É importante ressaltar que estudo recente apontou diferenças entre os sexos, com maiores retardos observados no feminino, principalmente, devido aos sintomas atípicos, e a um tempo maior para tomar a decisão de procurar o sistema de saúde.⁵

Diversos fatores foram associados com retardos no atendimento pré-hospitalar como etnia não branca, baixo nível socioeconômico e cultural, história prévia de

angina, diabetes e hipertensão, fatores sociodemográficos e situacionais, como distância até o centro de referência e consulta a cônjuge e parentes, falta de conhecimento do significado dos sintomas, ansiedade experimentada com os sintomas, ter ou não acesso aos sistemas público e privado de saúde, horário de aparecimento dos sintomas, infarto prévio e sintomas associados como sudorese profusa, hipotensão arterial e intensidade da dor precordial.⁶⁻⁸

No Brasil, Rodrigues et al.⁹ publicaram estudo sobre os preditores de apresentação tardia em 1.297 pacientes com IAM de um centro de referência na Região Sul do país, com disponibilidade de realizar angioplastia primária nas 24 horas dos 7 dias da semana.⁹ Do total de atendimentos entre dezembro de 2009 e novembro de 2014, 302 pacientes, cerca de 25%, tiveram retardo superior a 6 horas com registro de mortalidade significativamente maior. Os preditores independentes de apresentação tardia foram: etnia negra, baixa renda (menor que 5 salários mínimos), e diabetes melito. O sexo feminino, a escolaridade menor que 8 anos de estudo, e a ocorrência de insuficiência renal crônica, após ajuste por análise de regressão logística múltipla, perderam significância estatística. Os pacientes que apresentaram todos os preditores de apresentação tardia tiveram o dobro do tempo de chegada ao hospital em relação aos demais. História de doença cardíaca prévia, IAM ou revascularização miocárdica foram fatores protetores,⁹ provavelmente porque levaram ao reconhecimento precoce de um novo evento, reduzindo o tempo de procura por atendimento médico.

Infelizmente, os autores não registram as distâncias entre o local de início dos sintomas e o referido centro, e excluíram os pacientes transferidos por pretenderem avaliar a demanda espontânea.⁹ Esses dois fatores também influenciam a mortalidade relacionada ao período pré-hospitalar, ainda que sejam dependentes do sistema de saúde. Por outro lado, não foram analisados outros fatores de confundimento relacionados com ambos, como a função ventricular, o tempo de instituição da terapia de reperfusão mecânica ou medicamentosa, a taxa de sucesso da terapia de reperfusão, os procedimentos associados, bem como a implementação da terapia adjuvante recomendada nas diretrizes.^{2,3}

Chama a atenção que a mortalidade dita geral diferiu significativamente entre os dois grupos, não sendo observada diferenças quanto aos subgrupos, mesmo para eventos cardiovasculares maiores. Isso nos faz supor que outros fatores não analisados influenciaram a mortalidade em 30 dias, como por exemplo, a mortalidade relacionada aos procedimentos de alta complexidade realizados.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Epidemiologia; Serviços Médicos de Emergência; Disparidades em Assistência de Saúde; Aceitação pelo Paciente de Cuidados de Saúde; Transporte de Pacientes

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

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

DOI: 10.5935/abc.20180209

Estudo recente sugere que a maior mortalidade relacionada ao sexo feminino, por atraso no tratamento pré-hospitalar, poderia ser devido ao fato de que as mulheres seriam mais vulneráveis a isquemia prolongada não tratada.¹⁰ Nesse estudo os maiores atrasos foram relacionados com os sistemas de saúde. Os autores ressaltam que a mortalidade foi ainda maior para os que chegaram ao hospital com mais de 12 horas, não sendo submetidos a nenhuma terapia de reperfusão. No estudo de Rodrigues et al.,⁹ esses pacientes foram excluídos não sendo possível comparação.⁹

Diferenças culturais em relação a atitude a ser tomada frente aos sintomas de IAM são igualmente fatores relevantes dependentes dos pacientes. Estudo recente realizado no Japão demonstrou que homens mais velhos, com baixa escolaridade e baixa autoconfiança em sua compreensão do que estava lhes acontecendo poderiam retardar sua procura por atendimento médico.¹¹ Esses fatores relacionados ao paciente também não foram abordados no estudo de Rodrigues et al.⁹

É importante ressaltar que os achados do estudo realizado por Rodrigues et al. derivam de um único centro com condições que pouco se reproduzem em nosso país, demonstrando que a disponibilidade de terapia de reperfusão mecânica em todos os horários da semana não bastaram para diminuir a mortalidade em 30 dias por IAM, em torno de 10%, nos pacientes que chegaram ao hospital com mais de 6 horas do início dos sintomas. Essa é uma conclusão adicional aos dados apresentados pelos autores.

Portanto, é preciso investir não só na disponibilização de reperfusão mecânica de excelência, mas também na igualdade de acesso aos sistemas de saúde, quer melhorando o nível socioeconômico e cultural da população, quer implementado terapia fibrinolítica próxima ao local onde o paciente se encontra no início dos sintomas, ou ainda no transporte pré-hospitalar. Assim, conseguiremos igualar as taxas de mortalidade descritas nos ensaios clínicos das diretrizes com aquelas observadas em nossa prática clínica.

Referências

1. Villela PB, Klein CH, Oliveira GMM. Evolução da Mortalidade por Doenças Cerebrovasculares e Hipertensivas no Brasil entre 1980 e 2012. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 107(1):26-32.
2. Piegas LS, Timerman A, Feitosa CS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, et al., Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 2015; 105(2):1-105.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. ESC Scientific Document Group; 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018; 39(2):119-77.
4. Nascimento BR, Brant LCC, Oliveira GMM, Malachias MVB, Reis GMA, Teixeira RA, et al. Cardiovascular disease epidemiology in portuguese-speaking countries: data from the Global Burden of Disease, 1990 to 2016. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 110(6):500-11.
5. Sederholm LS, Isaksson RM, Ericsson M, Ångerud K, Thylén I, On behalf of the SymTime Study Group. Gender disparities in first medical contact and delay in ST-elevation myocardial infarction: a prospective multicentre Swedish survey study. *BMJ Open.* 2018;8(5): e020211.
6. Nguyen HL, Saczynski JS, Gore JM, Goldberg RJ. Age and sex differences in duration of pre-hospital delay in patients with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(1):82-92.
7. Rivero F, Bastante T, Cuesta J, Benedicto A, Salamanca J, Restrepo J, et al. Factors associated with delays in seeking medical attention in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2016; 69(3):279-85.
8. Abreu D, Cabral MS, Ribeiro F. Factors associated with longer delays in reperfusion in ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vessel.* 2014;4:97-101.
9. Rodrigues JA, Melleu K, Schmidt MM, Gottschall CAM, Moraes MAP, Quadros AS. Independent predictors of late presentation in patients with st-segment elevation myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(4):587-593.
10. Bugiardini R, Ricci B, Cenko E, Vasiljevic Z, Kedev S, Davidovic G, et al. Delayed care and mortality among women and men with myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8):e005968.
11. Yonemoto N, Kada A, Yokoyama H, Hiroshi N. Public awareness of the need to call emergency medical services following the onset of acute myocardial infarction and associated factors in Japan. *J Int Med Res.* 2018;46(5):1747-55.



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

Fatores Associados com o Manejo Inadequado de Antiagregantes Plaquetários em Perioperatório de Cirurgias não Cardíacas

Factors Associated with Inadequate Management of Antiplatelet Agents in Perioperative Period of Non-Cardiac Surgeries

Juliana Maria Dantas Mendonça Borges,^{1,2} Pamela de Assis Almeida,¹ Mariana Martins Gonzaga do Nascimento,³ José Augusto Soares Barreto Filho,^{1,4,5} Mario Borges Rosa,³ Antonio Carlos Sobral Sousa^{1,4,5}

Universidade Federal de Sergipe,¹ Aracaju, SE – Brasil

Universidade Tiradentes,² Aracaju, SE – Brasil

Instituto Para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos,³ Belo Horizonte, MG – Brasil

Centro de Ensino e Pesquisa da Fundação São Lucas,⁴ Aracaju, SE – Brasil

Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS),⁵ Aracaju, SE – Brasil

Resumo

Fundamento: As diretrizes atuais apresentam recomendações para o manejo de antiagregantes plaquetários em perioperatório, entretanto, na prática clínica diária há falta de padronização das condutas médicas.

Objetivos: Avaliar os fatores associados ao manejo inadequado de antiagregantes plaquetários em perioperatório de cirurgias não cardíacas.

Métodos: Estudo transversal, realizado de outubro de 2014 a outubro de 2016, em hospital. A variável dependente do estudo foi a terapia divergente das recomendações das diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). As variáveis independentes incluíram algumas características, os responsáveis pelo manejo e as causas de não adesão às diretrizes. As variáveis foram incluídas no modelo multivariado. A análise se baseou no valor de *oddsratio* (OR) e seu respectivo intervalo de confiança (IC) de 95%, estimados por regressão logística com um nível de significância de 5%.

Resultados: A amostra foi composta de pacientes adultos submetidos a cirurgias não cardíacas e que faziam uso de ácido acetilsalicílico (AAS) ou clopidogrel (n = 161). O manejo esteve em desacordo com aquele preconizado pelas diretrizes em 80,75% da amostra. Os cirurgiões realizaram o maior número (n = 63) de orientações em desacordo. Após a análise multivariada, observou-se que os pacientes com nível de escolaridade superior (OR = 0,24; IC95% 0,07-0,78) e aqueles com episódio prévio de infarto agudo do miocárdio (IAM) (OR = 0,18; IC95% 0,04-0,95) possuem maior chance de utilizar a terapia em concordância com as recomendações.

Conclusão: Associação positiva entre o nível de escolaridade dos pacientes ou histórico prévio de IAM com o manejo do uso de AAS e clopidogrel em perioperatório de cirurgias não cardíacas. Porém as divergências nas condutas reforçam a necessidade de definição de protocolos internos. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(4):596-604)

Palavras-chave: Cirurgia/assistência perioperatória; Cuidados Intraoperatórios; Agregação Plaquetária; Adultos; Infarto do Miocárdio; Escolaridade.

Abstract

Background: The current guidelines dispose recommendations to manage antiplatelet agents in the perioperative period; however, the daily medical practices lack standardization.

Objectives: To assess factors associated with inadequate management of antiplatelet agents in the perioperative period of non-cardiac surgeries.

Methods: Cross-sectional Study conducted in hospital from October 2014 to October 2016. The study dependent variable was a therapy that did not comply with the recommendations in the Brazilian Association of Cardiology (SBC) guidelines. The independent variables included some characteristics, the people in charge of the management and causes of lack of adherence to those guidelines. Variables were included in the multivariate model. Analysis was based on the odds ratio (OR) value and its respective 95% confidence interval (CI) estimated by means of logistic regression with 5% significance level.

Results: The sample was composed of adult patients submitted to non-cardiac surgeries and who would use acetylsalicylic acid (aspirin) or clopidogrel (n = 161). The management failed to comply with the recommendations in the guidelines in 80.75% of the sample. Surgeons had the highest number of noncomplying orientations (n = 63). After multivariate analysis it was observed that patients with a higher level of schooling (OR = 0.24; CI95% 0.07-0.78) and those with a previous episode of acute myocardial infarction (AMI) (OR = 0.18; CI95% 0.04-0.95) had a higher probability of using a therapy complying with the guidelines.

Conclusion: Positive association between patients' schooling level, or those with a history of previous AMI, with management of the use of aspirin and clopidogrel in the perioperative period of non-cardiac surgeries. However, diverging conducts stress the need of having internal protocol defined. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(4):596-604)

Keywords: Surgery/perioperative care; Intraoperative Care; Platelet Aggregation; Adults; Myocardial Infarction; Educational Status.

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

Correspondência: Juliana Maria Dantas Mendonça •

Rua Poeta Vinicius de Moraes, 60, apt 704. CEP 49037-490, Aracaju, SE – Brasil

E-mail: jumariapharma@gmail.com, judantas20@hotmail.com

Artigo recebido em 01/02/2018, revisado em 11/05/2018, aceito em 23/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180162

Introdução

Estudo publicado em 2016 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) divulgou que, no ano de 2012, ocorreram aproximadamente 313 milhões de cirurgias em nível global, demonstrando um aumento de 38% em oito anos. Nesse mesmo estudo verificou-se, no Brasil, a ocorrência de aproximadamente 6 mil cirurgias a cada 100.000 habitantes, contabilizando uma estimativa de 10 a 13 milhões de procedimentos cirúrgicos no ano de 2012,¹ sendo que a taxa de cirurgias não cardíacas foi estimada em 3 milhões por ano.² Estes números tendem ainda a aumentar em decorrência de diversos fatores, como o crescimento e envelhecimento populacional.³

Em 2014 Botto et al.,⁴ afirmaram que as complicações cardíacas são a principal causa de morte pós-operatória de pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas. Dado alarmante, uma vez que no mundo, mais de 10 milhões de adultos, a cada ano, apresentam pelo menos uma complicação cardíaca nos primeiros 30 dias após a realização de procedimento cirúrgico não cardíaco.^{4,5} Dentre as complicações cardíacas decorrentes destes tipos de procedimento, a mais comum é o infarto agudo do miocárdio (IAM),^{4,6,7} que também está associado a mortalidade em longo prazo, apesar de muitas vezes ser detectado precocemente durante o rastreio clínico.⁸

Devido ao papel chave desempenhado pelas plaquetas na patogênese de eventos aterotrombóticos, a utilização de antiagregantes plaquetários é essencial na prevenção primária e secundária dos eventos cardiovasculares.⁹ Porém, embora a utilização de agentes antiplaquetários tenha aumentado a segurança cardiovascular de muitos pacientes¹⁰ frente à necessidade de cirurgias não cardíacas, os cirurgiões e os anestesiológicos são confrontados frequentemente com a decisão de interromper ou não a terapia antiplaquetária desses pacientes durante o período perioperatório, visto os riscos da ocorrência de trombos ou de sangramento, respectivamente.¹¹⁻¹³

Desta forma, para auxiliar profissionais médicos na tomada de decisão no período perioperatório no tocante à terapia antiplaquetária, foram publicadas as recomendações do colégio americano de médicos do tórax (2012) e das sociedades brasileira (2013), europeia e americana de cardiologia (2014), as quais devem servir como bases de evidências clínicas para ajudar na conduta perioperatória e, consequentemente, garantir maior segurança aos pacientes.^{5,14-16}

Neste sentido, este estudo buscou avaliar os fatores associados ao manejo inadequado de antiagregantes plaquetários em perioperatório de cirurgias não cardíacas, fundamentado nas diretrizes brasileiras existentes.

Métodos

Delineamento do estudo, amostra e coleta de dados

Trata-se de um estudo do tipo transversal realizado em um hospital de alta complexidade, o qual é referência em cardiologia e possui acreditação hospitalar internacional. Esta unidade hospitalar contém 150 leitos e, durante o período do estudo, 650 cirurgias não cardíacas foram realizadas em média por mês.

Foram incluídos no estudo pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas e que faziam uso prévio e regular de pelo

menos um antiagregante plaquetário, para prevenção primária ou secundária, que constituíram uma amostra obtida por conveniência e não probabilística, composta por pacientes adultos (com 18 anos ou mais).

A coleta de dados foi realizada de outubro de 2014 a outubro de 2016 mediante entrevista com os pacientes ou seus acompanhantes, antes de os pacientes serem submetidos aos procedimentos cirúrgicos, com aplicação de questionário específico para obtenção de dados. As entrevistas foram realizadas por uma equipe de profissionais e acadêmicos previamente treinados, participantes dos Departamentos de Farmácia e Medicina de Universidade Pública e do Departamento de Farmácia de Universidade privada.

Variáveis e análise dos dados

A análise descritiva das variáveis foi realizada com a determinação das frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas, e da média para variáveis quantitativas. Nas análises univariada e multivariada, definiu-se como variável dependente a terapia pré-operatória com AAS ou clopidogrel, inadequada de acordo com as recomendações da SBC (sim vs não), já que o estudo foi realizado no Brasil. Para atender a esta variável, primeiramente foi identificado se o paciente utilizava o antiagregante plaquetário para prevenção primária ou secundária, e depois foi avaliada a adequação conforme as recomendações propostas pelas diretrizes de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia da SBC, adotadas na instituição como referência à época do estudo, conforme Quadro 1.

As variáveis independentes estão descritas da tabela 1. Foi considerado que o paciente apresentava histórico de procedimento de revascularização se já houvesse sido submetido à intervenção coronária percutânea ou revascularização cirúrgica. Os pacientes foram considerados dislipidêmicos quando usavam medicamentos como estatinas, resinas, ezetimibe ou fibratos, que são considerados pela V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2013) como tratamentos de escolha para dislipidemias,¹⁷ além disso foram considerados hipertensos quando em prontuário constava essa informação e por usarem medicamentos da classe dos anti-hipertensivos, conforme descritos na 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2016).¹⁸ Para o Índice de Massa Corporal (IMC), considerou-se com peso normal o paciente que apresentava IMC de 18,5- 24,9 Kg/m².¹⁹ Quanto ao risco intrínseco da cirurgia de complicações cardíacas, foi adotado como referência a 3ª Diretriz de Avaliação Cardiovascular Perioperatória da SBC²⁰.

As análises univariadas foram realizadas utilizando-se o teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, na presença de pelo menos uma frequência esperada igual ou inferior a cinco. Todas as variáveis foram incluídas no modelo multivariado que, por sua vez, foi realizado mediante regressão logística. A análise multivariada se baseou no valor de *odds ratio* (OR) e seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC_{95%}), estimados por regressão logística. Um nível de significância estatística de 5% foi o critério adotado para identificar características independentemente associadas

Quadro 01 – Recomendações da SBC (2013) para utilização de AAS e Clopidogrel em pré-operatório de cirurgia não cardíaca

Indicações	Referências
Pacientes em uso de AAS para prevenção secundária em programação de operações não cardíacas devem manter o uso do AAS em dose reduzida (75 a 100 mg/dia), exceto nas neurocirurgias e ressecção transuretral de próstata.	25,28
Pacientes em uso de AAS para prevenção primária, devem suspender 7 dias antes.	
Para pacientes que usam clopidogrel como prevenção primária, seu uso deve ser suspenso 5 dias antes do procedimento cirúrgico.	26
Para pacientes que usam o clopidogrel para prevenção secundária, considerar o risco de sangramento. Quando o risco de sangramento for moderado ou alto, deve-se suspender o Clopidogrel 5 dias antes do procedimento, mas quando o risco de sangramento for baixo, deve-se manter o antiagregante no perioperatório.	29

AAS: ácido acetilsalicílico.

à variável dependente. Utilizou-se o teste de razão de verossimilhança para comparar os modelos, e a adequação dos modelos finais foi avaliada pelo teste de Hosmer-Lemeshow. Todas as análises estatísticas foram realizadas no pacote estatístico do software Stata® versão 12.

Aspectos éticos

A presente investigação está registrada no Conselho Nacional de Ética em Pesquisa-CONEP com o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética- CAAE de número 33899914.2.0000.5546, em concordância com as normas sobre pesquisa científica envolvendo seres humanos no Brasil. Todos os indivíduos incluídos no estudo concordaram em participar da pesquisa assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Resultados

Do total de pacientes entrevistados (n = 1.200), 161 foram incluídos neste estudo por relatarem o uso de pelo menos um antiagregante plaquetário: AAS (156) e clopidogrel (5). Dentre esses, 48 utilizavam o antiagregante para prevenção primária (29,8%) e 113 para prevenção secundária (70,2%). Os pacientes tinham em média 69,5 anos (mínimo = 42; máximo = 99; DP = ±10,5) e eram, na sua maioria, do sexo feminino (54,7%), além de apresentarem uma média de IMC de 27,8 kg/m² (mínimo = 17,3; máximo = 46,3; DP = ±5,5) e número de doenças em média de 1,8 (mínimo = 0; máximo = 4; DP = ±0,9). A maioria apresentava escolaridade até o ensino médio (40,4%) e quanto à média do tempo de uso diário do AAS e/ou Clopidogrel, era de 6,3 anos (mínimo = 1; máximo = 40; DP = ±6,8). A tabela 1 mostra de forma detalhada a característica da amostra:

Estava em desacordo com as diretrizes de cardiologia da SBC para cirurgias não cardíacas 80,7% da amostra. Quanto aos tipos de terapias discordantes, a maior parte se deu nos casos onde o antiagregante plaquetário foi suspenso como recomendado, porém em um tempo superior ao recomendado pelas diretrizes, conforme detalhado na Tabela 2.

No que se refere aos responsáveis pela orientação do manejo dos antiagregantes, 85,1 % dos cirurgiões que orientaram os pacientes, assim como 63,2% dos cardiologistas, fizeram-no em desacordo com as recomendações das diretrizes da SBC para utilização de AAS ou clopidogrel em pré-operatório de cirurgias não cardíacas. Quanto aos riscos cardíacos dos procedimentos cirúrgicos aos quais os

pacientes foram submetidos, de acordo com as diretrizes de avaliação cardiovascular perioperatória da SBC,²⁰ a maioria (58%) dos procedimentos foi classificada como de baixo risco cardíaco (< 1%), e nenhum foi classificado como de alto risco neste estudo.

Na Tabela 3 são apresentados os resultados das análises multivariadas das características associadas à terapia em desacordo com as recomendações de utilização de AAS ou clopidogrel em pré-operatório segundo a SBC. Após o ajustamento múltiplo, permaneceram independentemente associadas à terapia em desacordo com a SBC a escolaridade com nível superior completo ou incompleto (OR 0,24; IC95% 0,7-0,78) e história previa de IAM (OR 0,18; IC95% 0,04-0,95).

Discussão

A frequência muita expressiva das terapias com AAS e Clopidogrel discordantes com as recomendações nas diretrizes da SBC (2013) no perioperatório de cirurgias não cardíacas encontrada no presente estudo não foi observada em outros estudos, uma vez que, até onde temos conhecimento, este é o primeiro realizado no Brasil neste sentido. Entretanto, é conhecida a falta de padronização das condutas médicas no manejo de antiagregantes plaquetários, ou seja, há grupos de médicos que defendem a suspensão destes medicamentos antes das cirurgias para evitar eventos hemorrágicos, já outros defendem a manutenção, para evitar eventos trombóticos.^{11-13,21-24}

As diretrizes brasileiras orientam que, nos casos de uso de AAS ou Clopidogrel para prevenção primária de DCV, estes devem ser suspensos, respectivamente, sete e cinco dias antes do procedimento cirúrgico não cardíaco. Entretanto, neste estudo, a maioria das discordâncias com as diretrizes brasileiras se deu pela suspensão a um período superior aos dias preconizados para o AAS e Clopidogrel. Esta conduta possui potencial de expor os pacientes a complicações cardíacas no perioperatório, uma vez que a literatura demonstra que estes medicamentos, após 8-10 dias de suspensão, têm seus efeitos de antiagregação plaquetária anulados.^{25,26} Também foram observados casos onde a conduta de suspender o medicamento foi correta, mas em tempo inferior ao recomendado pelas diretrizes, sendo que dessa maneira não atinge o objetivo de anular o efeito farmacológico do antiagregante plaquetário, já que o efeito deste fármaco em nível plaquetário é irreversível e o seu tempo de ação persiste por aproximadamente 10 dias.²⁶

Tabela 1 – Características da amostra (n = 161). Hospital de alta complexidade, Aracaju, Sergipe, Brasil, 2014-2016

Características	Total n (%)	Fora das recomendações*		Valor de p [§]
		Não (%)	Sim (%)	
Sexo				
Masculino	73(45,3)	23,3	76,7	0,237
Feminino	88(54,7)	15,9	84,1	
Idade				
40-69 anos	85(52,8)	15,3	84,7	0,178
70-99 anos	76(47,2)	23,7	76,3	
Escolaridade				
Até ensino médio	65(40,4)	12,3	87,7	0,180
Fundamental completo ou incompleto	40(24,8)	25,0	75,0	
Superior completo ou incompleto	56(34,8)	23,2	76,8	
Casado(a)				
Não	63(39,1)	20,6	79,4	0,722
Sim	98(60,9)	18,4	81,6	
Trabalha				
Não	126(78,3)	23,0	77,0	0,022
Sim	35(21,7)	5,7	94,3	
Tem filho(s)				
Não	10(6,2)	10,0	90,0	0,443
Sim	151(93,8)	19,9	80,1	
Índice de Massa Corporal[†]				
Até 29	115(71,3)	20,2	79,8	0,687
30 ou mais	46(28,7)	17,4	82,6	
Número de doenças[‡]				
0-2	120(74,5)	20,8	79,2	0,385
3-4	41(25,5)	14,6	85,4	
Procedimento de revascularização prévio[#]				
Não	124(77,0)	19,4	80,6	0,953
Sim	37(23,0)	18,9	81,1	
Infarto Agudo do Miocárdio				
Não	132(82,0)	15,9	84,1	0,022
Sim	29(18,0)	34,5	65,5	
Acidente Vascular Encefálico				
Não	152(94,4)	18,4	81,6	0,270
Sim	9(5,6)	33,3	66,7	
Dislipidemia				
Não	94(58,4)	25,5	74,5	0,017
Sim	67(41,6)	10,5	89,5	
Hipertensão Arterial Sistêmica				
Não	43(26,7)	16,3	83,7	0,563
Sim	118(73,3)	20,3	79,7	

Continuação

Tempo de uso do AAS ou clopidogrel

1-4 anos	72(44,7)	19,4	80,6	0,956
5 anos ou mais	89(55,3)	19,1	80,9	

Especialidade do cirurgião

Geral ou do sistema digestório	67(41,6)	80,6	19,4	0,770
Urologista	11(6,8)	16,1	83,2	
Ortopedista	24(14,9)	83,3	16,7	
Outros	59(36,7)	78,0	22,0	

AAS: ácido acetilsalicílico; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; (*) Terapia de acordo ou em desacordo com as recomendações para utilização de AAS ou clopidogrel em pré-operatório, segundo a SBC; (†) Índice de Massa Corporal = (peso em Kg) : (altura em metros)²; (‡) Número de doenças documentadas no prontuário e confirmadas pelo paciente no dia da admissão para cirurgia; (§) histórico de intervenção coronária percutânea ou revascularização cirúrgica; (¶) Obtido pelo qui-quadrado de Pearson, significativo quando < 0,05.

Tabela 2 – Resultados das discordâncias com as recomendações da SBC para utilização de AAS ou clopidogrel em pré-operatório de cirurgias não cardíacas (n=161) em Hospital de alta complexidade, Aracaju, Sergipe, Brasil, 2014-2016

Terapia*	Frequência n(%)
De acordo	31(19,3)
Não suspendeu; era para suspender	30(18,6)
Suspendeu; não era para suspender	37(23,0)
Em Desacordo	
Suspendeu; era para suspender, mas o tempo de suspensão foi superior ao recomendado	42(26,1)
Suspendeu; era para suspender, mas o tempo de suspensão foi inferior ao recomendado	21(13,0)
Total	161(100)

AAS: ácido acetilsalicílico; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia, (*)Terapia de acordo ou em desacordo com as recomendações para utilização de AAS ou clopidogrel em pré-operatório segundo a SBC.

Assim, apesar da conduta de suspender o antiplaquetário ter sido correta, supõe-se que a suspensão do antiplaquetário por tempo superior ou inferior ao recomendado pelas diretrizes ocorreu porque não há protocolos assistenciais próprios da instituição hospitalar com este foco, de maneira que as divergências nas condutas reforçam a necessidade da definição de condutas internas, divulgação mais ampliada das diretrizes utilizadas como referência na instituição, e educação continuada. Checagem dupla de condutas conforme protocolos internos da instituição também podem ser uma opção importante para garantir a segurança do paciente.

Outro dado importante deste estudo, e que chama a atenção, é que boa parte das terapias discordantes foram em decorrência dos pacientes terem sido orientados a suspender os antiagregantes, quando as diretrizes brasileiras orientam o contrário para os casos em que os pacientes fazem uso do AAS e Clopidogrel para prevenção secundária de DCV,^{24,27} com ressalva para o Clopidogrel, que depende do risco hemorrágico do procedimento;²⁸ mas neste caso, todos os 5 pacientes que faziam uso deste medicamento, foram submetidos a cirurgias de baixo risco hemorrágico. Segundo alguns autores, o risco aumentado de sangramento relacionado ao efeito da ação antiplaquetária destes medicamentos é bem conhecido,^{29,30} principalmente na população idosa,³¹ que representa a maioria do nosso estudo.

No entanto, outros estudos, assim como as orientações da SBC (2013), com exceção para as neurocirurgias e ressecção transuretral de próstata, defendem que os benefícios da prevenção secundária excedem substancialmente os riscos hemorrágicos que estes medicamentos podem causar,^{13,24,27} uma vez que o IAM é a principal causa de óbitos em idoso após cirurgias não cardíacas.³²

O sucesso da cirurgia depende da aptidão e da habilidade técnica do cirurgião, da indicação e do preparo prévio, do manejo e do cuidado perioperatório dimensionando os riscos, prevenindo e tratando complicações.³³ Ou seja, o cirurgião opera buscando evitar ao máximo a ocorrência de complicações cirurgias durante o procedimento, dentre elas destaca-se a complicação geral, que tem como exemplo universal, a hemorragia.³⁴ Tais afirmativas podem justificar o resultado do presente estudo, pois a especialidade médica que representou a maioria dos resultados discordantes com as diretrizes foi a de cirurgia.

Quanto à associação às características dos pacientes, observou-se que os pacientes com nível superior de escolaridade, e aqueles que já tiveram em algum momento episódio de IAM, possuem uma chance maior de utilizar a terapia antiplaquetária em pré-operatório de cirurgias não cardíacas em concordância com a SBC (2013). Não foram encontrados na literatura estudos com estes tipos de associações.

Tabela 3 – Resultado da análise multivariada das características associadas à terapia em desacordo com as recomendações para utilização de AAS ou clopidogrel em pré-operatório, segundo a SBC (n = 161) em Hospital de alta complexidade, Aracaju, Sergipe, Brasil, 2014-2016

Característica	OR (IC ^{95%})*	Valor p [†]
Sexo		
Masculino	1,00	-
Feminino	2,22(0,74-6,68)	0,155
Idade		
40-69 anos	1,00	-
70-99 anos	0,63(0,24-1,65)	0,354
Escolaridade		
Até ensino médio	1,00	-
Fundamental completo ou incompleto	0,46(0,13-1,66)	0,237
Superior completo ou incompleto	0,24(0,07-0,78)	0,018
Casado(a)		
Não	1,00	-
Sim	1,28(0,47-3,48)	0,631
Trabalha		
Não	1,00	-
Sim	4,80(0,92-25,11)	0,063
Possui filho(s)		
Não	1,00	-
Sim	0,60(0,06-5,73)	0,655
Índice de Massa Corporal[‡]		
Até 29	1,00	-
30 ou mais	1,24(0,43-3,54)	0,689
Número de doenças [§]	1,72(0,65-4,56)	0,279
Procedimento de revascularização prévio[#]		
Não	1,00	-
Sim	2,08(0,58-7,49)	0,261
Infarto Agudo do Miocárdio		
Não	1,00	-
Sim	0,18(0,04-0,95)	0,043
Acidente Vascular Encefálico		
Não	1,00	-
Sim	0,21(0,03-1,66)	0,138
Dislipidemia		
Não	1,00	-
Sim	1,00(0,24-4,17)	0,999
Hipertensão Arterial Sistêmica		
Não	1,00	-
Sim	0,22(0,04-1,27)	0,090
Tempo de uso do AAS ou clopidogrel		
1-4 anos	1,00	-
5 anos ou mais	0,90(0,35-2,36)	0,837
Especialidade do cirurgião		
Geral ou do sistema digestório	1,00	-
Urologista	3,30(0,33-33,09)	0,310
Ortopedista	1,38(0,32-5,88)	0,665
Outros	0,75(0,28-2,03)	0,578

AAS: ácido acetilsalicílico; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; (*)Odds Ratio (IC^{95%}) estimado pelo método de regressão logística; (†) Regressão logística, significativo quando < 0,05; (‡) Índice de Massa Corporal = (peso em Kg) : (altura em metros)²; (⁂) histórico de Intervenção Coronária Percutânea ou revascularização cirúrgica; (⁃) Número de doenças documentadas no prontuário e confirmado pelo paciente no dia da admissão para cirurgia – variável contínua

Entretanto, neste sentido, em pesquisa realizada nos Estados Unidos, seus resultados sugerem fortemente que o nível de escolaridade pode afetar o risco de um indivíduo desenvolver DCV independentemente de fatores de risco cardiovascular definidos, ou seja, pessoas com menos de 12 anos de escolaridade apresentaram significativamente maior risco de IAM fatal do que aqueles com 12 ou mais anos de educação.³⁵ Assim como outros autores, entendemos que o maior nível de escolaridade propicia ao paciente melhor entendimento das orientações médicas quanto ao manejo dos medicamentos e seu estado de saúde, bem como maior acesso às informações,³⁶ considerando-se que hoje os pacientes preferem cada vez mais participar da tomada de decisão com seus médicos.³⁷

Quanto aos pacientes que já tiveram episódio de IAM e estão no grupo com maior concordância da terapia do antiagregante plaquetário no perioperatório, entende-se que os cirurgiões e médicos responsáveis pelo manejo destes medicamentos buscam evitar o reinfarto, e então orientam os pacientes a não suspenderem o AAS ou Clopidogrel no pré-operatório de cirurgias não cardíacas, assim seguindo o que é determinado pelas diretrizes e defendido por outros autores.^{15,24,25,27,38}

O presente estudo apresenta algumas limitações, pois as informações obtidas quanto ao manejo da terapia antiplaquetária foram fornecidas pelos próprios pacientes, ou por seus acompanhantes, que em algumas situações revelaram que havia discordância de opinião entre o cirurgião e o cardiologista, ou entre o cirurgião e o anestesista, por exemplo, o que levava os próprios pacientes, ou seus acompanhantes, a decidir quais orientações deveriam ser seguidas. Além disto, as respostas foram anotadas nos relatos deles, não havendo confirmação pelos médicos a respeito das informações obtidas. Adicionalmente, o estudo se limita a avaliar simultaneamente os dois tipos procedimentos de revascularização (angioplastia e revascularização coronariana) quanto ao manejo de antiagregantes plaquetários, e também se limita a não avaliar o impacto clínico da terapia de antiagregação plaquetária posterior ao período pré-operatório. Sugerimos, portanto, que estudos futuros contemplem essa abordagem prospectiva para dimensionar a ocorrência de eventos adversos trombóticos ou hemorrágicos durante ou após a cirurgia.

Conclusão

Os cirurgiões gerais representam o grupo de médicos que menos segue as diretrizes para manejo de antiagregantes plaquetários em perioperatório de cirurgias não cardíacas. Entende-se que as divergências nas condutas reforçam a necessidade de definir protocolos internos, de divulgar as

diretrizes e de educação continuada para garantir a segurança do paciente. Além disto, concluiu-se que os pacientes com nível superior de escolaridade, ou história prévia de IAM, apresentam maior concordância com as diretrizes de cardiologia, ou seja, os pacientes que não possuem nível superior de escolaridade precisam de maior acompanhamento quanto a manejo da terapia medicamentosa, bem como mais acesso às informações sobre seu estado de saúde. Entretanto, o receio da possibilidade de um novo infarto no paciente leva os médicos a não hesitarem em não suspender o antiagregante plaquetário nos procedimentos cirúrgicos não cardíacos quando estes não são neurocirurgias, nem ressecção transuretral de próstata.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Borges JMDM, Almeida PA, Nascimento MMG, Barreto Filho JAS, Rosa MB, Sousa ACS; Obtenção de dados: Borges JMDM, Almeida PA, Nascimento MMG; Análise e interpretação dos dados: Borges JMDM, Barreto Filho JAS, Rosa MB, Sousa ACS; Análise estatística: Borges JMDM, Nascimento MMG, Barreto Filho JAS, Sousa ACS; Obtenção de financiamento: Borges JMDM, Sousa ACS; Redação do manuscrito: Borges JMDM, Nascimento MMG, Rosa MB, Sousa ACS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Borges JMDM, Nascimento MMG, Barreto Filho JAS, Rosa MB, Sousa ACS.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPITEC.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Juliana Maria Dantas Mendonça Borges pelo Núcleo de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Sergipe sob o número de protocolo 33899914.2.0000.5546. 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

- Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, et al. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012. *Bull World Health Organ.* 2016;94(3):201-9F.
- Yu PC, Calderaro D, Gualandro DM, Marques AC, Pastana AF, Prandini JC, et al. Non-cardiac surgery in developing countries: epidemiological aspects and economical opportunities--the case of Brazil. *PLoS One.* 2010;5(5):e10607.
- Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet.* 2008;372(9633):139-44.
- Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, Villar JC, Xavier D, Srinathan S, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology.* 2014;120(3):564-78.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Batker HE, De Hert S, et al. [2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management]. *Kardiol Pol.* 2014;72(11):857-918.
- Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, et al; Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2012;307(21):2295-304. Erratum in: *JAMA.* 2012;307(24):2590.
- Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, et al; POISE (Perioperative ISchemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;154(8):523-8.
- Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, Szargy L, Marbot S, Lampart A, et al; BASEL-PMI Investigators. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery: incidence, mortality, and characterization. *Circulation.* 2018;137(12):1221-32.
- Silva MV, Dusse LM, Vieira LM, Carvalho Md. Platelet antiaggregants in primary and secondary prevention of atherothrombotic events. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(6):e78-84.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345(7):494-502. Erratum in: *N Engl J Med.* 2001;345(20):1506; *N Engl J Med.* 2001;345(23):1716.
- Columbo JA, Lambour AJ, Sundling RA, Chauhan NB, Bessen SY, Linshaw DL, et al. A meta-analysis of the impact of aspirin, clopidogrel, and dual antiplatelet therapy on bleeding complications in noncardiac surgery. *Ann Surg.* 2018;267(1):1-10.
- Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e89S-e119S.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9678):1849-60.
- Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al; American College of Cardiology; American Heart Association. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(22):e77-137.
- Lorga Filho AM, Azmus AD, Soeiro AM, Quadros AS, Avezum Junior A, Marques AC, et al. [Brazilian guidelines on platelet antiaggregants and anticoagulants in cardiology]. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(3 Suppl 3):1-93.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e326S-e50S.
- Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
- Malaquias MV, Souza WK, Plavnik FL, Rodrigues CI, Brandão AA, Neves MF, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª diretriz brasileira de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3 Suppl.3):1-83.
- World Health Organization. (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. (Technical Report Series 894).
- Gualandro DM, Yu PC, Caramelli B, Marques AC, Calderaro D, Fornari LS, et al. 3rd Guideline for Perioperative Cardiovascular Evaluation of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(3 Suppl 1):1-104.
- Joseph B, Rawashdeh B, Aziz H, Kulvatunyou N, Pandit V, Jehangir Q, et al. An acute care surgery dilemma: emergent laparoscopic cholecystectomy in patients on aspirin therapy. *Am J Surg.* 2015;209(4):689-94.
- Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A, et al; POISE-2 Investigators. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2014;370(16):1494-503.
- Wolf AM, Pucci MJ, Gabale SD, McIntyre CA, Irizarry AM, Kennedy EP, et al. Safety of perioperative aspirin therapy in pancreatic operations. *Surgery.* 2014;155(1):39-46.
- Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, Jrhult J, Nyström M, Pettersson E, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth.* 2010;104(3):305-12.
- Ozao-Choy J, Tammaro Y, Fradis M, Weber K, Divino CM. Clopidogrel and bleeding after general surgery procedures. *Am Surg.* 2008;74(8):721-5.
- Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):234S-64S.
- Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rocker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med.* 2005;257(5):399-414.
- Collyer TC, Reynolds HC, Truysens E, Kilshaw L, Corcoran T. Perioperative management of clopidogrel therapy: the effects on in-hospital cardiac morbidity in older patients with hip fractures. *Br J Anaesth.* 2011;107(6):911-5.
- Bollati M, Gaita F, Anselmino M. Antiplatelet combinations for prevention of atherothrombotic events. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7 Jan 12:23-30.

30. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al; CURRENT-OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1233-43.
31. Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM, Study OV. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *Lancet*. 2017;390(10093):490-9.
32. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart: myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Cir Res*. 1991;68(6):1560-8.
33. Fernandes EO, Guerra EE, Pitrez FA, Fernandes FM, Rosito GB, Gonzáles HE, et al. Avaliação pré-operatória e cuidados em cirurgia eletiva: recomendações baseadas em evidências. *Revista da AMRIGS, Porto Alegre*. 2010;54(2):240-58.
34. Stracieri LD. Cuidados e complicações pós-operatórias. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2008;41(4):465-8.
35. Qureshi AI, Suri MF, Saad M, Hopkins LN. Educational attainment and risk of stroke and myocardial infarction. *Med Sci Monit*. 2003;9(11):CR466-73.
36. Samal D, Greisenegger S, Auff E, Lang W, Lalouschek W. The relation between knowledge about hypertension and education in hospitalized patients with stroke in Vienna. *Stroke*. 2007;38(4):1304-8.
37. Skowron KB, Angelos P. Surgical informed consent revisited: time to revise the routine? *World J Surg*. 2017;41(1):1-4.
38. Gerstein NS, Schulman PM, Gerstein WH, Petersen TR, Tawil I. Should more patients continue aspirin therapy perioperatively?: clinical impact of aspirin withdrawal syndrome. *Ann Surg*. 2012;255(5):811-9.



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

De Periódicos à Cabeceira: Devemos Melhorar a Adesão às Diretrizes Práticas

From Journals to Bedside: We Must Improve the Compliance with Practice Guidelines

Barbara Kumagai e Bruno Caramelli

Unidade de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia, InCor, HCFMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Fatores Associados com o Manejo Inadequado de Antiagregantes Plaquetários em Perioperatório de Cirurgias não Cardíacas

Nesta edição dos "Arquivos Brasileiros de Cardiologia", Borges et al.¹ descreveram a taxa de não adesão às diretrizes práticas em um estudo de base hospitalar sobre o uso de antiagregantes plaquetários no contexto perioperatório de cirurgia não cardíaca.¹ Os autores encontraram uma taxa de não adesão extremamente alta de 80,75% e descreveram associação negativa significativa entre a não adesão, o nível de escolaridade do paciente e a presença de infarto do miocárdio prévio. Os autores concluíram que os procedimentos e protocolos locais devem ser definidos com urgência.

Os cuidados perioperatórios sofreram profundas mudanças nas últimas décadas. Inicialmente, a avaliação limitava-se a questões relacionadas aos procedimentos anestésicos ou ao cancelamento de intervenções para pacientes com alto risco de complicações. Eventualmente, o envelhecimento populacional, a melhora das técnicas cirúrgicas e o desenvolvimento de procedimentos menos invasivos trouxeram à operação pacientes com maior risco de complicações, principalmente cardiovasculares. Especialistas em cuidados perioperatórios tiveram que desenvolver habilidades novas e interdisciplinares para lidar com vários aspectos da medicina, merecidamente recebendo o apelido de *médico camaleão*.²⁻⁴

Dentre as complicações perioperatórias, as cardiovasculares são as mais temidas e fortemente relacionadas a mortalidade e morbidade. O infarto do miocárdio que complica a cirurgia não cardíaca representa um grande desafio, especialmente após a sofisticada demonstração de que quase metade dos eventos envolve trombose coronariana na fisiopatologia, e não são uma simples consequência do aumento da demanda de oxigênio ou diminuição da oferta.⁵ Em um cenário de um número crescente de procedimentos de implante de stent coronário, esta questão requer recomendações para médicos que trabalham no ponto de atendimento. Elaborado por especialistas e frequentemente apoiado por associações médicas, as diretrizes práticas servem

também como referência para aprovação e reembolso de sistemas públicos e privados de saúde.⁶ Os autores anteriores também encontraram taxas elevadas de não conformidade em diferentes áreas da medicina, tanto no nível local quanto nacional. No entanto, a taxa de não adesão em relação ao manejo de antiagregantes plaquetários no contexto perioperatório não foi previamente estudada. Apesar de analisar um tamanho de amostra pequeno e um hospital, o estudo de Borges et al. é muito bem-vindo e destaca-se por causa da taxa de não adesão altamente surpreendente de mais de 80%.

Olhando mais de perto, no entanto, dois outros aspectos surgiram e devem ser destacados:

1. Tratamento prestado sem suporte baseado em evidências

O aspecto mais preocupante é a constatação de que quase 30% dos pacientes estavam em uso de antiagregantes plaquetários para prevenção primária de doenças cardiovasculares. Infelizmente, este tratamento não é totalmente sustentado por dados clínicos, mesmo para pacientes com alto risco cardiovascular.

2. Sub-representação de algumas especialidades cirúrgicas

De acordo com as diretrizes de prática clínica, existem apenas duas condições específicas em que os agentes antiplaquetários não são seguros e devem ser suspensos antes da cirurgia não cardíaca: ressecção intracraniana e transuretral da próstata devido à possibilidade limitada de compressão local para interromper sangramento. No estudo de Borges et al., contudo, as intervenções urológicas representam apenas 6,8% do grupo e as intervenções neurológicas não foram incluídas. Esse achado nos leva a concluir que as interrupções observadas (ou não) do agente antiagregante plaquetário referem-se, na maioria das vezes no presente estudo, ao seu uso como medicamento de prevenção primária.

3. É correto considerar alguns aspectos relacionados ao uso de tratamento não baseado em evidências como não adesão?

Considerando os aspectos 1 e 2 acima, pode-se concluir que, de fato, a maioria dos pacientes do presente estudo não interrompeu ou interrompeu incorretamente o medicamento antiplaquetário que foi prescrito incorretamente (18,6 + 26,1 + 13 = 57,7% na Tabela 2). Apesar da importância do achado no estudo de Borges et al., achamos que seus resultados poderiam estar contidos em dois achados principais:

- Os agentes antiplaquetários são frequentemente prescritos em excesso, e essa questão pode ter consequências para os pacientes que podem ser submetidos à cirurgia no futuro.

Palavras-chave

Guias de Prática Clínica como Assunto; Infarto do Miocárdio; Assistência Perioperatória; Inibidores da Agregação de Plaquetas/uso terapêutico; Adesão à Medicação; Recusa do Paciente ao Tratamento.

Correspondência: Bruno Caramelli •

Av. Dr. Enéas C. de Aguiar, 44. CEP 05403-000, Pinheiros, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: bcaramel@usp.br

DOI: 10.5935/abc.20180186

Minieditorial

- A interrupção de um agente antiagregante plaquetário, contrariando as recomendações de diretrizes práticas, é frequente e pode ter consequências para os pacientes com risco cardiovascular aumentado no período perioperatório.

Em conclusão, o interessante estudo de Borges et al. nos diz que o treinamento é urgentemente necessário para melhorar o cuidado perioperatório e a prevenção primária cardiovascular.

Referências

1. Borges JMDM, Almeida PA, Nascimento MMC, Barreto Filho JAS, Rosa MB, Sousa ACS. Factors Associated with Inadequate Management of Antiplatelet Agents in Perioperative Period of Non- Cardiac Surgeries. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(4):596-604.
2. Caramelli B. Perioperative cardiology: an inspiring arena for the Chameleon doctor. *Heart.* 2016;102(20):1610-1.
3. Carmo GA, Calderaro D, Gualandro DM, Pastana AF, Yu PC, Marques AC, Caramelli B. The Ankle-Brachial Index is Associated with Cardiovascular Complications After Noncardiac Surgery. *Angiology.* 2016;67(2):187-92.
4. Pinho C, Grandini PC, Gualandro DM, Calderaro D, Monachini M, Caramelli B. Multicenter study of perioperative evaluation for noncardiac surgeries in Brazil (EMAPO). *Clinics (Sao Paulo).* 2007 Feb;62(1):17-22.
5. Gualandro DM, Campos CA, Calderaro D, Yu PC, Marques AC, Pastana AF, et al. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: frequent and dangerous. *Atherosclerosis.* 2012;222(1):191-5.
6. Gualandro DM, Yu PC, Caramelli B, Marques AC, Calderaro D, Fornay LS, et al. 3rd Guideline for Perioperative Cardiovascular Evaluation of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(3 Supl 1):1-104.



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

Relação entre Dissincronismo Elétrico e Mecânico em Pacientes Submetidos a TRC com Implante do Eletrodo de VE Orientado pela Cintilografia GATED SPECT

Relationship of Electromechanical Dyssynchrony in Patients Submitted to CRT With LV Lead Implantation Guided by Gated Myocardial Perfusion Spect

Erivelton Alessandro do Nascimento,^{1,2} Christiane Cigagna Wiefels Reis,² Fernanda Baptista Ribeiro,³ Christiane Rodrigues Alves,² Eduardo Nani Silva,³ Mario Luiz Ribeiro,³ Claudio Tinoco Mesquita²

Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense (UFF),² Niterói, RJ - Brasil

Hospital Universitário Antônio Pedro - Universidade Federal Fluminense,³ Niterói, RJ - Brasil

Resumo

Fundamento: A insuficiência cardíaca (IC) afeta mais de 5 milhões de pessoas nos Estados Unidos, com mais de 1 milhão de internações/ano. A terapia de ressincronização (TRC) pode beneficiar pacientes com IC avançada e QRS alargado; entretanto, percentual significativo de pacientes não respondem à TRC. O dissincronismo elétrico isolado pode não representar um bom preditor de resposta, e o local da última ativação do ventrículo esquerdo (VE) pode influenciar na resposta.

Objetivos: Avaliar o dissincronismo eletromecânico na TRC com o implante do eletrodo do VE orientado por GATED SPECT.

Métodos: Incluídos 15 pacientes com IC classe funcional II-IV, otimizados clinicamente, com fração de ejeção de 35%, ritmo sinusal, bloqueio de ramo esquerdo, QRS ≥ 120 ms. Realizaram eletrocardiograma, Questionário Minnesota Vivendo com Insuficiência Cardíaca (MLHFQ) e cintilografia GATED SPECT até 4 semanas antes do implante. Reavaliados 6 meses após. Análise primária visou determinar a proporção de pacientes com redução da duração do QRS e resposta favorável à TRC dependendo da concordância ou não na posição do eletrodo, utilizando teste Qui-Quadrado. Análise das variáveis pré e pós TRC foi feita através do teste *t* de Student, assumindo significância de 5%.

Resultados: Realizamos 15 implantes com 2 óbitos no seguimento. As reduções das durações do QRS (212 ms vs 136 ms) e do IPR (179 ms vs 126 ms) foram significativas ($p < 0,001$). Em 54%, o eletrodo foi concordante com o local de maior atraso. No grupo respondedor, a posição lateral foi prevalente. O MLHFQ mostrou melhora significativa da qualidade de vida ($p < 0,0002$).

Conclusão: A TRC determina melhora da qualidade de vida e do sincronismo elétrico. O sincronismo eletromecânico relaciona-se com a resposta à TRC. O posicionamento do eletrodo de VE no sítio de maior retardo tem limitações. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(4):607-615)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Terapia de Ressincronização Cardíaca; Eletrodos Implantáveis; Volume Sistólico; Cintilografia.

Abstract

Background: Heart failure (HF) affects more than 5 million individuals in the United States, with more than 1 million hospital admissions per year. Cardiac resynchronization therapy (CRT) can benefit patients with advanced HF and prolonged QRS. A significant percentage of patients, however, does not respond to CRT. Electrical dyssynchrony isolated might not be a good predictor of response, and the last left ventricular (LV) segment to contract can influence the response.

Objectives: To assess electromechanical dyssynchrony in CRT with LV lead implantation guided by GATED SPECT.

Methods: This study included 15 patients with functional class II-IV HF and clinically optimized, ejection fraction of 35%, sinus rhythm, left bundle-branch block, and QRS ≥ 120 ms. The patients underwent electrocardiography, answered the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), and underwent gated myocardial perfusion SPECT up to 4 weeks before CRT, being reassessed 6 months later. The primary analysis aimed at determining the proportion of patients with a reduction in QRS duration and favorable response to CRT, depending on concordance of the LV lead position, using chi-square test. The pre- and post-CRT variables were analyzed by use of Student *t* test, adopting the significance level of 5%.

Results: We implanted 15 CRT devices, and 2 patients died during follow-up. The durations of the QRS (212 ms vs 136 ms) and the PR interval (179 ms vs 126 ms) were significantly reduced ($p < 0.001$). In 54% of the patients, the lead position was concordant with the maximal delay site. In the responder group, the lateral position was prevalent. The MLHFQ showed a significant improvement in quality of life ($p < 0.0002$).

Conclusion: CRT determines improvement in the quality of life and in electrical synchronism. Electromechanical synchronism relates to response to CRT. Positioning the LV lead in the maximal delay site has limitations. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(4):607-615)

Keywords: Heart Failure; Cardiac Resynchronization Therapy; Electrodes, Implanted; Stroke Volume; Radionuclide Imaging.

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

Correspondência: Erivelton Alessandro do Nascimento

Rua Gil Ferreira, 182. CEP 27283-570, Jardim Primavera, Volta Redonda, RJ - Brasil

E-mail: hpcrates7@gmail.com, hpcrates@cardiol.br

Artigo recebido em 19/03/2017, revisado em 05/02/2018, aceito em 09/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180159

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) afeta mais de 5 milhões de pessoas nos Estados Unidos. Cerca de 550 mil casos novos são diagnosticados anualmente e a IC descompensada é responsável por mais de 1 milhão de internações por ano.¹ Projeções mostram que a prevalência de IC aumentará em 46% de 2012 a 2030, resultando em mais de 8 milhões de indivíduos acima de 18 anos com IC.² Como consequência dessa transição epidemiológica, dos avanços nos cuidados da saúde e do envelhecimento da população, as prevalências de doença arterial coronariana, hipertensão arterial sistêmica, obesidade e diabetes mellitus estão aumentando e terão um impacto significativo na incidência de IC nos países em desenvolvimento.³

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) tem se tornado uma opção de tratamento da IC sintomática avançada em que estejam presentes: (A) disfunção ventricular esquerda, (B) dissincronismo elétrico e (C) terapêutica clínica otimizada. Essa técnica mostrou significativa melhora da classe funcional *New York Heart Association* (CF NYHA) e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em indivíduos com disfunção ventricular grave e bloqueio de ramo esquerdo (BRE).⁴ Entretanto, um grupo significativo de pacientes não responde de forma favorável à TRC.⁵⁻⁷ Pacientes com doença coronariana e passado de infarto agudo do miocárdio têm menor chance de responder, devido à presença de fibrose. Sendo assim, os critérios de seleção usados atualmente não parecem ser ideais, uma vez que, em estudos anteriores de TRC usando esses critérios, um percentual significativo de pacientes (20% a 40%) não se beneficiou da terapia.^{6,7}

O eletrocardiograma tem sido utilizado como método para detecção de pacientes com dissincronismo devido à correlação do alargamento do complexo QRS (dissincronismo elétrico) com a presença de dissincronismo mecânico. Portanto, é de grande valia estudar o sincronismo ventricular previamente à TRC de maneira a estimar a sua resposta, já que esse é um procedimento que envolve elevados custos. A análise de fase para a avaliação do dissincronismo do ventrículo esquerdo (VE) foi incorporada pela cintilografia de perfusão miocárdica com GATED SPECT.⁸ A análise de fase permite avaliar, além dos parâmetros do sincronismo e de forma altamente reprodutível, o último segmento ventricular a se contrair. Pacientes com BRE tendem a ter o início da contração mecânica do VE de forma mais precoce no ciclo cardíaco na parede septal, e mais tardiamente nas outras regiões do miocárdio por causa da desaceleração da propagação do impulso nervoso pelo sistema de condução, causando uma ativação tardia, com o último sítio de contração mais comum localizado na parede pósterio-lateral.⁹

O presente estudo teve como objetivo avaliar a capacidade da análise do sincronismo do VE pelo GATED SPECT para prever a resposta à TRC e orientar o implante do eletrodo de VE.

Métodos

O presente estudo contém dados nacionais que fazem parte do projeto multicêntrico internacional (VISION CRT), que estuda o valor da análise de fase pelo GATED SPECT em pacientes que serão submetidos à TRC, coordenado em múltiplos países pela Agência Internacional de Energia Atômica.

Seu desenho é de um ensaio clínico não cego que incluiu pacientes consecutivos, que realizaram eletrocardiograma de 12 derivações de repouso imediatamente antes de serem estudados pelo GATED SPECT e pelo ecocardiograma com Speckle-tracking e responderam ao Questionário Minnesota Vivendo com Insuficiência Cardíaca (MLHFQ) dentro de até 4 semanas antes do implante do ressincronizador e 6 ± 1 mês após o implante para comparação. Analisaram-se, assim, os valores cintilográficos da função ventricular [FEVE, volume diastólico final (VDF), volume sistólico final (VSF), massa do VE] e os valores que avaliam o dissincronismo pela análise de fase. A análise do GATED SPECT pelo programa ECT Synctool, versão 3.0, utilizou como parâmetros para dissincronismo mecânico o desvio-padrão (SD, do inglês *standard deviation*) $> 43^\circ$ e a largura de banda do histograma (HBW, do inglês *histogram bandwidth*) $> 135^\circ$.

Crítérios de inclusão: Pacientes em acompanhamento ou referenciados às duas instituições terciárias do Sistema Único de Saúde, estáveis e maiores de 18 anos em CF NYHA $\geq$ II, que tinham FEVE $\leq$ 35% de causa isquêmica ou não isquêmica, ritmo sinusal, duração do QRS $\geq$ 120 ms, com morfologia de BRE. Os pacientes com implante de cardiodesfibrilador implantável para prevenção primária ou secundária de morte súbita cardíaca foram incluídos.

Crítérios de exclusão: Paciente com doença grave com expectativa de vida menor que 1 ano, bloqueio de ramo direito, gravidez ou amamentação, síndromes coronarianas agudas, revascularização do miocárdio ou intervenção coronária percutânea nos últimos 3 meses antes da inscrição e no prazo de 6 meses após a TRC.

A definição de respondedor à TRC levou em consideração a presença de dois dos seguintes achados: 1. melhora de pelo menos uma CF NYHA; 2. melhora de pelo menos 5 pontos no MLHFQ; 3. melhora da FEVE $\geq$ 5%; 4. redução do VSF $\geq$ 15%; 5. redução da HBW $< 51^\circ$. As variáveis categóricas foram apresentadas de formas nominais e ordinais.

A posição do eletrodo de VE foi classificada como: 1. concordante, quando no segmento de maior retardo; 2. adjacente, quando localizado em até um segmento distante do ponto de maior retardo; e 3. remoto, quando localizado mais de um segmento além do ponto de maior retardo.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Antônio Pedro/Universidade Federal Fluminense sob número 884844.

Análise estatística

Foi realizada a análise estatística nos softwares EXCEL (2010, Microsoft Corporation) e SPSS, versão 21.0 (2012, IBM Corporation), com a demonstração dos dados em médias e desvios-padrões. A comparação das variáveis categóricas foi realizada com teste exato de Fisher e qui-quadrado, e o teste *t* de Student pareado foi usado para variáveis numéricas. As variáveis contínuas apresentaram distribuição normal conforme a análise pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A correlação linear entre as variáveis contínuas empreendeu o cálculo do coeficiente de relação linear de Pearson. O nível de significância adotado nas análises estatísticas foi de 5%.

Resultados

Foram incluídos 15 pacientes no período de julho 2014 a agosto de 2016 com perda de seguimento de 2 pacientes por óbito (Tabela 1). Os pacientes foram acompanhados durante um tempo médio de 193 ± 16 dias.

A análise do intervalo QRS demonstrou que todos tinham duração maior que 150ms com morfologia de BRE. Observamos redução significativa tanto da duração do QRS (212 ms vs 136 ms; $p < 0,001$) como do intervalo PR (IPR: 179 ms vs 126 ms; $p < 0,001$) após a TRC. O intervalo QT não apresentou modificação após a TRC.

O impacto da TRC na qualidade de vida foi registrado através do MLHFQ, com resposta significativa ($p = 0,0002$) ao compararmos a média de pontuação antes e após a TRC (Figura 1).

Quando analisado com a HBW, como visto na Figura 2, observamos também que quanto maior a duração do QRS, maior o valor da HBW. Isso demonstra que a HBW e o SD também têm uma relação direta, pois têm bom coeficiente de correlação linear conforme demonstrado na Figura 3.

Tabela 1 – Características gerais basais dos pacientes submetidos ao implante do ressincronizador.

Características demográficas	n ou média $\pm$ DP
Total de pacientes	15
Idade (anos)	$63,21 \pm 7,7$
IMC (kg/m^2)	$26,92 \pm 5,4$
Sexo masculino	4
Diabetes mellitus	6
Hipertensão	9
Dislipidemia	8
Tabagismo	0
Doença coronariana prévia	7
Infarto prévio	7
CRVM	2
PCI	0
Classe funcional NYHA II	1
Classe funcional NYHA III	7
Classe funcional NYHA IV	5
Betabloqueador	13
Inibidor da enzima conversora da angiotensina	8
Bloqueador do receptor de angiotensina	7
Ácido acetilsalicílico	2
Diurético	8
Estatina	5
Antagonista da Aldosterona	8
Digoxina	4

IMC: índice de massa corpórea; CRVM: cirurgia de revascularização miocárdica; ICP: intervenção coronariana percutânea.

O grupo de pacientes que apresentou melhora significativa da FEVE após 6 meses de TRC (6 pacientes) teve uma FEVE pré-TRC menor do que a dos não respondedores (7 pacientes) (Figura 4).

Ao analisarmos parâmetros eletrocardiográficos associados à resposta clínica ao ressincronizador, observamos que o IPR em ms apresentou redução significativa no grupo respondedor ($p < 0,0001$), enquanto que não alcançou significância no grupo não respondedor ($p = 0,09$). Esse dado é influenciado pela necessidade de estimulação ventricular constante na TRC, o que normalmente leva a IPR mais reduzidos.

Ao classificar os pacientes em respondedores e não respondedores, observamos que os valores de SD e HBW foram mais elevados para os respondedores do que para os não respondedores. A diferença entre a HBW dos dois grupos apresentou significância estatística usando o teste *t* de Student (Figura 5).

Em nosso seguimento, tivemos 2 pacientes que não apresentavam dissincronismo mecânico previamente ao implante do ressincronizador, e que na reavaliação após 6 meses passaram a figurar no grupo de não respondedores. Sendo assim, podemos deduzir que os pacientes com dissincronismo elétrico exclusivo não respondem cintilográficamente à TRC por não apresentarem alteração sugestiva de dissincronismo mecânico nos exames basais. Da mesma forma, pacientes com acentuado dissincronismo mecânico e alterações nos exames basais demonstram melhora acentuada dos parâmetros cintilográficos após TRC, principalmente da HBW.

Do grupo de pacientes respondedores, 77,7% tiveram o eletrodo implantado em região lateral, 11,1% em região póstero-lateral e 11,1% em região póstero-septal (Figura 6).

A exequibilidade do posicionamento do eletrodo do VE concordante com o último segmento a se contrair na avaliação do sincronismo pela cintilografia miocárdica foi alcançada em 54% dos casos (Figura 7 ilustra um implante concordante), sendo o principal motivo do insucesso da concordância a variabilidade anatômica das veias relacionadas ao seio coronariano, bem como a ausência de tributárias que alcançavam o sítio determinado pela cintilografia. Uma das pacientes analisadas apresentava o seio coronariano aneurismático, não sendo possível o ancoramento do eletrodo do seio coronariano, sendo convertido para implante do eletrodo de VE para via epicárdica, sendo então implantado no sítio de maior atraso para contração.

Discussão

O nosso estudo observou que a TRC leva à melhora clínica dos pacientes e à redução do dissincronismo elétrico e mecânico. Apesar de a TRC estar associada com melhora de diversos parâmetros clínicos, nem todos os pacientes se beneficiam, sendo que maior duração do QRS no eletrocardiograma e aumento do SD e HBW na cintilografia foram marcadores de maior probabilidade de resposta clínica. Também observamos que o GATED SPECT foi capaz de identificar o último segmento miocárdico a se contrair, sítio ideal de implante do eletrodo ventricular esquerdo na TRC; porém, devido a limitações anatômicas, essa identificação levou a implante concordante em apenas 54% dos casos.

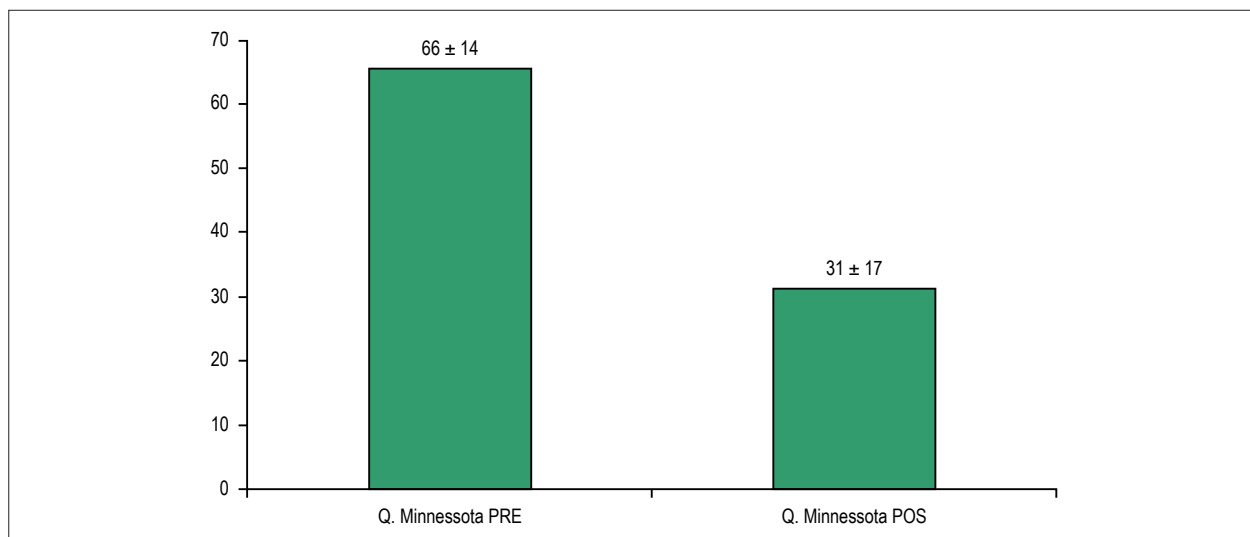


Figura 1 – Comparação da média do Escore de Minnesota pré- e pós-TRC (utilizando teste t de Student).

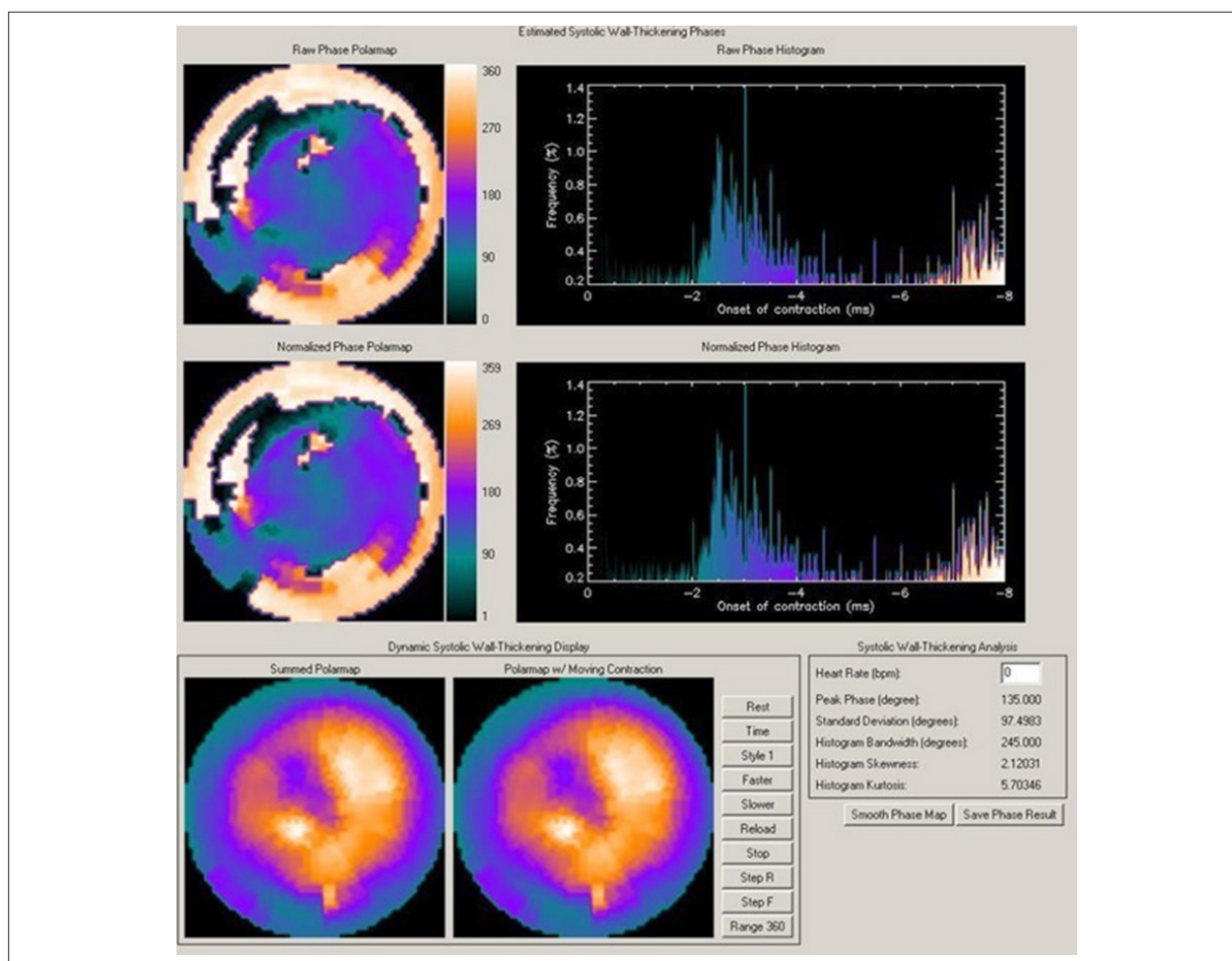


Figura 2 – Cintilografia GATED SPECT com análise do sincronismo ventricular em paciente com cardiopatia dilatada e bloqueio de ramo esquerdo, demonstrando acentuado dissincronismo com HBW: 245° e SD: 97°.

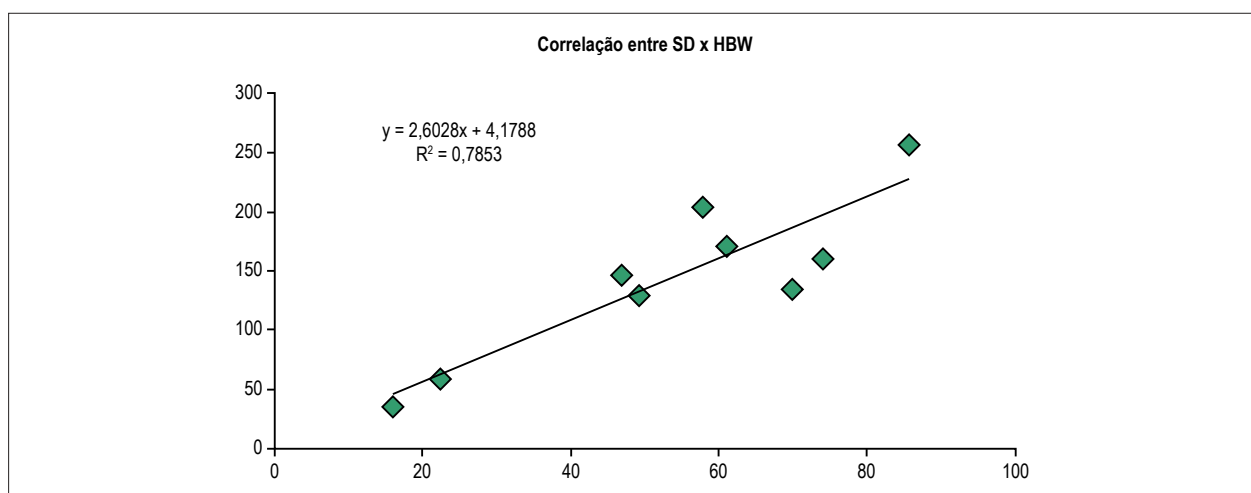


Figura 3 – Correlação entre SD e HBW pré-TRC (R^2 : 0,78).

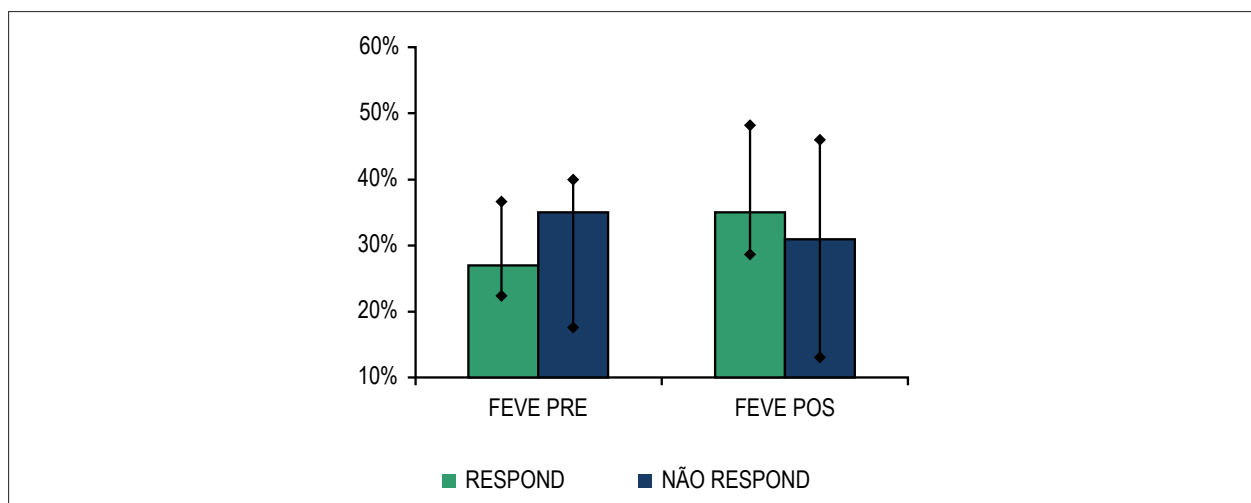


Figura 4 – Distribuição da média da FEVE pré e pós implante de acordo com a resposta clínica ao implante. FEVE PRE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo pré implante; FEVE POS: fração de ejeção do ventrículo esquerdo pós implante; RESPOND: grupo respondedor; NÃO RESPOND: grupo não respondedor. (teste t de Student).

No presente estudo, a população avaliada reflete o perfil de pacientes normalmente tratados em hospitais de alta complexidade, sendo sua maior parte portadora de doença arterial coronariana. Como observado em estudos prévios, a maior parte dos pacientes deste estudo apresentou-se para a TRC em CF NYHA III ou IV.¹⁰ As avaliações clínico-funcionais no presente estudo, CF NYHA e MLHFQ, corroboraram o benefício da TRC já observado em diversos estudos.¹⁰⁻¹³ No presente trabalho, foi observado que 77,8% dos pacientes tiveram redução de ao menos uma CF NYHA e melhoria significativa da qualidade de vida, conforme avaliado pelo MLHFQ após a TRC. Apesar de avaliar dados subjetivos, o MLHFQ remete à percepção do paciente em relação aos seus sintomas, semelhante ao resultado encontrado em estudo prévio.⁴

A TRC está associada a benefício clínico na maioria dos pacientes. Alguns parâmetros eletrocardiográficos são

considerados preditores de maior chance de resposta ao tratamento, como uma maior duração do QRS, sendo que o benefício se torna ainda maior quando a duração do QRS é superior a 150 ms, conforme achados de Poole et al.¹⁴ Em nosso estudo, todos os pacientes demonstraram duração do QRS superior a 150 ms (duração média do QRS de 212 ms), conferindo maior probabilidade de resposta. Corroborando esses dados, o estudo COMPANION não mostrou benefício em favor da TRC nos pacientes que tinham duração do QRS menor que 147 ms¹² ao avaliar desfecho primário de morte ou hospitalização por qualquer causa, enquanto que o estudo RAFT,¹³ avaliando desfecho primário de morte ou hospitalização por IC, encontrou maior benefício da TRC naqueles com duração do QRS maior que 150 ms.

Em nossa casuística, não foram incluídos pacientes com morfologia não BRE, distúrbios da condução intraventricular inespecíficos e/ou bloqueio de ramo direito, o que pode ter

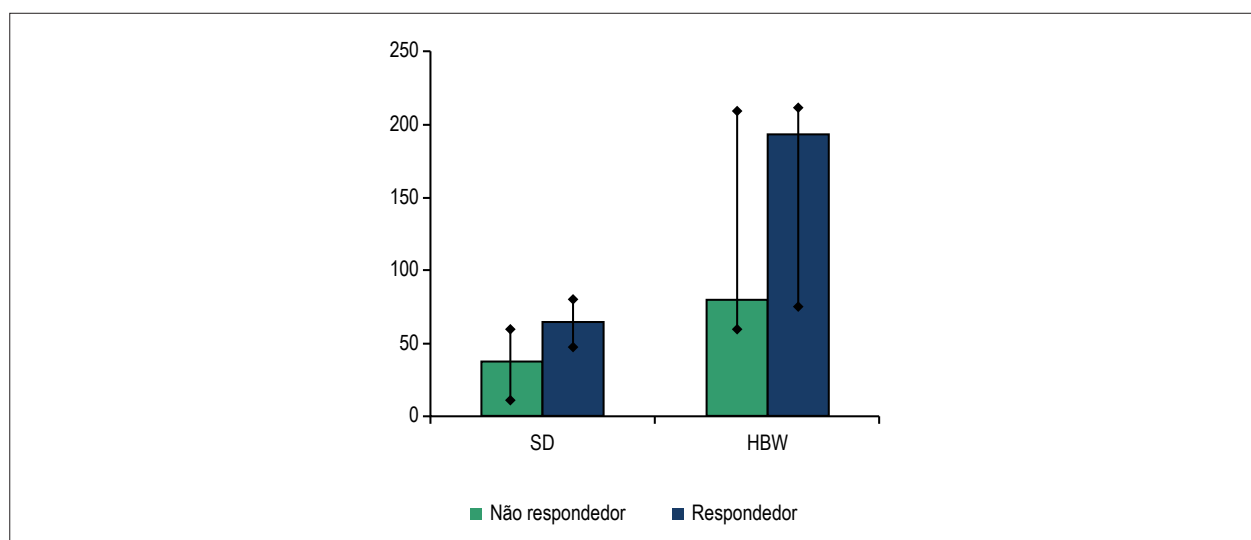


Figura 5 – Distribuição da média do SD e da HBW pré-TRC de acordo com a resposta clínica. SD: desvio-padrão; HBW: largura de banda (teste t de Student).

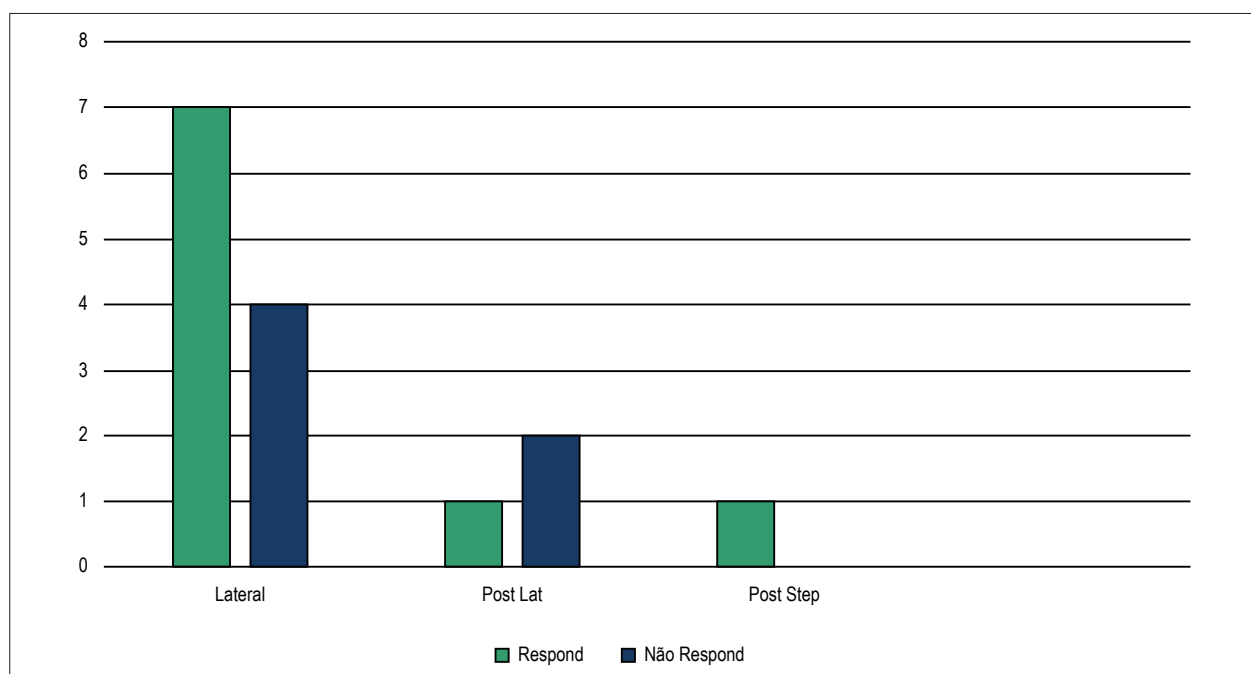


Figura 6 – Resposta à TRC de acordo com o local de implante do eletrodo de ventrículo esquerdo. Post Lat: região pósterio-lateral; Post Sep: região pósterio-septal; Respond: respondedor; Não Respond: não respondedor.

levado ao benefício clínico observado. Esses achados foram também vistos em estudos recentes,^{7,15} que mostram redução ou mesmo ausência do benefício da TRC nesse grupo de pacientes. Vale a pena ressaltar que o nosso estudo, mesmo recrutando todos os pacientes com FEVE < 35%, duração de QRS superior a 150 ms e morfologia de BRE, identificou que 27% dos nossos pacientes foram não respondedores (critérios clínicos/morte). Esses valores são superponíveis com os observados na literatura.^{6,15}

Não conseguimos demonstrar que os pacientes com maiores IPR tinham maior benefício, o que pode ser devido à pequena amostra. Observamos, entretanto, que o grupo respondedor apresentou redução significativa do IPR (de 178 ms antes da TRC para 125 ms em 6 meses).

Na cintilografia, o SD e a HBW foram capazes de avaliar o dissincronismo mecânico antes da TRC. Após 6 meses da TRC, a avaliação dessas variáveis não mostrou significância, o que pode ser devido ao fato de que nem todos os pacientes tiveram

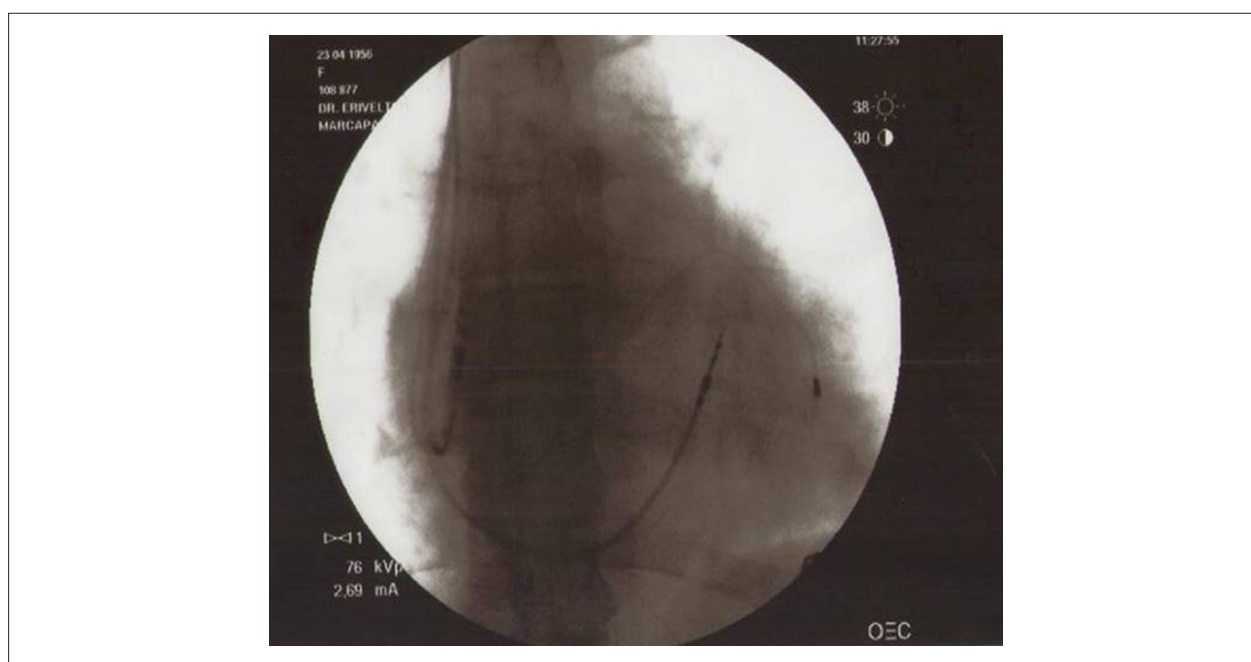


Figura 7 – Fluoroscopia durante o implante do ressyncronizador com eletrodo de ventrículo esquerdo implantado em sítio de maior retardo determinado pelo Gated SPECT.

o eletrodo do VE posicionado no local de maior retardo da contração. Os dados significantes na avaliação cintilográfica da função cardíaca foram o VSF do VE e a massa do VE, por provável remodelamento reverso determinado pela TRC.

Na busca de uma relação entre os pacientes que responderam à TRC e a presença de dissincronismo mecânico pela cintilografia miocárdica, observamos que os respondedores tinham valores mais elevados de SD e HWB em relação aos não respondedores (HBW de 177° vs 76° e SD de 62° vs 36° , respectivamente). Tais achados estão de acordo com os do estudo de Henneman et al.,¹⁶ onde os valores dos parâmetros de dissincronismo foram significativamente superiores nos respondedores em relação aos não respondedores (HBW de 175° vs 117° e SD de 56° vs 37° , respectivamente). Os respondedores tinham ainda QRS com duração maior que os não respondedores, corroborado pelos achados de relação direta entre eles.

Ao avaliar o sítio de maior retardo na ativação ventricular esquerda, também é possível determinar a presença de fibrose nesse sítio e adjacente a ele, o que pode influenciar na resposta à TRC. Daoulah et al.,¹⁷ demonstraram que a presença de fibrose transmural na região pósterio-lateral pré-TRC está associada com 75% menos chance de resposta ecocardiográfica ou clínica com essa terapia. Em nosso estudo, 11,1% dos pacientes apresentaram implante do eletrodo em região pósterio-lateral; entretanto, não houve relatos de fibrose nessa região na nossa amostra, sendo que 7 pacientes tinham história de infarto do miocárdio prévio.

Já foi descrito previamente que o implante do eletrodo do VE no local de maior atraso viável foi capaz de aumentar a frequência de remodelamento reverso e diminuir sintomas.^{18,19}

Apesar da limitação do posicionamento do eletrodo no último sítio de ativação ventricular esquerda, a técnica vascular traz consigo alguns benefícios: 1. procedimento menos invasivo agregando menores complicações per- e pós-operatórias; 2. limiares crônicos de estimulação mais baixos; e 3. menor período de internação hospitalar. Uma estratégia para superar a limitação imposta em estimular o sítio de maior retardo na contração ventricular esquerda consiste na possibilidade do uso de estimulação multipolar. Essa estimulação é possível com o desenvolvimento de tecnologias de eletrodos multipolares que possibilitam o estímulo ventricular esquerdo em vários sítios, com a geração de várias possibilidades de vetores de estimulação.²⁰ A cintilografia com GATED SPECT é capaz de identificar também o sítio de última ativação ventricular ao mesmo tempo em que identifica se essa área alberga fibrose, tendo, por esse motivo, grande contribuição na seleção de pacientes para TRC.

Entre as limitações do nosso estudo, destacamos o pequeno número de pacientes analisados e a ausência de eletrodos quadripolares no VE, que aumentam a probabilidade de ressyncronizar o VE em comparação com o uso de eletrodos unipolares.

Perante os achados do presente estudo, parece-nos que o uso da eletrocardiografia de forma isolada, levando em consideração a duração do QRS e sua morfologia para seleção de pacientes para TRC, não representa um bom preditor isolado; porém, aqueles que possuem os critérios de duração e morfologia associados aos critérios de imagem de dissincronismo mecânico podem apresentar uma resposta mais positiva à TRC.

O benefício do uso de técnicas de imagem, em especial do GATED SPECT com análise de fase, na detecção de

dissincronismo mecânico e na orientação da colocação do eletrodo no local de maior retardo na condução deve aumentar o número de respondedores, havendo, porém, necessidade de estudos maiores com o posicionamento do eletrodo do VE guiado pelos dados obtidos por técnicas de imagem para conclusões definitivas.

Conclusão

- 1) Os pacientes submetidos à TRC apresentam boa resposta clínica, com redução do dissincronismo elétrico avaliado pela eletrocardiografia e redução do dissincronismo mecânico conforme avaliado pelo GATED SPECT.
- 2) Os respondedores à TRC apresentam maior duração do QRS pré implante do ressinchronizador em comparação com os não respondedores. Além disso, os respondedores tiveram significativa redução da duração do IPR em comparação aos não respondedores.
- 3) Dissincronismo elétrico não está associado necessariamente com dissincronismo mecânico, conforme avaliado pelo GATED SPECT.
- 4) A análise de fase do GATED SPECT demonstrou que os parâmetros SD e HBW estão associados com maior probabilidade de resposta à TRC.
- 5) Apesar de o GATED SPECT indicar o último segmento miocárdico a se contrair para o posicionamento do eletrodo do VE nesse local, isso nem sempre é exequível em virtude da variabilidade anatômica (tributárias) e do calibre do seio coronariano.

Referências

1. Hunt AS; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report from the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(6):e1-82. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(7):1503-5.
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Stroke Council. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606-19.
3. Cubillos-Garzon L, Casas J, Morillo C, Bautista L. Congestive heart failure in Latin America: The next epidemic. *Am Heart J*. 2004;147(3):412-7.
4. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1845-53.
5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise estatística: Nascimento EA, Reis CCW, Mesquita CT; Obtenção de dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Nascimento EA, Reis CCW, Ribeiro FB, Alves CR, Silva EN, Ribeiro ML, Mesquita CT; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Nascimento EA, Reis CCW, Silva EN, Mesquita CT; Obtenção de financiamento: Mesquita CT.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Agência Internacional de Energia Atômica.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Erivelton Alessandro do Nascimento pela Universidade Federal Fluminense.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Antônio Pedro sob o número de protocolo 884.844. 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.

- Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322. Erratum in: *Circulation*. 2016;133(8):e417. *Circulation*. 2015;131(24):e535.
6. Bakker PF, Meijburg H, Dejonge N, Mechelen RV, Wittkamp F, Mower M, et al. Beneficial effects of biventricular pacing in congestive heart failure. [abstract]. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994;17:820.
7. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, et al; REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(20):1837-46.
8. Zhou Y, Faber TL, Patel Z, Folks RD, Cheung AA, Garcia EV, et al. An automatic alignment tool to improve repeatability of left ventricular function and dyssynchrony parameters in serial gated myocardial perfusion SPECT studies. *Nucl Med Commun*. 2013;34(2):124-9.
9. Almeida AL, Gjesdal O, Mewton N, Choi EY, Tura GT, Yoneyama K, et al. Speckle Tracking pela ecocardiografia bidimensional: aplicações clínicas. *Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc*. 2013;26(1):38-49.
10. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A, et al; CARE-HF investigators. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub analysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(7):699-705.

11. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001;344(12):873-80.
12. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140-50.
13. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) Investigators. Cardiac resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2385-95.
14. Poole JE, Singh JP, Birgersdotter-Green U. QRS duration or qrs morphology: what really matters in cardiac resynchronization therapy? *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(9):1104-17.
15. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329-38.
16. Henneman MM, Chen J, Ypenburg C, Dibbets P, Bleeker GB, Boersma E, et al. Phase analysis of gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography compared with tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(16):1708-14.
17. Daoulah A, Alsheikh-Ali AA, Al-Faifi SM, Ocheltree SR, Haq E, Asrar FM, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with postero-lateral scar by cardiac magnetic resonance: a systematic review and meta-analysis. *J Electrocardiol*. 2015;48(5):783-90.
18. Singh JP, Fan D, Heist EK, Alabiad CR, Taub C, Reddy V, et al. Left ventricular lead electrical delay predicts response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2006;3(11):1285-92. Erratum in: *Heart Rhythm*. 2006 Dec;3(12):1515.
19. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE, Fernandez Lozano I, Mittal S, Waggoner AD, et al. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2010;122(25):2660-8.
20. Pappone C, Čalović Ž, Vicedomini G, Cuko A, McSpadden LC, Ryu K, et al. Multipoint left ventricular pacing improves acute hemodynamic response assessed with pressure-volume loops in cardiac resynchronization therapy patients. *Heart Rhythm*. 2014;11(3):394-401.



Análise do Dissincronismo Cardíaco – Uma Questão não Resolvida! Como Melhorar a Seleção e a Resposta à Terapia de Ressincronização Cardíaca?

Analysis of Cardiac Dyssynchrony – An Unsolved Issue! How to improve selection and response to Cardiac Resynchronization Therapy?

Eduardo Arrais Rocha

Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Relação entre Dissincronismo Elétrico e Mecânico em Pacientes Submetidos a TRC com Implante do Eletrodo de VE Orientado pela Cintilografia GATED SPECT

Os autores Nascimento et al.,¹ publicaram relevante trabalho demonstrando o valor da cintilografia de perfusão miocárdica (SPECT-Gated) na identificação do dissincronismo cardíaco (DC) e com posterior implante do eletrodo do ventrículo esquerdo (VE) na área de maior dissincronia, com correlação favorável com resultados clínicos e de função cardíaca. O estudo levanta questões importantes na tentativa de reduzir a taxa de não respondedores (30 a 40%). Estas elevadas taxas são decorrentes de implantes em fases muito avançadas e irreversíveis da doença, ou posicionamento de eletrodo do VE em áreas com fibrose ou devido ausência de dissincronismo.

Todas as diretrizes atuais consideram a indicação da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) com base em critérios de dissincronismo elétrico, em detrimento de critérios de dissincronismo mecânico. O estudo *Echo CRT*² confirmou os resultados desfavoráveis em pacientes submetidos à TRC na ausência de DC, podendo ser uma terapia deletéria.

A ocorrência do DC é a base fisiopatológica da TRC. Mais de 1/3 dos pacientes com bloqueio de ramo esquerdo (BRE) podem não ter DC, em especial com QRS < 150 ms.³ Este número é maior nos outros distúrbios de condução intraventricular. Portanto, novas técnicas que melhorem a seleção destes pacientes e permitam implantes dos eletrodos nas regiões com maior grau de atraso na contração intraventricular são desejadas.

Entretanto, diversos aspectos merecem consideração especial. O presente trabalho engloba um subgrupo de pacientes, de um estudo global multicêntrico *VISION-CRT*, em andamento, que deverá trazer uma resposta definitiva sobre o valor da cintilografia de perfusão na seleção de pacientes para TRC, auxiliando no local de posicionamento do eletrodo no seio coronário.⁴

Palavras-chave

Imagem de Perfusão do Miocárdio; Diagnóstico por Imagem; Terapia de Ressincronização Cardíaca; Dispositivos de Terapia de Ressincronização Cardíaca; Eletrodos

Correspondência: Eduardo Arrais Rocha •

Av. Padre Antônio Tomás, 3535 / 1301. CEP 60192-120, Cocó, Fortaleza, CE – Brasil
E-mail: eduardoa@cardiol.br, eduardoarraisrocha@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20180200

Diversos métodos de imagem foram e continuam sendo descritos como importantes na identificação e quantificação do DC. Todos apresentam vantagens e desvantagens, sendo os estudos na grande parte, unicêntricos, realizados em populações pequenas, com resultados não reproduzíveis e sem direta correlação com desfechos relevantes como mortalidade, ou mesmo com desfechos substitutos como a resposta à TRC.

O ecocardiograma, classicamente, tornou-se o método padrão e mais utilizado, em virtude do baixo custo, facilidade de acesso e repetição, quando necessário para reprogramações dos marca-passos (MP), entretanto, em virtude da falta de padronização da melhor metodologia, da grande variabilidade intra- e inter-observador, da necessidade de janela acústica adequada e, principalmente, devido à falta de resultados favoráveis em estudos multicêntricos como o PROSPECT trial, fez com que a sua confiabilidade e aplicabilidade fosse sendo reduzida.⁵

Novas técnicas ecocardiográficas surgiram e tem evoluído neste aspecto, como o “*Speckle-tracking*”, o “*Flash Septal*”, o “*Apical Rocking*”, o ecocardiograma 3D, algumas já com evidências iniciais de correlação com melhor prognóstico após a TRC, como demonstrando nos estudos de Hoke e Bax JJ,⁶ no *PREDICT-CRT*⁷ e no estudo *TARGET*.⁸ Como desvantagens, são sempre observadores dependentes e até o momento com resultados favoráveis não confirmados em grandes séries.

A cintilografia miocárdica de perfusão tem surgido na última década, com a técnica da análise de fases, como um método adicional na análise de DC. Tem como vantagem menor variabilidade intra- e inter-observador, alta reprodutibilidade e por permitir a análise tridimensional da contração do VE, com possibilidade ainda de análise associada de isquemia e fibrose, entretanto, agrega maiores custos que o ecocardiograma, radiação, maior tempo de aquisição, menor possibilidade de repetições para comparações e reprogramações dos MP, necessitando ainda de confirmações do benefício da sua utilização em grandes séries. Variações de protocolos e nos valores de cortes relacionados com a melhor evolução, também estão em discussão.⁹ Este método pode ter dificuldade de análises em segmentos cardíacos com perfusão tecidual ruim, superestimar áreas de cicatrizes extensas, principalmente, em corações dilatados e com paredes finas.⁹⁻¹¹

A ressonância magnética tem permitido boa avaliação do DC e excelente análise da função cardíaca e de suas áreas de fibrose, tendo a desvantagem do elevado tempo

do exame, ruídos auditivos, dificuldade para claustrofóbicos, impossibilidade de uso para pacientes com MP antigos que vão submeter-se a “up-grading”, custos elevados, menor disponibilidade e com análises de resultados realizados apenas em pequenas séries.^{10,11}

Exames de imagens como a tomografia cardíaca surgem como uma perspectiva do uso combinado de vários métodos, visando, além da análise do DC, também a identificação da anatomia do seio coronário, permitindo a escolha da melhor técnica cirúrgica, como a realização de mini-toracotomia lateral, a vídeo-toracoscopia ou o implante de eletrodo do VE endocárdico por punção transeptal quando necessário, devido à ausência de veias tributárias adequadas para seu posicionamento nas regiões de maior grau de atraso.

Algumas questões parecem certas: a importância do dissincronismo cardíaco como alvo terapêutico inicial na ressincronização cardíaca, a necessidade da sua identificação, quantificação e localização, a importância do posicionamento ideal do eletrodo no VE, em áreas sem fibrose e com maior retardo de contração ventricular. A confirmação dos dados mencionados anteriormente em estudos multicêntricos, correlacionados com desfechos de melhor prognóstico, deverá clarear uma área em efervescência na estimulação cardíaca artificial, podendo assim, estas técnicas serem amplamente difundidas nas diretrizes médicas e implementadas na prática clínica. Dessa maneira, o estudo em questão, apresenta perspectivas positivas na busca de melhores resultados na terapia de ressincronização cardíaca.

Referências

1. Nascimento EA, Wiefels Reis CC, Ribeiro FB, Alves CR, Silva EN, Ribeiro ML, Mesquita CT. Relação entre dissincronismo elétrico e mecânico em pacientes Submetidos a TRC com implante do eletrodo de VE orientado pela cintilografia GATED SPECT. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(4):607-615.
2. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. N Engl J Med. 2013;369(15):1395-405.
3. Sillanmäki S, Lipponen JA, Tarvainen MP, Laitinen T, Hedman M, Hedman et al. Relationships between electrical and mechanical dyssynchrony in patients with left bundle branch block and healthy controls. J Nucl Cardiol. 2018 Feb 08:1-12.
4. International Atomic Energy Agency (IAEA). IAEA Annual Report 2013. Vienna (Austria);2013. [Cited in 2017 Feb 09] Available from: <https://www.iaea.org/About/Policy/GC/GC58/GC58Documents/English/gc58-3-att1_en.pdf>.
5. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. Circulation. 2008; 117(20):2608-16.
6. Höke U, Bax JJ, Delgado V, Ajmone Marsan N. Assessment of left ventricular dyssynchrony by three-dimensional echocardiography: Prognostic value in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. J Cardiovasc Electrophysiol. 2018; 29(5):780-7.
7. Stankovic I, Prinz C, Ciarka A, Daraban AM, Kotrc M, Aaronson M, et al. Relationship of visually assessed apical rocking and septal flash to response and long-term survival following cardiac resynchronization therapy (PREDICT-CRT). Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016; 17(3):262-9.
8. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elvik M, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2012; 59(17):1509-18.
9. Romero-Farina G, Aguadé-Bruix S. Analysis of ventricular synchrony: A complex puzzle. J Nucl Cardiol. 2018 Mar 13. [Cited in 2018 June 10]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12350-018-1252-5>
10. Sassone B, Nucifora G, Mele D, Valzania C, Bisignani G, Boriani G; for Task Force on Imaging of Italian Association of Arrhythmias and Cardiac Stimulation (AIAC). Role of cardiovascular imaging in cardiac resynchronization therapy: a literature review. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2018;19(5):211-22.
11. Reis CCW, Nascimento EAD, Dias FBR, Ribeiro ML, Wanderley APB, Batista LA, Mesquita CT. Aplicabilidade da cintilografia miocárdica de perfusão na avaliação do sincronismo cardíaco. Arq Bras Cardiol imagem cardiovasc. 2017; 30(2):54-63.



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

Avaliação do Risco-Benefício da Revascularização Carotídea

Risk-Benefit Assessment of Carotid Revascularization

Pedro Piccaro de Oliveira, José Luiz da Costa Vieira, Raphael Boesche Guimarães, Eduardo Dytz Almeida, Simone Louise Savaris, Vera Lucia Portal

Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC), Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

A doença aterosclerótica carotídea grave é responsável por 14% de todos os acidentes vasculares cerebrais (AVC), que refletem em uma alta taxa de morbimortalidade. Nos últimos anos, os avanços no tratamento clínico das doenças cardiovasculares geraram um decréscimo importante na mortalidade por estas causas.

Revisar principais estudos que dizem respeito à revascularização carotídea avaliando a relação entre risco e benefício deste procedimento.

Os dados encontrados indicam que o procedimento só deve ser realizado se houver um risco periprocedimento menor que 6% em pacientes sintomáticos para que haja benefício líquido na intervenção carotídea. O tratamento clínico reduziu significativamente o benefício líquido da revascularização na prevenção de AVC em pacientes assintomáticos. Registros que refletem a prática diária demonstram que a angioplastia carotídea esta associada a um risco periprocedimento mais elevado. O volume anual de procedimentos por operador e a idade dos pacientes têm uma importante influência nas taxas de AVC e morte pós angioplastia. Pacientes sintomáticos têm uma maior incidência de AVC e morte após procedimento. A revascularização tem o maior benefício nas primeiras semanas do evento.

Existem discrepâncias na literatura científica com relação à revascularização carotídea e/ou tratamento clínico, tanto na prevenção primária quanto secundária de pacientes com lesão carotídea. A identificação do paciente que realmente será beneficiado é um processo dinâmico sujeito a constante revisão.

Introdução

A endarterectomia carotídea foi introduzida em 1954 para prevenção de acidente vascular cerebral, mas foi somente na década de 90 que os primeiros ensaios clínicos randomizados (ECR) avaliaram sua eficácia. Os primeiros ECRs publicados

sobre o assunto foram o NASCET (1991), o VACS (1991) e o ECST (1993), todos os quais demonstraram o grande benefício da intervenção cirúrgica no cenário de prevenção secundária.¹⁻³ Quanto à prevenção primária, um ECR pequeno foi publicado em 1993⁴ seguido por dois mais extensos (ACAS, 1995; ACST, 2004)^{5,6} que demonstraram um benefício maior da intervenção cirúrgica comparado a tratamento médico ótimo.

Diversos estudos comparando angioplastia e stent carotídeos (CAS) e endarterectomia carotídea (CEA) foram publicados nos anos 2000, levando a uma recomendação de uso rotineiro de dispositivos de proteção embólica. Cinco ensaios clínicos (SAPPHIRE,⁷ EVA-3S,⁸ SPACE,⁹ CREST¹⁰ e ACT I¹¹) demonstraram que intervenção percutânea é uma alternativa a intervenção cirúrgica tanto em pacientes sintomáticos, quanto nos assintomáticos. Por outro lado, o ensaio ICSS demonstrou um risco mais alto de acidente vascular cerebral após CAS em pacientes sintomáticos.¹² Paraskevas et al.,¹³ compilaram dados de diversos registros do “mundo real” em uma análise sistemática e observou que procedimentos percutâneos resultaram em maiores taxas de acidente vascular cerebral e morte se comparados à CEA, embora com resultados conflitantes entre cada registro.¹³

Enquanto diversos estudos têm focado na comparação das duas modalidades de intervenção, a definição de tratamento médico ótimo (OMT) evoluiu e atualmente reduz o risco relativo de acidente vascular cerebral relacionado a aterosclerose extracraniana em torno de até 70%.^{1,2,10,14}

É um desafio determinar a proporção risco-benefício entre CAS e CEA. Há trinta e quatro diretrizes internacionais a esse respeito, com uma variabilidade significativa quanto à escolha do procedimento de revascularização carotídea.¹⁵ Esta análise tem por objetivo fornecer uma avaliação atualizada de risco-benefício através das diferentes opções de tratamento (CEA, CAS e OMT) para estenose carotídea sintomática e assintomática.

Métodos

Este artigo foi baseado numa análise de literatura realizada através de pesquisa online nos principais artigos e diretrizes publicados nos últimos 30 anos, com o propósito de avaliar a relação entre o risco e o benefício da revascularização carotídea. Devido às diferenças no processo de indexação nas bases de dados bibliográficas, optamos pela busca de termos livres, sem o uso de vocabulário controlado (descritores).

Resultados

Acidente vascular cerebral é a terceira causa de morte no mundo ocidental e a maior causa de deficiência neurológica

Palavras-chave

Doenças das Artérias Carótidas; Aterosclerose; Endarterectomia das Carótidas; Acidente Vascular Cerebral (AVC); Indicadores de Morbimortalidade; Medição de Risco

Correspondência: Vera Lucia Portal •

Rua Luciana de Abreu, 471 sala 603. CEP 90570-080, Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: veraportal@cardiol.br, editoracao-pc@cardiologia.org.br, veraportal.pesquisa@gmail.com

Artigo recebido em 10/05/2018, revisado em 21/06/2018, aceito em 02/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20180208

permanente.¹⁶ Cerca de 85% dos acidentes vasculares cerebrais são isquêmicos em origem e 80% dos acidentes vasculares cerebrais não-hemorragicos afetam áreas cerebrais irrigadas pelas artérias carótidas. A maioria dos acidentes vasculares cerebrais ocorrem devido a embolia de lesões ateroscleróticas das artérias carótidas internas. Geralmente, elas ocorrem em placas carotídeas menores com menos de 50% de estenose considerada estenose não-cirúrgica. Os casos remanescentes são considerados placas estenóticas que devem ser avaliadas para tratamento cirúrgico.¹⁴

Evolução do Tratamento Médico Ótimo

Os principais estudos sobre a incidência de acidente vascular cerebral em pacientes com estenose cardíaca sintomática grave, sem revascularização carotídea, foram publicados no início da década de 1990.¹⁻³ Naquela época, o ácido acetilsalicílico era a pedra fundamental do OMT. No estudo de NASCET, a incidência de acidente vascular cerebral em dois anos ocorreu em 26% no grupo OMT, comparado a 9% no grupo CEA.¹ Em 1995, O estudo de prevenção primária ACAS⁵ encontrou uma incidência muito mais baixa (17,5%) de acidente vascular cerebral de cinco anos em seu grupo OMT. Em 2004, o ACST⁷ relatou uma queda maior de risco de acidente vascular cerebral para 11,8% (2,4% anualmente), e quando os resultados de 10 anos foram relatados, em 2010,¹⁷ houve uma redução ainda maior no grupo OMT (7,2% nos últimos cinco anos de acompanhamento). O ACST também mostrou que naqueles casos de acidente vascular cerebral com estenose carotídea ipsilateral grave não-tratada, o OMT reduziu o risco de acidente vascular cerebral em quase 70%, resultando em incidência anual de acidente vascular cerebral de 0,7% nos últimos cinco anos de acompanhamento¹⁷ (Tabela 1).

A redução do risco de acidente vascular cerebral foi acompanhada por uma grande redução na incidência de infarto do miocárdio durante o mesmo período, o que é amplamente atribuível à melhoria do OMT e controle dos fatores de risco.¹⁸

No Brasil, foi relatada uma redução de quase 30% na mortalidade por doença arterial coronariana aterosclerótica entre 1990 e 2009.¹⁹ Nos Estados Unidos, as taxas de mortalidade devido a doença coronária caíram 38% e o número real de mortes diminuiu 22,9% nos entre 2003 e 2013.¹⁸

Estudos com inibidores da enzima conversora de angiotensina (inibidores da ECA) têm provado o benefício dessa classe de drogas no remodelamento ventricular, também mostrando uma redução de 20% e eventos cardiovasculares.^{20,21} Uma meta-análise de mais de 30.000 pacientes demonstrou

um efeito protetivo dos inibidores da ECA contra eventos isquêmicos, mesmo em pacientes sem disfunção ventricular.²² Atualmente, diversas diretrizes reconhecem o papel dessas drogas na prevenção de doenças cardiovasculares.²³⁻²⁵

No entanto, o uso rotineiro de estatinas é considerado o maior de todos os marcos em OMT. Uma meta-análise de 26 RCTs (mais de 170.000 indivíduos), publicado em 2010, demonstrou a eficácia e a segurança das estatinas, bem com a correlação entre a dose usada e o efeito protetivo.²⁶

Dois ensaios clínicos randomizados relatados em 2016 reforçaram essas descobertas. O estudo Efeito do Tratamento por Estatina na Modificação da Composição da Placa (*Effect of Statin Treatment on Modifying Plaque Composition – STABLE*, em inglês) testou rosuvastatina de alta dosagem através de um acompanhamento com imagem intravascular. Além de estabilizar a placa aterosclerótica, a rosuvastatina ainda induziu alguma reversão do processo aterosclerótico.²⁷ Um segundo estudo, redução do Colesterol em Pessoas de Risco Intermediário sem Doença Cardiovascular (*Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease – HOPE 3*), demonstrou que o uso rotineiro de estatina em indivíduos em prevenção primária com risco intermediário de doenças cardiovasculares resultou em redução nos desfechos, incluindo acidente vascular cerebral.²⁸

Riscos e Benefícios da Intervenção

Diversas sociedades internacionais indicam intervenção carotídea em pacientes sintomáticos, com acidente vascular cerebral ipsilateral ou TIA dentro dos 6 meses anteriores, apresentando pelo menos 50% de estenose carotídea extracranial.¹⁵ Tendo em mente os grandes avanços em tratamento clínico das últimas décadas, as diretrizes mais importantes postulam que a intervenção apenas deveria ser realizada quando os riscos periprocedimentais foram menores do que 6%.^{15,29-31} (Tabela 2)

Em casos em que há estenose carotídea grave assintomática, a diretriz comum da *American Heart Association* e *American Stroke Association* para prevenção primária do acidente vascular cerebral, publicada em 2014,³⁰ e a diretriz da Sociedade Européia de Cardiologia (*European Society of Cardiology*), publicada em 2017,³¹ recomendam que o risco periprocedimental seja inferior a 3% para um benefício líquido no processo de revascularização. (Tabela 3)

Os riscos associados à intervenção carotídea são heterogêneos, o que torna necessário separar os pacientes em subgrupos. (Tabela 4) O primeiro critério importante na definição desses subgrupos é a presença ou ausência de sintomas, definidos pela ocorrência de um acidente vascular

Tabela 1 – Evolução de tratamento clínico²³⁻²⁴

Ensaio	Ano de Publicação	Incidência anual de AVC no grupo tratado clinicamente
ACAS ⁵	1995	3,5%
ACST primeiros 5 anos ⁶	2004	2,4%
ACST últimos 5 anos ¹⁷	2010	1,4%

AVC: acidente vascular cerebral.

Artigo de Revisão

Tabela 2 – Gestão de pacientes com estenose carotídea extracraniana sintomática²³⁻²⁴

Estenose Carotídea	Recomendações (Classe e Nível de Evidência)*	Risco Periprocedimental para manter o benefício clínico
< 50%	OMT (IA)	
50-59%	CEA + OMT (IIaB) CAS + OMT (IIbB)	< 6%
60-69%	CEA + OMT (IIaB) CAS + OMT (IIbB)	< 6%
70-99%	CEA + OMT (IA) CAS + OMT (IIaB)	< 6%
Oclusão	OMT (IA)	

OMT: Terapia médica otimizada; CEA: endarterectomia carotídea, CAS: angioplastia e stent carotídeo. (Classes de Recomendação: I – O benefício é maior do que o risco e o tratamento/procedimento deve ser realizado ou administrado; IIa – O benefício é maior do que o risco, mas são necessários mais estudos, então é razoável realizar o procedimento ou administrar tratamento; IIb – O benefício é maior ou igual ao que o risco e o tratamento/procedimento pode ser considerado. Níveis de Evidência: A – Dados derivados de diversos ensaios clínicos randomizados ou meta-análises; B – Dados derivados de um único ensaio clínico randomizados ou múltiplos estudos não-randomizados.) * Para todos os pacientes: Quando o procedimento é indicado, a CAS apenas deve ser realizada se houver um risco alto para a CEA.

Tabela 3 – Gestão de pacientes com estenose carotídea extracraniana assintomática²³⁻²⁴

Estenose Carotídea	Recomendações (Classe e Nível de Evidência)*	Risco Periprocedimental para manter o benefício clínico
< 60%	OMT (IA)	
60-69%	OMT (IA); CEA + OMT (IIaB) ou CAS + OMT (IIbB)	< 3%
70-99%	OMT (IA) CEA + OMT (IIaB) ou CAS + OMT (IIbB)	< 3%
Oclusão	OMT (IA)	

OMT: Terapia médica otimizada; CEA: endarterectomia carotídea, CAS: angioplastia e stent carotídeo. (Classes de Recomendação: I – O benefício é maior do que o risco e o tratamento/procedimento deve ser realizado ou administrado; IIa – O benefício é maior do que o risco, mas são necessários mais estudos, então é razoável realizar o procedimento ou administrar tratamento; IIb – O benefício é maior ou igual ao que o risco e o tratamento/procedimento pode ser considerado. Níveis de Evidência: A – Dados derivados de diversos ensaios clínicos randomizados ou meta-análises; B – Dados derivados de um único ensaio clínico randomizados ou múltiplos estudos não-randomizados.) * Para todos os pacientes: Quando o procedimento é indicado, a CAS apenas deve ser realizada se houver um risco alto para a CEA.

Tabela 4 – Subgrupos de Risco para Intervenção Carotídea

Subgrupo	Definição
Sintomático	Ocorrência de acidente vascular cerebral ou um ataque isquêmico transitório (TIA) dentro dos seis meses anteriores, afetando o território fornecido pela artéria carótida afetada.
Alto Risco de Endarterectomia Carotídea	Insuficiência cardíaca congestiva, cardiopatia isquêmica, necessidade de cirurgia cardíaca associada, doença pulmonar grave, oclusão da artéria carótida contralateral, paralisia do nervo laríngeo recorrente, reestenose carotídea pós-procedimento, radioterapia cervical, cirurgias cervicais prévias ou idade acima de 80 anos

cerebral ou um ataque isquêmico transitório (TIA) dentro dos seis meses anteriores, afetando o território fornecido pela artéria carótida afetada.¹ O segundo critério é baseado na definição de pacientes de alto risco para endarterectomia carotídea: insuficiência cardíaca congestiva, cardiopatia isquêmica, a necessidade de cirurgia cardíaca associada, doença pulmonar grave, oclusão da artéria carótida contralateral, paralisia do nervo laríngeo recorrente, reestenose carotídea após procedimento, radioterapia cervical, cirurgias cervicais anteriores ou idade acima de 80 anos.³²

Uma análise sistemática publicada em 2015 examinou as taxas de acidente vascular cerebral e morte após CAS e CEA em vinte e um registros internacionais, que conjuntamente

representam mais de 1.500.000 procedimentos realizados entre 2008 e 2015.¹³ Em pacientes assintomáticos sem alto risco de endarterectomia, stent carotídeo apresentou um risco procedimental abaixo de 3% em 43% dos casos, e risco acima de 5% em 14% dos registros. Quanto a revascularização cirúrgica no mesmo grupo, 95% dos registros relataram riscos abaixo de 3% (Figura 1). No grupo de pacientes sintomáticos sem alto risco, 72% dos registros após angioplastia carotídea mostraram uma incidência de acidente vascular cerebral e morte em 30 dias acima de 6%. Por outro lado, apenas 11% dos registros mostraram um risco acima de 6% entre os pacientes submetidos a endarterectomia. (Figura 2) Apenas três dos vinte e um registros analisados relataram dados acerca

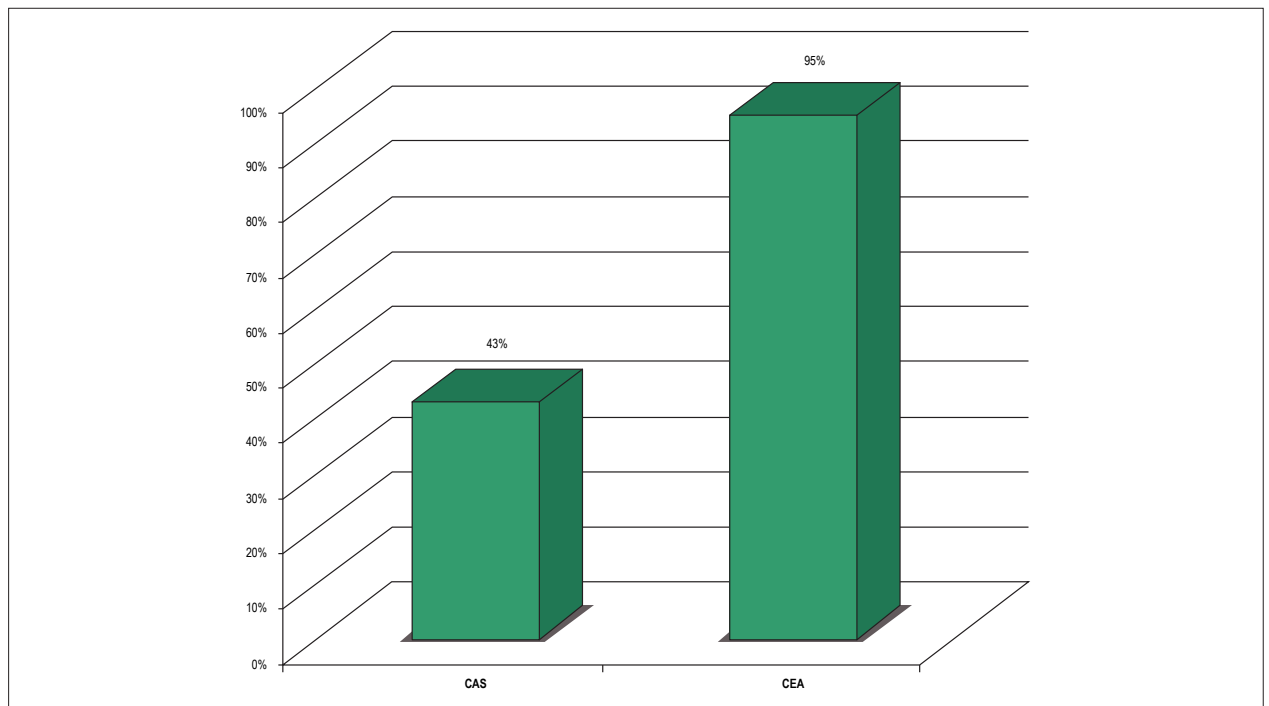


Figura 1 – Percentual de Registros com incidência abaixo de 3% de acidente vascular cerebral em 30 dias após intervenção carotídea assintomática. CAS: Angioplastia carotídea e stenting; CEA: Endarterectomia Carotídea. Paraskevas KI, Kalmykov EL, Naylor AR. Stroke/Death Rates Following Carotid Artery Stenting and Carotid Endarterectomy in Contemporary Administrative Dataset Registries: A Systematic Review. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015;51(1):3-12.

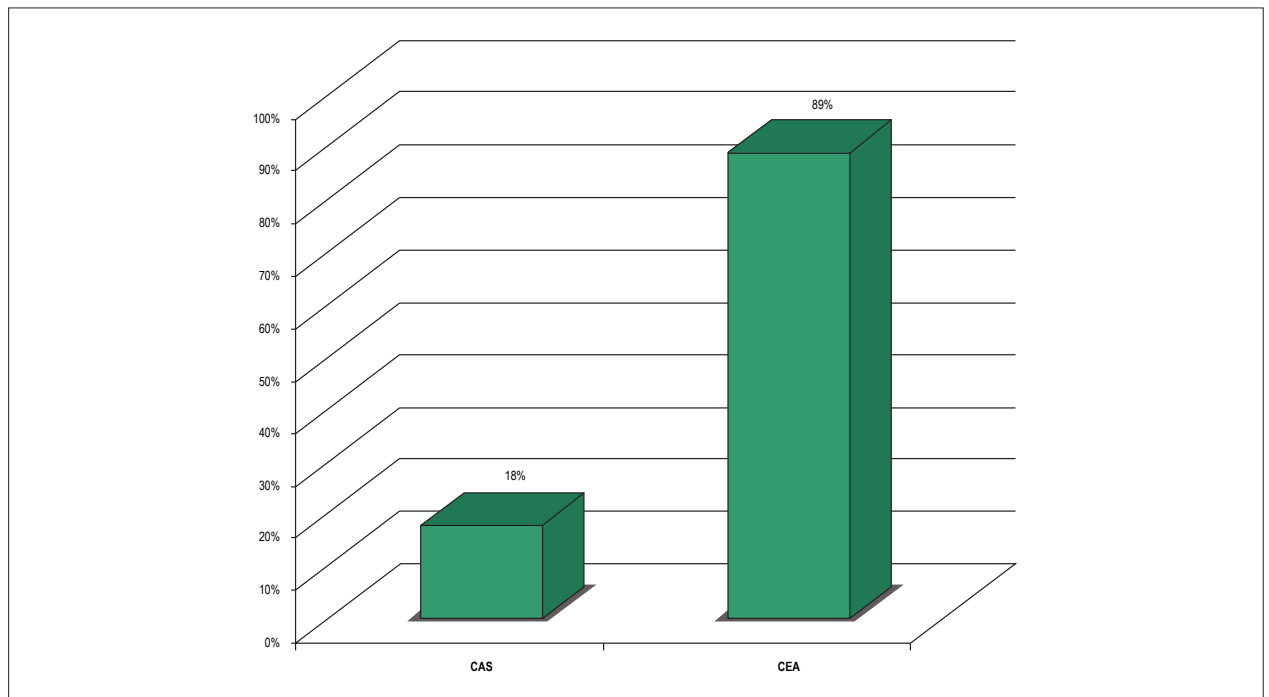


Figura 2 – Percentual de Registros com incidência abaixo de 6% de acidente vascular cerebral em 30 dias após intervenção carotídea sintomática. CAS: Angioplastia carotídea e stenting; CEA: endarterectomia carotídea. Paraskevas KI, Kalmykov EL, Naylor AR. Stroke/Death Rates Following Carotid Artery Stenting and Carotid Endarterectomy in Contemporary Administrative Dataset Registries: A Systematic Review. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015;51(1):3-12.

Artigo de Revisão

de pacientes sob alto risco para endarterectomia carotídea. Em um deles, a taxa de eventos foi acima de 3% em pacientes assintomáticos, tanto para CAS, quanto para CEA. No grupo de pacientes sintomáticos, todos os registros relataram taxas de acidente vascular cerebral e morte acima de 6% após CAS e dois registros mostraram taxas acima de 6% após endarterectomia carotídea.

Stent carotídeo: o efeito da idade e do operador

A população idosa geralmente apresenta tortuosidade vascular e uma grande carga de aterosclerose, características que aumentam as complicações após procedimentos de angioplastia. A idade tem sido associada a acidente vascular cerebral periprocedimental e morte após a CAS, a mesma descoberta não foi relatada após a CEA.³³ Uma meta-análise de Cochrane de 16 ensaios clínicos randomizados³⁴ e uma sub-análise do ensaio CREST³⁵ descreveu uma associação de idade ≥ 70 anos e risco periprocedimental aumentado após a CAS. Uma meta-análise de quatro ensaios randomizados (EVA-3S, SPACE, ICSS e CREST) descobriu que o risco periprocedimental de acidente vascular cerebral ou morte após o CAS era de 3% para pacientes abaixo de 60 anos e 12% para aqueles acima de 70 anos, enquanto o risco de acidente vascular cerebral periprocedimental e morte permaneceu estável em 5% ao longo de todo o espectro etário no grupo da CEA.³³

A possibilidade de que o operador seja um fator crucial para os bons resultados na intervenção percutânea carotídea foi levada em consideração no projeto dos protocolos de ensaios clínicos envolvendo CAS. Na tentativa de padronizar o grupo de operadores, o estudo EVA-3S⁸ incluiu apenas intervencionistas com, no mínimo, 12 angioplastias carotídeas realizadas anteriormente. O estudo SPACE⁹ exigiu um mínimo de vinte e cinco procedimentos anteriores. Apesar de a maioria dos estudos relatar o volume total de procedimentos realizados pelo operador, os poucos que foram especificamente direcionados para este argumento não foram capazes de mostrar uma associação entre uma experiência anterior do operador e taxas mais baixas de complicações.³⁶⁻³⁸

A análise combinada de três grandes ensaios randomizados (EVA-3S, SPACE e ICSS), publicado em 2012,³⁹ mostrou diferenças grandes na incidência de morte ou acidente vascular cerebral quando os operadores foram estratificados por volume anual de procedimentos. Procedimentos realizados por operadores com, pelo menos, seis angioplastias carotídeas por ano tiveram uma incidência de acidente vascular cerebral e morte em 30 dias de 5,1%, enquanto procedimentos realizados por aqueles com três, ou menos, mostrou uma incidência de 10,1%. É importante observar que todos os operadores incluídos na análise já havia realizado um número mínimo de procedimentos, quer dizer, já haviam ultrapassado a curva de aprendizado. Ao contrário do volume anual, o volume total de procedimentos carotídeos realizados durante a vida do operador não teve associação com o aumento de complicações, como acidente vascular cerebral e morte, em conformidade com outros estudos publicados anteriormente.⁴⁰

Revascularização de pacientes sintomáticos – um benefício sensível ao tempo

Os resultados dos principais estudos com pacientes sintomáticos demonstram que o maior benefício da intervenção ocorre nas

primeiras semanas após o evento-índice.⁴¹⁻⁴³ Depois dos primeiros 14 dias, há uma queda rápida no benefício da intervenção, e mais de 70% do efeito protetivo é visto dentro dos primeiros 30 dias; após dois anos, um paciente sintomático apresenta o mesmo nível de risco que um paciente assintomático.⁴¹⁻⁴³

Entretanto, essa recomendação tem sido mal implementada, com menos de 20% se submetendo a revascularização dentro das duas semanas do início do acidente vascular cerebral ou do TIA.⁴⁴ Uma iniciativa nacional dinamarquesa conseguiu aumentar o percentual da CEA dentro da janela de tempo recomendada, de 13% em 2007 para 47% em 2010.⁴⁵ A prova da segurança do procedimento precoce é mais robusta para CEA do que para CAS, o que apresenta resultados conflitantes em diferentes estudos.⁴⁶⁻⁴⁸

A prevenção secundária para pacientes com grandes áreas isquêmicas apresenta um questionável benefício clínico a longo prazo. Ainda, devido ao alto risco de hemorragia intracraniana quando se realiza a intervenção carotídea nas primeiras semanas após um grande acidente vascular cerebral, a intervenção é somente indicada em casos de acidente isquêmico temporário ou de acidentes vasculares cerebrais pequenos.⁴⁹

Paciente com lesão carotídea assintomática severa

O estudo ACAS, publicado em 1995 mostrou que o risco ajustado de acidente vascular cerebral e morte associado à intervenção era de 2,3% com a endarterectomia, evitando 59 acidentes vasculares cerebrais em cinco anos para cada 1.000 procedimentos realizados. Apesar do risco cirúrgico bastante baixo, quando comparado ao observado fora de um ECR e mesmo com as antigas práticas farmacológicas, 94% dos CEA eram desnecessários. Com um ajuste do risco periprocedimental para 0%, oitenta e dois acidentes vasculares cerebrais poderiam ser evitados a cada mil endarterectomias, mas ainda assim 92% dos pacientes estariam sendo submetidos a um procedimento sem benefícios. O mesmo princípio pode ser aplicado ao resultado de 10 anos do ACST que mostrou que, com uma redução do risco periprocedimental para 0%, 74 acidentes vasculares cerebrais poderiam ser evitados a cada mil endarterectomias, o que significa que 93% dos procedimentos teriam sido desnecessários.¹⁷

Os grandes ensaios clínicos realizados atualmente têm sido limitados à comparação entre angioplastia carotídea e cirurgia. A falta de um grupo de terapia clínica no estudo ACT I, publicado em 2016, foi fortemente criticado.⁵⁰ As novas edições dos estudos SPACE, SPACE-2 (ISRCTN78592017), e CREST, CREST-2 (NCT02089217), planejaram a inclusão de um terceiro grupo em terapia clínica, mas o estudo SPACE-2 foi suspenso devido a uma taxa muito pequena de inclusões. Atualmente, o ensaio CREST-2 inclui mais de 780 dos 2.480 pacientes referidos.

As diretrizes atuais da Sociedade Europeia de Cardiologia (*European Society of Cardiology*) para pacientes assintomáticos com lesões severas e um risco cirúrgico moderado recomendam endarterectomia (Classe IIa) na presença de características clínicas e/ou resultados de imagem que sugiram um risco aumentado de acidente vascular cerebral ipsilateral tardio. Deve ser avaliada a angioplastia (Classe IIa) para pacientes com alto risco para endarterectomia, desde que as taxas de morte ou acidente vascular cerebral periprocedimental sejam $< 3\%$ e a expectativa de vida dos pacientes seja maior do que cinco anos, para qualquer indivíduo nos grupos.³¹

A população com estenose carotídea assintomática grave não é homogênea. Algumas linhas de pesquisa tentam identificar pacientes com risco mais alto através de estudos de imagem mais detalhados para localizar marcadores placas vulneráveis e microembolização.^{51,52} Isso permitiria uma revascularização carotídea mais rentável em pacientes atualmente classificados como assintomáticos.

Discussão

A presente análise se concentra na prevenção primária e secundária do acidente vascular cerebral isquêmico através de revascularização carotídea, o que poderia impactar 14% de todos os acidentes vasculares cerebrais.¹⁶

Os primeiros estudos sobre esse assunto foram publicados no início da década de 1990. Desde os anos 2000, os estudos têm focado na comparação entre angioplastia e endarterectomia carotídea, sem a inclusão de um grupo de terapia clínica para comparação. Neste período, tem havido melhorias significativas no tratamento clínico e uma melhora no controle dos fatores de risco. O uso de ácido acetilsalicílico para prevenção cardiovascular já era rotina décadas antes de ser observado um declínio nas taxas de eventos cardiovasculares, o que sugere que outras classes de drogas são responsáveis por essa mudança. Nas últimas décadas, diversos estudos têm mostrado o impacto das estatinas sobre os resultados cardiovasculares, com uma redução na incidência de até 50%.²⁶

Os dados analisados no presente estudo mostram que, para um benefício líquido do procedimento, a intervenção carotídea deve ser realizada apenas em casos de risco periprocedimental inferior a 6% em pacientes sintomáticos ou de 3% em pacientes assintomáticos. Uma análise sistemática publicada em 2015 mostrou que revascularização carotídea é mais eficiente em pacientes sintomáticos, mas é associada a uma maior incidência de morte e acidente vascular cerebral. Além disso, os resultados não mostraram uma tendência a resultados melhores após a realização de stent carotídeo entre 2008 e 2015, o que sugere que essa modalidade de intervenção, apesar de menos invasiva, possui maiores taxas de complicações mesmo em pacientes com alto risco cirúrgico.¹³

Dados relativos ao efeito do operador na CAS mostram que a experiência anterior é importante e pode influenciar na taxa de complicações sérias. Uma diferença de quase 100% na incidência dos resultados de 30 dias de acidente vascular cerebral e morte entre diferentes grupos de operadores já foi observado em ensaios clínicos.⁴⁰ O volume anual de procedimentos carotídeos realizados pelo operador é o fator que melhor se correlacionou a taxas menores de complicações.⁴⁰

A indicação para intervenção carotídea em pacientes sintomáticos mostrou um benefício maior nas primeiras semanas do evento. Nesse contexto, a diretriz comum da *American Heart Association* e da *American Stroke Association* para prevenção do acidente vascular cerebral em pacientes sintomáticos, publicada em 2014, recomenda como classe IIa que revascularização carotídea ocorra dentro de duas semanas do evento-índice, caso não haja nenhuma complicação que contraindique o procedimento.³⁰ A diretriz de 2017

da Sociedade Europeia de Cardiologia (*ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases*, em colaboração com a Sociedade Europeia para Cirurgia Vascular), manteve essa recomendação.³¹

A indicação de intervenção carotídea ainda é questionável no caso de pacientes assintomáticos, uma vez que os estudos publicados até então mostram uma alta taxa de procedimentos desnecessários.⁵³ Atualmente, alguns estudos tentam identificar pacientes assintomáticos com riscos mais altos que poderiam vir a se submeter a um procedimento de revascularização carotídea mais rentável.

Conclusão

A lesão grave da artéria carótida extracraniana é responsável por 14% de todos os acidentes vasculares cerebrais. A revascularização carotídea vem sendo realizada há mais de 50 anos, e diversos estudos tem provado que a intervenção pode evitar esse desfecho, mas com risco não-negligenciável de complicações graves. Mais recentemente, os procedimentos de angioplastia carotídea tem ampliado a escala de opções invasivas, mas não foi observada a redução estimada do risco periprocedimental. Além disso, a incidência aumentada de aterosclerose resultou em uma grande heterogeneidade de pacientes que são candidatos possíveis a endarterectomia ou a angioplastia, e a evolução de terapia farmacológica mudou a proporção do risco-benefício da intervenção em diversos casos de doença aterosclerótica. Com relação aos pacientes tratados com a melhor terapia médica atual, a intervenção carotídea apenas deveria ser realizada quando houver um risco periprocedimental documentado de menos de 6%, em pacientes sintomáticos. Apesar de diretrizes principais endossarem a intervenção em pacientes assintomáticos desde que o risco periprocedimental seja inferior a 3%, a magnitude restrita da prevenção absoluta de acidentes vasculares cerebrais coloca a intervenção carotídea como um procedimento questionável em uma população assintomática não-selecionada.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira PP, Vieira JLC, Portal VL; Obtenção de dados: Oliveira PP, Guimarães RB; Análise e interpretação dos dados: Oliveira PP, Portal VL; Redação do manuscrito: Oliveira PP, Vieira JLC, Guimarães RB, Almeida ED, Savaris SL, Portal VL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira PP, Vieira JLC, Almeida ED, Savaris SL, Portal VL.

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. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1991;325(7):445-53.
2. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA*. 1991;266(23):3289-94.
3. Warlow CP. Symptomatic patients: the European Carotid Surgery Trial (ECST). *J Mal Vasc*. 1993;18(3):198-201.
4. Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;328(4):221-7.
5. Mayberg MR. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995;273(18):1421-8.
6. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9420):1491-502.
7. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1493-501.
8. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albuchoen JF, Rousseau H, Viguer A, et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):885-92.
9. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):893-902.
10. Brott TC, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363(1):11-23.
11. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Matzoer DC, et al. Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1011-20.
12. International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Benati LH, van der Worp HB, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9719):985-97.
13. Paraskevas KI, Kalmykov EL, Naylor AR. Stroke/Death Rates Following Carotid Artery Stenting and Carotid Endarterectomy in Contemporary Administrative Dataset Registries: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;51(1):3-12.
14. Naylor AR. Why is the management of asymptomatic carotid disease so controversial? *Surgeon*. 2015;13(1):34-43.
15. Abbott AL, Paraskevas KI, Kakkos SK, Golledge J, Eckstein HH, Diaz-Sandoval LJ, et al. Systematic Review of Guidelines for the Management of Asymptomatic and Symptomatic Carotid Stenosis. *Stroke*. 2015;46(11):3288-301.
16. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;35(10):e146-e603.
17. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9746):1074-84.
18. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update a Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447-54.
19. Padua A De, Favarato D. Original article mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of São Paulo : A 2011 Update. *Arq Bras Cardiol*. 2012;2(99):755-61.
20. Rutherford JD, Pfeffer MA, Moye LA, Davis BR, Flaker GC, Kewey PR, et al. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular enlargement trial-SAVE Investigators. *Circulation*. 1994;90:1731-8.
21. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, Pouler H, Salem D, Kostis J, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet*. 1992;340(8829):1173-8.
22. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Atif AA, Weaver WD. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Coronary Artery Disease and Preserved Left Ventricular Systolic Function. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1576-83.
23. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.
24. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):e44-e164.
25. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganian D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese L, C; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de doença coronária estável. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(supl 2):1-59.
26. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland J, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
27. Park SJ, Kang SJ, Ahn JM, Chang M, Yun SC, Roh JH, et al. Effect of Statin Treatment on Modifying Plaque Composition A Double-Blind, Randomized Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(15):1772-83.
28. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2012-31.
29. Brott TC, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Vasc Med*. 2011;16(1):35-77.
30. 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.
31. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-L, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018; 39(9):763-816.
32. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel CJ, Bajwa TK, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1572-9.
33. Howard G, Roubin GS, Jansen O, Hendrikse J, Halliday A, Froechrich G, et al. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: A meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10025):1305-11.

34. Bonati LH, Lyrer P, Ederle J, Featherstone R, Brown MM. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(9):CD000515.
35. Voeks JH, Howard G, Roubin GS, Malas MB, Cohen DJ, Sternbergh WC, et al. Age and outcomes after carotid stenting and endarterectomy: The Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial. *Stroke*. 2011;42(12):B484-90.
36. Gray WA, Rosenfield KA, Jaff MR, Chaturvedi S, Peng L, Verta P, et al. Influence of site and operator characteristics on carotid artery stent outcomes: analysis of the CAPTURE 2 (Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events) clinical study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(2):235-46.
37. Nallamothu BK, Gurm HS, Ting HH, Goodney PP, Rogers MA, Curtis JP, et al. Operator experience and carotid stenting outcomes in Medicare beneficiaries. *JAMA*. 2011;306(12):1338-43.
38. Fiehler J, Jansen O, Berger J, Eckstein H-H, Ringleb PA, Stengele R. Differences in complication rates among the centres in the SPACE study. *Neuroradiology*. 2008;50(12):1049-53.
39. Calvet D, Mas JL, Algra A, Becquemin JP, Bonati LH, Dobson J, et al. Carotid stenting is there an operator effect? A pooled analysis from the carotid stenting trialists' collaboration. *Stroke*. 2014;45(2):527-32.
40. Lin PH, Bush RL, Peden EK, Zhou W, Guerrero M, Henao EA, et al. Carotid artery stenting with neuroprotection: assessing the learning curve and treatment outcome. *Am J Surg*. 2005;190(6):850-7.
41. Rerkasem K, Rothwell PM. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(4):CD001081.
42. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke*. 2009;40(10):e564-12.
43. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJM. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363(9413):915-24.
44. Halliday AW, Lees T, Kamugasha D, Waiting times for carotid endarterectomy in UK: Observational study. *BMJ*. 2009 Jun 4; 338:1847.
45. Witt AH, Johnsen SP, Jensen LP, Hansen AK, Hundborg HH, Andersen G. Reducing delay of carotid endarterectomy in acute ischemic stroke patients: a nationwide initiative. *Stroke*. 2013;44(3):686-90.
46. Wabnitz AM, Turan TN. Symptomatic Carotid Artery Stenosis: Surgery, Stenting, or Medical Therapy? *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(8):62.
47. Liu H, Chu J, Zhang L, Liu C, Yan Z, Zhou S. Clinical comparison of outcomes of early versus delayed carotid artery stenting for symptomatic cerebral watershed infarction due to stenosis of the proximal internal carotid artery. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6241546.
48. Song KS, Kwon O-K, Hwang G, Bae HJ, Han MK, Kim BJ, et al. Early carotid artery stenting for symptomatic carotid artery stenosis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(11):1873-8.
49. Barbeta I, Carmo M, Mercandalli G, Lattuada P, Mazzacaro D, Settembrini AM, et al. Outcomes of urgent carotid endarterectomy for stable and unstable acute neurologic deficits. *J Vasc Surg*. 2014;54(2):440-6.
50. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Reles I, Ansel GM, Metzger DC, et al. et al. Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374(11):904-20.
51. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):663-71.
52. Naylor AR, Sillesen H, Schroeder T V. Clinical and imaging features associated with an increased risk of early and late stroke in patients with symptomatic carotid disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;49(5):513-23.
53. Naylor AR, Gaines PA, Rothwell PM. Who benefits most from intervention for asymptomatic carotid stenosis: patients or professionals? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(6):625-32.



Internacionalizar é Preciso, mas é o Bastante?

Internationalization is Necessary, But is it Enough?

Gláucia Maria Moraes de Oliveira,¹ Andrea De Lorenzo,² Fernanda Marciano Consolim Colombo,³ Eduardo Back Sternick,⁴ Andréa Araujo Brandão,⁵ Sergio Emanuel Kaiser,⁶ Alexandre Schaan de Quadros,⁷ Renato Abdala Karam Kalil,⁷ Christianne Brêtas Vieira Scaramello,⁹ Francisco Rafael Martins Laurindo,⁸ Ludhmila Abrahão Hajjar⁸

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da Universidade Federal do Rio De Janeiro (UFRJ),¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares do Instituto Nacional de Cardiologia (INC),² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Programa de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE),³ São Paulo, SP – Brasil

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais,⁴ Belo Horizonte, MG – Brasil

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ),⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ),⁶ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Programa de Pós-Graduação do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC),⁷ Porto Alegre, RS – Brasil

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da Universidade de São Paulo (USP),⁸ São Paulo, SP – Brasil

Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense (UFF),⁹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

O século 21 tem sido marcado pela globalização, definida, dentre outras formas, como a integração da informação, comunicação e economia em escala planetária, com influência direta no ensino superior em seus diversos níveis. Assim, a internacionalização da pós-graduação pode ser vista como uma resposta à globalização, manifestando-se como programas e políticas, realizadas por instituições acadêmicas e governos, para aumentar o intercâmbio de estudantes e docentes e estimular o fortalecimento de parcerias em pesquisa, dentre outras ações. Na verdade, estas ações têm sido praticadas há muito tempo pelas universidades e centros de pesquisa, mas foram ampliadas significativamente, em particular no novo século.

Diversos estudos¹⁻³ têm repetidamente mostrado que pesquisas colaborativas envolvendo autores de múltiplas instituições e/ou países têm impacto significativamente maior do que as pesquisas envolvendo apenas um grupo ou instituição. No Brasil, a internacionalização da pós-graduação tem sido altamente valorizada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), gerando intensos esforços por parte dos programas de pós-graduação (PPG) no sentido de atingir as metas definidas. Numa pesquisa realizada com PPG de notas 6 ou 7, Ramos¹ observou que para tais PPG, a internacionalização engloba desde a mobilidade internacional, redes internacionais de colaboração, produtos acadêmicos (publicações internacionais), coautorias internacionais, apresentação de trabalhos em conferências e reuniões científicas internacionais,

até o acesso a recursos sob forma de uso ou compartilhamento de infraestrutura de pesquisa e financiamento internacional. Nos PPG de nosso país as estratégias de internacionalização mais frequentes são a mobilidade internacional de docentes, pesquisadores e estudantes e a colaboração internacional em pesquisa, implementadas principalmente por meio de acordos de cooperação internacional. Todavia, a pesquisa detectou diferenças significativas entre as instituições na provisão de condições adequadas para a internacionalização, sendo a disponibilidade de recursos financeiros, a existência de marcos regulatórios, e o suporte organizacional, alguns dos requisitos considerados importantes para se atingir esse objetivo.¹

Assim, a necessidade de internacionalização, por conta das demandas da CAPES, tem levado a uma “corrida” institucional entre os PPG em busca de parceiros, com ou sem apoio governamental e muitas vezes de forma competitiva. As estratégias adotadas por cada instituição variam conforme seu “alcance” (baseado em contatos de professores e pesquisadores ou parcerias já anteriormente estabelecidas) e em função do nível de recursos e complexidade capazes de influenciar sua visibilidade internacional e competitividade. Esse “empreendedorismo acadêmico”² pode ser considerado positivo ou não, uma vez que muitas vezes as instituições de maior renome já partem de um patamar mais elevado na competição por fundos, em detrimento de outros centros acadêmicos. A existência de políticas nacionais de apoio à internacionalização, incluindo a divulgação dos periódicos nacionais, é extremamente importante, a exemplo de países que investiram neste apoio de modo bem-sucedido.³

O desafio em responder às demandas impostas pela CAPES requer um esforço conjunto dos PPG e sociedades médicas no sentido de viabilizar o acesso às oportunidades para todas as instituições acadêmicas e de permitir a disseminação pelos pares internacionais e nacionais da produção científica oriunda desses PPG. Nesse contexto, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) vem realizando os “Encontros de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares” e em 2018, já está na quarta versão com o tema “Internacionalização das Pós-Graduações Brasileiras”. Neste encontro, o convidado internacional – professor Fausto J. Pinto, Diretor da Faculdade de Medicina da

Palavras-chave

Periódicos Científicos/internacionalização; Cooperação Internacional; Sistemas de Crédito e Avaliação de Pesquisadores; Fator de Impacto das Revistas; Bases de Dados Bibliográficos; Base de Dados de Citações

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 aceito em 22/09/2018, revisado em 25/09/2018, aceito em 25/09/2018

DOI: 10.5935/abc.20180212

Universidade de Lisboa - discorreu sobre as parcerias entre as universidades europeias e brasileiras e comunicou a assinatura do recente acordo entre a instituição portuguesa e a Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, para reconhecimento bilateral dos diplomas e para a dupla diplomação. Salientou a importância de reforçar os contatos entre as universidades brasileiras e europeias, especialmente as portuguesas, a fim de possibilitar a disseminação e adaptação dos modelos já existentes, estabelecendo uma rede de Faculdades de Medicina de Língua Portuguesa como elemento facilitador de intercâmbio, além da criação de um Programa "Erasmus-like" para a comunidade dos Países de Língua Portuguesa (PLP).

Outro ponto importante na internacionalização é a visibilidade das pesquisas nacionais. Reveste-se de suma importância a divulgação das pesquisas realizadas pela comunidade científica brasileira no âmbito das doenças cardiovasculares (DCV), sendo reconhecidamente, a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo. A SBC possui duas revistas indexadas no SCIELO: os *Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC Cardiol)*, e o *International Journal of Cardiovascular Sciences (IJCS)*. O ABC Cardiol, indexado nas principais bases de dados, como ISI Web of Science, Cumulated Index Medicus – MEDLINE, PubMed Central, EMBASE, Scopus, SciELO e LILACS, obteve o índice 1,318 de fator de impacto (FI) pelo JCR, além da classificação Qualis B2 pela Capes em sua última avaliação.⁴

O ABC Cardiol representa o principal periódico para a publicação das pesquisas realizadas na área da Cardiologia e das Ciências Cardiovasculares na América Latina, com importante e crescente grau de internacionalização (mais de 20% dos artigos com origem internacional). Ressalte-se ainda que os PLP têm acesso à versão bilíngue do ABC Cardiol, divulgada para todos os países lusófonos através do Portal da Federação das Sociedades de Cardiologia de Língua Portuguesa (<http://www.fscpl.org>) que representa cerca de 245 milhões de pessoas. Destacam-se as grandes diferenças na importância relativa da carga de DCV nos PLP relacionadas principalmente às condições socioeconômicas.⁵ A melhor ciência divulgada no ABC Cardiol continua sendo oriunda dos PPG nacionais, que cada vez mais encontram a competição internacional para obter espaço no ABC Cardiol. Acrescenta-se ainda o baixo estímulo para publicação neste veículo, resultado direto da atual classificação da CAPES. Ainda muito importante é a valorização da publicação da ciência e conhecimento, que são bens públicos globais, em veículos da ciência aberta ("open science") como o ABC Cardiol e periódicos da rede SciELO.

Um dos quesitos valorizado pela CAPES é a inserção social dos PPG, com o intuito de promover a melhoria das condições de vida da população. No entanto, as pesquisas nacionais voltadas para essa população, com características

socioeconômicas peculiares, raramente obtêm interesse da comunidade internacional e sua divulgação precisaria ser impulsionada pelo sistema de avaliação da CAPES, para fortalecer uma rede nacional de intercâmbio, inclusive com os PLP. Vale ressaltar a contribuição científica inovadora resultante dos PPG e sua missão perante a sociedade civil. Nesse sentido, seria desejável que essa agência regulatória criasse um sistema de valorização – mediado pelo Qualis - do principal periódico para o combate a epidemia das DCV, de modo a permitir o compartilhamento com esses países de experiências exitosas no combate às DCV.

Uma revolução acadêmica sem precedentes vem ocorrendo na educação superior, levando à necessidade real de internacionalização dos PPG. A internacionalização oferece novas oportunidades para estudo e pesquisa, não limitadas às fronteiras nacionais, inclusive as de conhecimento. No entanto, "a internacionalização não é um objetivo em si, mas antes um meio de se atingir melhorias no ensino, pesquisa e inovação"⁶ e de promover o desenvolvimento de uma sociedade mais justa e equânime, através de melhorias das condições de vida da população: este, em última análise, é o principal objeto das pesquisas realizadas pelos PPG. O reconhecimento das pesquisas nacionais deve-se dar, também, de forma ética e meritocrática, por meio da valorização dos meios encarregados de sua divulgação. O crescimento dos periódicos brasileiros deverá ser fruto do investimento intelectual dos pesquisadores na geração de ciência de qualidade e internacionalização, através de parcerias internacionais, e do estímulo e valorização por meio de melhor classificação do sistema de avaliação da CAPES.

Contribuição dos autores

concepção e desenho da pesquisa: Oliveira GMM; obtenção de dados e análise e interpretação dos dados: Oliveira GMM, Lorenzo AD; redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira GMM, Lorenzo AD, Colombo FMC, Sternick EB, Brandão AA, Kaiser SE, Quadros AS, Kalil RAK, Scaramello CBV, Hajjar LA.

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. Ramos MY. Internacionalização da pós-graduação no Brasil: lógica e mecanismos. *Educ Pesqui.* 2018;44:e161579. [Cited in 2018 21 ago] disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-9702201706161579>
2. Wadhwani, RD, Galvez-Behar G., Mercelis J, Guagnini, A. Academic entrepreneurship and institutional change in historical perspective. *Management & Organizational History.* 2017; 12(3), 175–198. doi:10.1080/17449359.2017.1359903.
3. Altbach P, Reisberg L, Rumbley L, UNESCO. Trends in Global Higher Education: Tracking an Academic Revolution: a report prepared for the UNESCO 2009. World Conference on Higher Education. 2009. Paris (France)
4. Rochitte CE. Novo fator de impacto dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC Cardiol) - 1,318 - Uma conquista da SBC para nossa comunidade científica. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(1):1-3.
5. Nascimento BR, Brant LCC, Oliveira GMM, Malachias MVB, Reis GMA, Teixeira RA, et al. Cardiovascular disease epidemiology in Portuguese-Speaking countries: data from the Global Burden of Disease, 1990 to 2016. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(6):500-11.
6. Yeravdekar VR, Tiwari G. Internationalization of Higher Education and its Impact on Enhancing Corporate Competitiveness and Comparative Skill Formation. *Procedia - Social and Behavioral Sciences.* 2014; 157, 203-9



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

Caso 5 / 2018 - Insuficiência Respiratória Aguda e Choque Cardiogênico em Mulher no Primeiro Trimestre de Gravidez e Portadora de Prótese Mitral Mecânica

Case 5 / 2018 - Acute Respiratory Failure and Cardiogenic Shock in a Patient in the First Trimester of Pregnancy with Mechanical Mitral Valve Prosthesis Implant

Walkiria Samuel Ávila, Vinícius Araújo de Freitas Chagas Caldas, Daniel Valente Batista, Paulo Sampaio Gutierrez
Instituto do Coração (InCor) HC-FMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Trata-se de paciente do sexo feminino, 36 anos, natural do estado de Alagoas, e procedente da região de Guarulhos, grande São Paulo, casada, analfabeta, admitida no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia após diagnóstico clínico de infecção de vias aéreas superiores no curso da 9ª semana da 1ª gestação.

Fazia acompanhamento no ambulatório especializado em cardiopatias congênitas por cardiopatia congênita complexa que incluía comunicação interatrial associada à persistência do canal arterial e comunicação interventricular, além de defeito do septo atrioventricular esquerdo. Operada aos oito anos de idade com realização de atrioseptoplastia, ventriculoseptoplastia e troca valvar mitral por prótese mecânica. Apresentava fibrilação atrial paroxística, com evento tromboembólico prévio, acidente vascular cerebral isquêmico em hemisfério esquerdo, sem sequelas neurológicas, mantendo-se assintomática do ponto de vista cardiovascular, em classe funcional I (classificação NYHA) na última consulta em abril de 2018. Fazia uso apenas de varfarina, em acompanhamento regular do controle de tempo de protrombina/INR, mantido em últimos controles entre 2-3.

Durante internação no serviço de obstetrícia, a varfarina foi substituída por enoxaparina 1mg/kg, via subcutânea, de 12/12 horas, e na evolução apresentou fibrilação atrial de alta resposta ventricular acompanhada de dispneia ao repouso e ortopneia, sendo então encaminhada ao serviço de emergência do hospital de cardiologia.

O exame físico de entrada (30 de maio de 2018) mostrava paciente em regular estado geral, corada, hidratada, anictérica, vigil, orientada, sem alterações ao exame neurológico.

Palavras-chave

Insuficiência Respiratória; Cardiopatias Congênitas; Próteses Valvulares Cardíacas; Gravidez; Choque Cardiogênico.

Editor da Seção: Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

Editores Associados: Desidério 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 06/09/2018, revisado em 19/09/2018, aceito em 20/09/2018

DOI: 10.5935/abc.20180205

Exame cardiovascular em ritmo cardíaco regular, com frequência cardíaca em 115 batimentos por minuto, sopro holossistólico, com perfil de prótese, em borda esternal esquerda alta 2+/6+, boa perfusão periférica. Aparelho respiratório com estertores crepitantes em base pulmonar esquerda, dispneia leve ao repouso. Abdome gravídico, sem sinais de congestão hepática. Extremidades sem edema, panturrilhas livres.

Os resultados dos exames laboratoriais de entrada (30 de maio de 2018): hemoglobina 12,4 g/dL; leucócitos 13050/mm³ (bastões 1%; segmentados 79%; eosinófilos 1%); plaquetas 120mil/mm³; Proteína C reativa: 74,6mg/dL; Urina I: Leucócitos 16mil/mL, nitrito negativo, bactérias 1+/4+, Urocultura do hospital de origem com E.coli multissensível.

O eletrocardiograma de entrada (30 de maio de 2018) (Figura 1) mostrava ritmo sinusal, frequência cardíaca de 115 bpm, sinais indiretos de sobrecarga atrial direita.

A radiografia de tórax de admissão (30 de maio 2018) (Figura 2) revelou sinais indiretos de congestão pulmonar (infiltrado “algodonoso” predomínio bibasal), broncograma aéreo peri-hilar à direita e imagem compatível com prótese mecânica em posição mitral.

O diagnóstico inicial da internação foi de broncopneumonia, congestão pulmonar, fibrilação atrial de alta resposta ventricular, gestação única tópica de nove semanas, sendo prescritos: Ceftriaxona, Claritromicina, Oseltamivir, Furosemida e Sotalol. Os exames solicitados incluíram hemocultura, pesquisa de vírus H1N1, ecocardiograma transtorácico e fator Anti-Xa.

A evolução mostrava sinais e sintomas de quadro infeccioso pulmonar (tosse, dispneia, leucocitose com desvio à esquerda, PCR elevado, com H1N1 negativo), sendo optado por suspender Oseltamivir e escalonar antibioticoterapia empírica para Meropenem.

Comparando com o último ecocardiograma transtorácico ambulatorial da paciente, o ecocardiograma transtorácico de 04 de junho de 2018 revelou aumento acentuado de gradiente transvalvar mitral (gradiente diastólico máximo de 39mmHg e médio de 25mmHg), além do aumento de pressões em câmaras direitas, com pressão sistólica de ventrículo direito de 75mmHg, sem evidência de trombos ou vegetação (Tabela 1).

Aos antibióticos associaram-se furosemida e metoprolol para controle de frequência cardíaca, além de manutenção da anticoagulação com enoxaparina com níveis adequados de fator Anti-Xa (entre 0,8 e 1U/mL) com melhora do quadro

Correlação Anatomoclínica

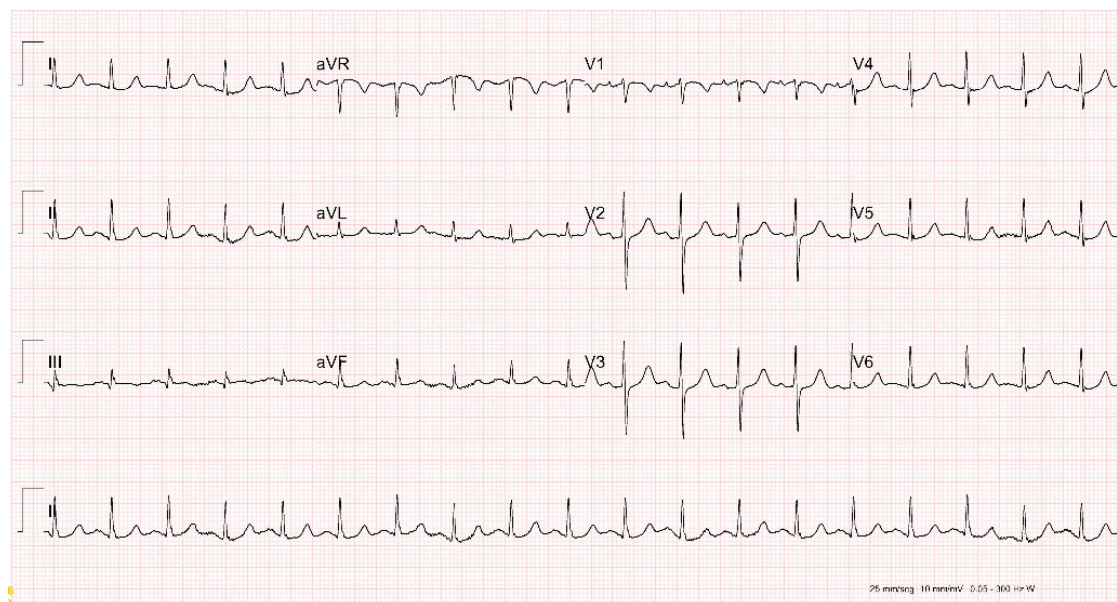


Figura 1 – ECG admissão: ritmo sinusal com sinais indiretos de sobrecarga atrial esquerda e sobrecarga atrial direita (Peñaloza-Tranquesi).

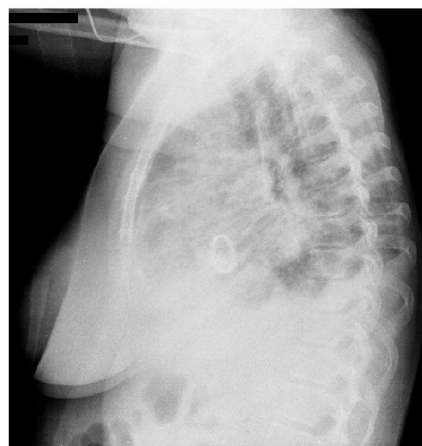


Figura 2 – Radiografia de tórax admissão: sinais de congestão e infecção pulmonar (broncograma aéreo).

clínico. Para avaliação mais adequada da prótese valvar foi solicitado ecocardiograma transesofágico (14 de junho de 2018). Neste exame, foi observada a redução de mobilidade dos elementos de sua prótese mitral, com gradiente médio transvalvar elevado (30 mmHg e imagem hipocogênica ocupando a região central da face atrial da prótese, compatível com trombo). Suas medidas, mesmo subestimadas, dado que ficava difícil determinar toda a sua extensão à metodologia bidimensional, alcançou valores de 0,9 x 1,3 cm, resultando em área 1,17 cm² (importante quando > 0,8 cm²), sendo então decidido por indicação cirúrgica, visto a disponibilidade desta no serviço em questão. (Tabela 1)

Dado o diagnóstico ecocardiográfico de trombose de prótese mecânica mitral, foi indicado o tratamento cirúrgico da valva mitral, a despeito da idade gestacional pelo alto risco de morte materna. Foi então iniciada a heparina não fracionada intravenosa em bomba de infusão no aguardo do procedimento cirúrgico.

Neste período o paciente evoluiu com novo quadro de dispnéia acentuada, com congestão acentuada (Figura 3), taquicardia e febre sendo necessárias medidas de suporte ventilatório invasivo com intubação orotraqueal, hipotensão com necessidade de início de vasopressor (noradrenalina). Apresentou parada cardiorrespiratória por 6 minutos, com retorno a circulação espontânea em franco

Correlação Anatomoclínica

Tabela1 – Evolução ecocardiográfica

Medidas ecocardiográficas	Data		
	Pré-internação	04 junho 2018	14 junho 2018
Aorta (mm)	24	28	28
Átrio esquerdo (mm)	45	55	57
Ventrículo direito (mm)	24	26	41
Septo (mm)	10	9	9
Parede posterior (mm)	9	10	9
Ventrículo esquerdo Diast./Sist. (mm)	53/33	40/28	40/25
FEVE (%)	Normal	Normal	Normal
Gradiente trans-mitral max (mm Hg)	16	39	45
Gradiente trans-mitral médio (mm Hg)	6	25	30
Prótese mitral (mobilidade)	Boa	Baixa	Baixa
Trombo	Não	não	Sim
Pressão Sist VD (mm Hg)	46	75	73

Diast.: diastólico; Sist.: sistólico; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito.

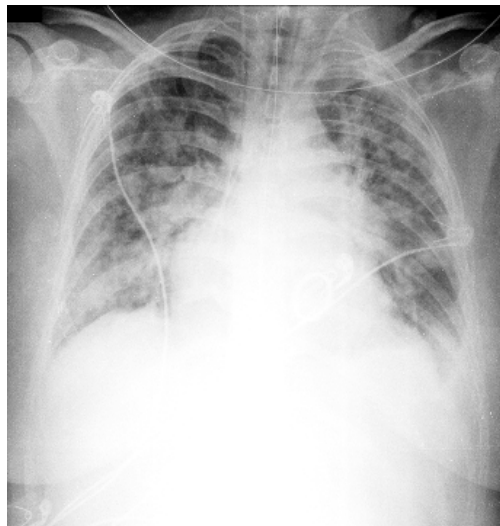


Figura 3 – Radiografia de tórax revelando congestão pulmonar importante.

choque e necessidade de doses altas de noradrenalina, adrenalina e vasopressina. Continuou em choque e, apesar das medidas, apresentou quadro de bradicardia e assistolia e faleceu (7h22; 18 jun 2018). (Dra. Walkíria Samuel Ávila)

Aspectos clínicos

O caso relatado considera gestante primigesta de 36 anos de idade, portadora de cardiopatia congênita complexa corrigida, com prótese mecânica mitral com tempo de implante de 28 anos, fibrilação atrial paroxística e antecedentes de tromboembolismo, a triade que caracteriza alto risco tromboembólico.¹

Apesar disso, a paciente mantinha a meta de anticoagulação (INR = 3) adequada até o diagnóstico da gestação quando foi trocado o esquema de anticoagulação da varfarina por enoxaparina pelo risco de síndrome varfarínica fetal que ocorre entre a 6^a e 12^a semana de gestação (caracterizada por hipoplasia nasal, displasia das epífises ósseas, deformidades de membros, problemas neurológicos e respiratórios).¹ Porém, existem evidências menores da distribuição e biodisponibilidade errática da enoxaparina durante a gestação,² ainda sendo um desafio atual definir a melhor estratégia de anticoagulação nessa população de alto risco tromboembólico.

Correlação Anatomoclínica

Como opção terapêutica ao tratamento de trombose de prótese, a trombólise com estreptoquinase ou alteplase, guiado por ecocardiograma transesofágico seriado, mostrou-se segura e eficaz.³ Porém, frente à situação clínica da paciente tais como: classe funcional NYHA IV, necessidade de cuidados intensivos, prótese mecânica mitral com o tamanho do trombo superior a 0,8cm², optou-se pelo tratamento cirúrgico.⁴⁻⁶

Apesar do tratamento de suporte instituído, em aguardo de terapia definitiva com cirurgia já indicada, a paciente deteriorou clinicamente e veio a óbito, alertando-nos para a potencial gravidade do quadro de trombose de prótese, que exige a conduta de urgência (cirúrgica ou trombólise), independente de agravantes ao quadro, como a própria gestação ou infecções associadas. (Dr. Vinícius Araújo de Freitas Chagas Caldas e Dr. Daniel Valente Batista)

Hipóteses diagnósticas: choque cardiogênico, edema agudo de pulmões, trombose de prótese mecânica mitral, síndrome da resposta inflamatória sistêmica com possível foco infeccioso pulmonar. (Dr. Vinícius Araújo de Freitas Chagas Caldas e Dr. Daniel Valente Batista)

Necropsia

No útero gravídico havia feto aparentemente bem formado. A mãe tinha grau leve de enfisema pulmonar e alterações significativas do sistema cardiovascular, notando-se canal arterial persistente (Figura 4), pérvio com diâmetro de 2 mm; pequena comunicação interventricular muscular (Figura 5); pontos cirúrgicos em septo atrial, possivelmente correspondendo a fechamento de comunicação; embolia (ou trombose) de veia subclávia esquerda; e prótese valvar mecânica em posição mitral, ocluída pela presença em suas duas faces de massa com aspecto de trombo (Figura 6). O estudo microscópico confirmou a natureza desta massa,

com ausência de microrganismos (Figura 7). Havia pequenos infartos, no rim direito, possivelmente por embolia a partir do trombo da prótese, e na região subendocárdica do ventrículo esquerdo. Os pulmões mostravam-se em sua quase totalidade bastante alterados, com padrão histopatológico de pneumonia em organização (Figura 8). Além disso, denotando congestão, havia macrófagos contendo hemossiderina, mas não em grande quantidade; e dilatação de vasos linfáticos. (Paulo Sampaio Gutierrez)

Diagnósticos anatomopatológicos: Cardiopatia congênita com comunicação interatrial, comunicação interventricular, persistência do canal arterial e trombose prótese mecânica mitral.

“Causa mortis”: Obstrução valvar mitral/ pneumonia em organização (Dr. Paulo Sampaio Gutierrez)

Comentário

Ainda que o problema dominante que desencadeou a morte da paciente tenha sido a trombose da prótese valvar mitral – realçando a dificuldade de manejo do sistema de coagulação durante a gestação – vale comentar também que os pulmões estavam muito alterados, com padrão de pneumonia em organização. É importante frisar que o diagnóstico de “pneumonia em organização” diz respeito a quadro que pode ser subsequente não só a pneumonia bacteriana clássica, mas também a várias outras situações, como infecções virais, exposição a inalantes tóxicos e outros.⁷ No entanto, congestão acentuada, ainda que súbita, não está listada entre as possíveis causas desse processo. Assim, no presente caso, a pneumonia em organização deve ser decorrente do quadro respiratório, possivelmente infeccioso, seja ele viral ou bacteriano, com que a paciente deu entrada na instituição.

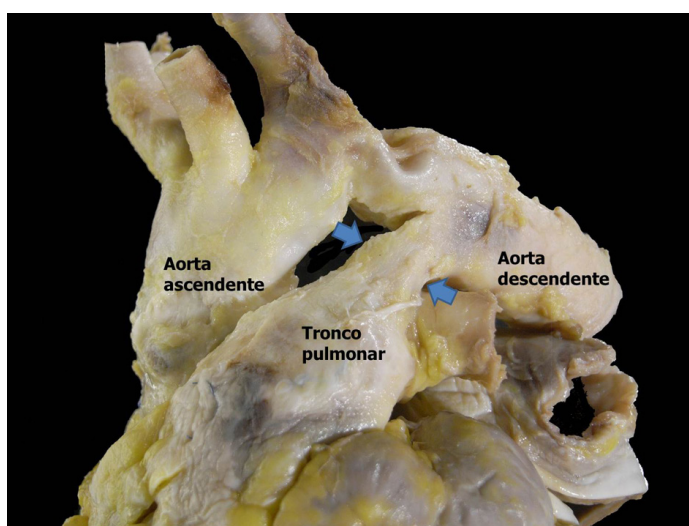


Figura 4 – Grandes vasos da base mostrando canal arterial persistente (entre as setas).

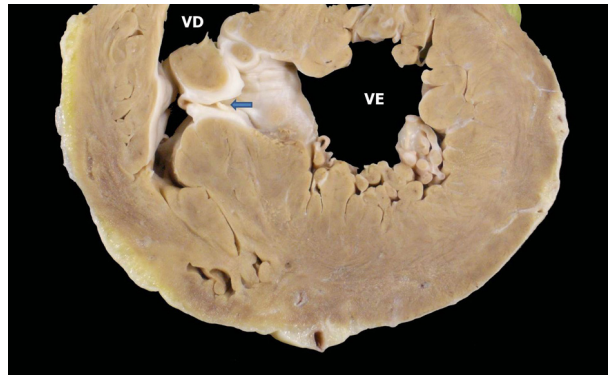


Figura 5 – Corte transversal do coração na região dos ventrículos, mostrando comunicação interventricular (seta). VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

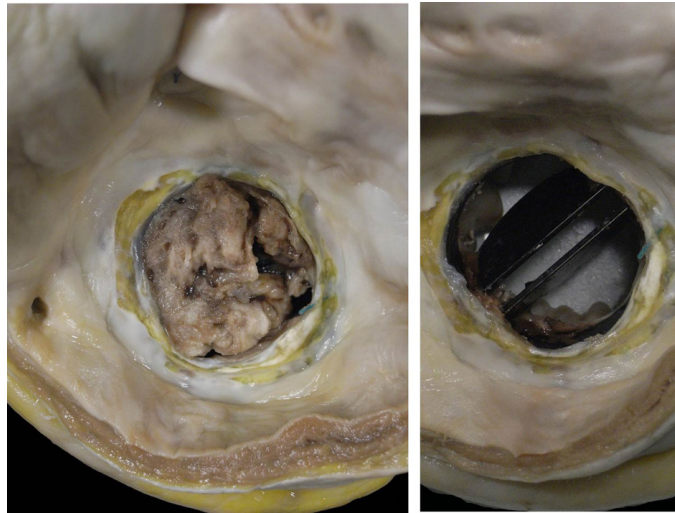


Figura 6 – Foto à esquerda: Prótese valvar mecânica em posição mitral vista pelo átrio esquerdo, com oclusão quase total por trombo. Pequenas partes da prótese podem ser vistas como áreas negras sob o trombo. Foto à direita: Após a retirada do trombo, a prótese tem abertura adequada.

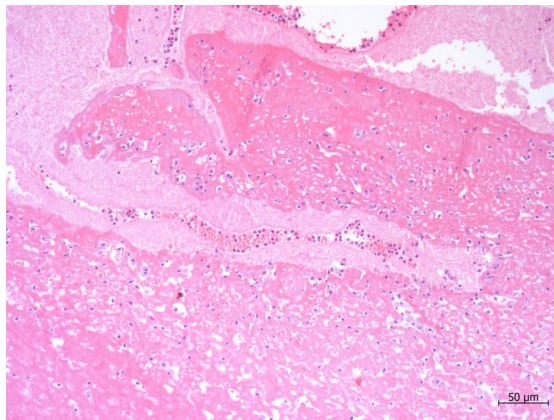


Figura 7 – Corte histológico da massa aderida à prótese valvar, constituída por trombo com fibrina e número moderado de células inflamatórias, sem microrganismos. Coloração pela hematoxilina & eosina; aumento da objetiva: 10x.

Correlação Anatomoclínica

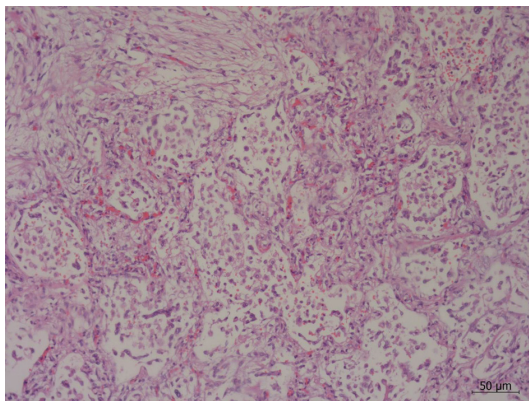


Figura 8 – Corte histológico de pulmão, mostrando alvéolos preenchidos por células mononucleares e presença de colágeno. Coloração pela hematoxilina & eosina; aumento da objetiva: 10x.

Referências

1. Tedoldi CL, Freire CMV, Bub TF; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para gravidez na mulher portadora de cardiopatia. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6 supl.1):e110-e178.
2. Friedrich E, Hameed AB. Fluctuations in anti-factor Xa levels with therapeutic enoxaparin anticoagulation in pregnancy. *J Perinatol*. 2010;30(4):253–7.
3. Ozkan M, Gunduz S, Beteker M, Astarcioglu MA, Çevik C, Kaynak E, et al. Comparison of different TEE-Guided Thrombolytic Regimens for Prosthetic Valve Thrombosis: The TROIA Trial. *Prosthesis Valve Thrombosis. JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):217-9.
4. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159-95.
5. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamn C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
6. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização das diretrizes brasileiras de valvopatias: abordagem das lesões anatomicamente importantes. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 109(6Supl.2):1-34.
7. Baque-Juston M, Pellegrin A, Leroy S, Marquette CH, Padovani B, et al. Organizing pneumonia: what is it? A conceptual approach and pictorial review. *Diagn Interv Imaging*. 2014; 95(9):771-7.



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

Quantificação da Reserva de Fluxo Coronariano Obtida em Gama Câmara CZT na Avaliação de Doença Coronariana Multiarterial

Quantification of Coronary Flow Reserve with CZT Gamma Camera in the Evaluation of Multivessel Coronary Disease

Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza,¹ Bernardo Kremer Diniz Gonçalves,¹ Angelo Tedeschi,¹ Ronaldo de Souza Leão Lima^{1,2}

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Clínica de Diagnóstico por Imagem,² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Introdução

A avaliação de pacientes com doença coronariana multiarterial por meio da cintilografia miocárdica de perfusão (CMP) permanece um desafio, dada a possibilidade de subestimação da extensão e gravidade da doença. Esse fenômeno ocorre em parte devido à isquemia balanceada e inabilidade dos equipamentos tradicionais de identificar pequenas mudanças no fluxo coronariano na fase de estresse.^{1,2} Novas gama câmara com detectores de telureto de cádmio e zinco (CZT), já comercialmente disponíveis, apresentam maior resolução temporal e espacial,³⁻⁵ teoricamente possibilitando a aquisição dinâmica de imagens e a quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico (FSM) e da reserva de fluxo coronariano (RFC) de forma absoluta.^{6,7} Essa ferramenta, já bem estabelecida com a tomografia por emissão de pósitrons (PET),⁸⁻¹⁰ pode ser promissora para acessar de forma não invasiva a doença coronariana obstrutiva de três vasos, utilizando a cintilografia e seus radiotraçadores convencionais. O objetivo desse relato é descrever o cálculo da reserva de fluxo coronariano no contexto diagnóstico de um paciente com doença multiarterial, cuja imagem de perfusão miocárdica mostrava defeito não compatível com a coronariografia.

Caso clínico

Paciente de 58 anos foi atendido pela primeira vez em ambulatório universitário de Cardiologia com queixa de dispneia aos médios esforços e melhora com repouso. A história clínica incluía hipertensão arterial, dislipidemia e história familiar positiva. O paciente não se encontrava em acompanhamento clínico regular ou com medicação otimizada. Ecocardiograma transtorácico realizado há nove meses não mostrava alterações e o paciente foi encaminhado para realização de cintilografia miocárdica de perfusão em serviço especializado. Seguiu-se protocolo de um dia, com fase de repouso seguida de fase de estresse farmacológico com dipiridamol e ^{99m}Tc-sestamibi como radiotraçador, nas

doses de 10 e 30mCi em repouso e estresse, respectivamente. As imagens foram adquiridas em uma gama câmara CZT (Discovery 530, GE Healthcare), tendo sido realizada a quantificação do FSM e da RFC em um contexto de pesquisa clínica, acoplada ao protocolo de aquisição das imagens perfusionais. O protocolo foi iniciado pela injeção endovenosa de 1 mCi de ^{99m}Tc-sestamibi para posicionamento do coração no campo de visão da gama câmara. A fase de repouso se deu com a aquisição das imagens dinâmicas por onze minutos, seguida imediatamente das imagens de perfusão durante cinco minutos. Com o paciente ainda posicionado na gama-câmera, realizou-se a fase de estresse farmacológico com dipiridamol (0,56 mg/kg) para aquisição de imagens dinâmicas durante onze minutos e perfusionais durante três minutos. As imagens mostraram pequena área de isquemia inferolateral, sem alterações contráteis. Foram identificados valores reduzidos de RFC em todos os territórios coronarianos, bem como do fluxo absoluto (ml/min/g) nas fases de repouso e estresse (Figura 1). Após a cintilografia, os sintomas persistiram, apesar da otimização terapêutica, e o paciente foi encaminhado para realização de coronariografia, que revelou doença coronariana obstrutiva de três vasos, com lesão segmentar de 90% do terço proximal da artéria descendente anterior, lesão proximal de 75% no segundo ramo diagonal, circunflexa com lesão de 75% ostial em primeiro e terceiro ramos marginais, além de lesão segmentar de 75% no ramo ventricular posterior. Na coronária direita, foi constatada lesão longa de 50% no terço médio, além de lesão de 75% na bifurcação dos ramos descendente e ventricular posteriores (DP/VP), comprometendo em 90% o ramo VP.

Discussão

Esse é o primeiro relato de quantificação da RFC utilizando uma gama câmara CZT em nosso país. O protocolo para aquisição das imagens se mostrou seguro e adequado para a geração de imagens de boa qualidade. O caso apresentado representa claramente uma situação em que a CMP não é capaz de identificar a extensão da isquemia em razão de doença multiarterial. Tal fenômeno encontra-se em conformidade com a literatura, que já descreveu baixa prevalência de defeitos perfusionais em populações de pacientes com doença obstrutiva de três vasos.¹ Uma das razões para a ocorrência deste fenômeno é a isquemia balanceada. Tendo em vista que a CMP avalia apenas o fluxo relativo, ou seja, baseia-se na comparação de uma parede miocárdica com outra cuja captação de radiotraçador é maior, em situações como a descrita ocorre uma redução global do fluxo, o que gera pouca ou nenhuma heterogeneidade e, portanto, uma imagem possivelmente normal.

Palavras-chave

Reserva Fracionada de Fluxo Miocárdico; Doença Arterial Coronariana; Reserva de fluxo coronariano/métodos; Diagnóstico por Imagem; Imagem de Perfusão do Miocárdio.

Correspondência: Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza •

Av. Jornalista Alberto Francisco Torres, 67 apto 601, CEP 24230-000, Icaraí, Niterói, RJ - Brasil

E-mail: ana_carolina_amaral@hotmail.com

Artigo recebido em 24/01/2018, revisado em 10/05/2018, aceito em 10/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180196

Relato de Caso

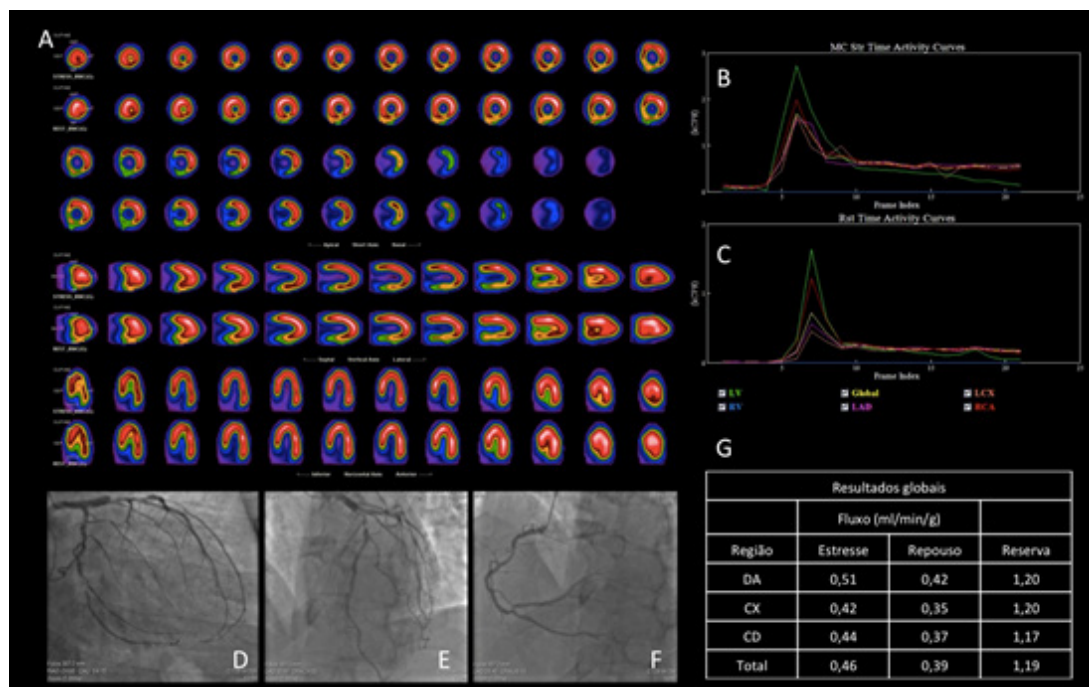


Figura 1 – Avaliação de paciente com DAC suspeita. A) CMP com pequena área de isquemia inferolateral. B e C) Curvas de tempo-atividade nas fases de estresse e repouso, respectivamente, derivadas da aquisição dinâmica em gama câmara CZT. D, E e F) Imagens angiográficas mostrando lesão de 90% na artéria descendente anterior, 75% na artéria circunflexa e 50% no terço médio da artéria coronária direita, com 90% de obstrução no ramo ventricular posterior. G) Resultados globais da quantificação do FSM (em ml/min/g) e RFC nos territórios coronarianos (artéria descendente anterior, artéria circunflexa e coronária direita, respectivamente), seguidos dos valores totais (última linha). São observados valores reduzidos de FSM e RFC em todos os territórios, o que é compatível com lesões obstrutivas descritas na coronariografia. DAC: doença arterial coronariana; CMP: cintilografia miocárdica de perfusão; FSM: fluxo sanguíneo miocárdico; RFC: reserva de fluxo coronariano.

Nesse contexto, a determinação do fluxo miocárdico e a quantificação da RFC mostra-se útil para identificar pacientes de alto risco, por apresentarem resultados absolutos e não relativos, como na CMP convencional. A RFC pode ser definida como a magnitude do aumento do fluxo sanguíneo miocárdico secundário a um estresse de qualquer natureza em comparação ao fluxo em repouso. Dessa forma, é possível descrever não apenas os efeitos de obstruções epicárdicas focais, mas também da aterosclerose difusa e disfunção microvascular, ambas bastante comuns em mulheres e portadores de síndrome metabólica. Estudos prévios utilizando PET demonstraram que a medida da RFC pode classificar pacientes em baixo e alto risco para eventos cardiovasculares,⁹ podendo, portanto, ser utilizada como uma nova ferramenta para estratificação de risco.

Novas gama câmaras com detectores sólidos e estacionários de telureto de cádmio e zinco são vantajosas quando comparadas às tradicionais, com detectores de iodeto de sódio, pois possibilitam imagens tomográficas dinâmicas e, teoricamente, a quantificação da RFC. Wells et al.⁶ demonstraram, em um trabalho pioneiro, a quantificação precisa da RFC em um modelo porco de repouso e oclusão transitória no estresse com gama câmara CZT, abrindo caminho para novas possibilidades de estudos-piloto em humanos. Bouallégue et al.,⁷ avaliaram a RFC de 23 pacientes em comparação a seus dados angiográficos, incluindo reserva de fluxo fracionado (FFR), e demonstraram boa correlação entre a RFC e o número de vasos obstruídos, bem como valores reduzidos da RFC nos territórios de vasos obstruídos.

O cálculo da RFC e os novos métodos de aquisição dinâmica do fluxo sanguíneo miocárdico constituem um campo de pesquisa atual, como visto no presente relato, que poderá gerar conhecimentos acerca de novas aplicações da cintilografia e melhorias do diagnóstico e manejo de pacientes coronariopatas, incluindo aqueles com doença multivascular.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lima RSL; Obtenção de dados: Souza ACAH, Gonçalves BKD, Tedeschi A, Lima RSL; Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Souza ACAH; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Tedeschi A, Lima RSL, Gonçalves, BKD.

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 tese de Doutorado de Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Referências

1. Lima RSL, Watson DD, Goode AR, Siadaty MS, Ragosta M, Beller GA, et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(1):64–70.
2. Beller GA. Underestimation of coronary artery disease with SPECT perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2008;15(2):151–3.
3. Esteves FP, Raggi P, Folks RD, Keidar Z, Wells Askew J, Rispler S, et al. Novel solid-state-detector dedicated cardiac camera for fast myocardial perfusion imaging: Multicenter comparison with standard dual detector cameras. *J Nucl Cardiol*. 2009;16(6):927–34.
4. Bocher M, Blevins IM, Tsukerman L, Shrem Y, Kovalski G, Volokh L. A fast cardiac gamma camera with dynamic SPECT capabilities: design, system validation and future potential. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(10):1887–902.
5. Garcia EV, Faber TL, Esteves FP. Cardiac dedicated ultrafast SPECT cameras: new designs and clinical implications. *J Nucl Med*. 2011;52(2):210–7.
6. Wells RC, Timmins R, Klein R, Lockwood J, Marvin B, deKemp RA, et al. Dynamic SPECT measurement of absolute myocardial blood flow in a porcine model. *J Nucl Med*. 2014;55(10):1685–91.
7. Ben Bouallegue F, Roubille F, Lattuca B, Cung TT, Macia J-C, Gervasoni R, et al. SPECT myocardial perfusion reserve in patients with multivessel coronary disease: correlation with angiographic findings and invasive fractional flow reserve measurements. *J Nucl Med*. 2015;56(11):1712–7.
8. 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.
9. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Di Carli G, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation*. 2011;124(20):2215–24.
10. Ziadi MC, DeKemp RA, Williams K, Guo A, Renaud JM, Chow BJW, et al. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease? *J Nucl Cardiol*. 2012;19(4):670–80.



Arterite de Takayasu: Diagnóstico e Evolução para Complicação Grave

Takayasu Arteritis: From Diagnosis to a Life-Threatening Complication

Filipa Cordeiro, Sofia Silva Carvalho, Fernando Salvador, Alberto Ferreira, J. Ilidio Moreira

Centro Hospitalar de Trás-Os-Montes e Alto Douro, Hospital de Vila Real, Portugal

Mulher de cor branca, 52 anos, foi internada com dor epigástrica intensa irradiando para as costas. O exame físico e o eletrocardiograma eram normais. Os exames laboratoriais mostraram leucocitose (11100 células/ μ l) e aumento dos níveis de proteína C-reativa (15,6 mg/dl). Devido à suspeita de síndrome aórtica aguda (SAA), ela foi submetida a tomografia computadorizada, que mostrou espessamento mural circunferencial da aorta com baixa atenuação (43 Unidades Hounsfield (HU)), havendo aumento da atenuação desse espessamento (73 HU) após administração de contraste (Figuras 1 A-C), sugestivo de aortite.¹ O ecocardiograma transesofágico também revelou aorta torácica espessada (Figura D). A ressonância magnética cardiovascular confirmou diagnóstico de aortite e excluiu o hematoma intramural (espessamento mural hipointenso em imagens ponderadas em T1 e hiperintenso em imagens ponderadas em T2)^{1,2} (Figuras E-F). Sorologias infecciosas foram negativas.

A paciente foi diagnosticada com Arterite de Takayasu (AT) na fase inflamatória inicial e iniciou o tratamento com altas doses de esteroides. Houve redução dos marcadores inflamatórios séricos e da inflamação da parede aórtica. A tomografia por emissão de pósitrons após quinze dias de

terapia mostrou uma captação discreta do traçador na aorta torácica (Figura G). Após seis semanas de tratamento, a paciente iniciou uma intensa dor dorsal. A angiotomografia mostrou dissecação aórtica tipo A (Figura H). Foi submetida a cirurgia cardíaca de emergência, que incluiu ressecção de aorta ascendente, substituição por enxerto artificial e obliteração da falsa luz distal. O período pós-operatório foi sem problemas.

A AT é uma vasculite rara, de grandes vasos, caracterizada por uma fase inflamatória seguida por uma fase sem pulso.^{3,4} O uso da imagem multimodal é útil para o diagnóstico, que pode ser um desafio devido às semelhanças com a SAA, e para seguimento.^{1,2} A dissecação aórtica é uma complicação excepcionalmente rara.⁵

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Cordeiro F; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Cordeiro F, Carvalho SS, Salvador F, Ferreira A, Moreira JL.

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.

Palavras-chave

Arterite Takayasu/cirurgia; Aortite/fisiopatologia; Vasculite/fisiopatologia; Arterite de Takayasu/diagnóstico por imagem; Vasculite.

Correspondência: Filipa Cordeiro •

Rua da Pena, nº420. 4750-693, Barcelos, Braga – Portugal

E-mail: filipabritocordeiro@gmail.com

Artigo recebido em 21/12/2017, revisado em 15/06/2018, aceito em 23/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20180195

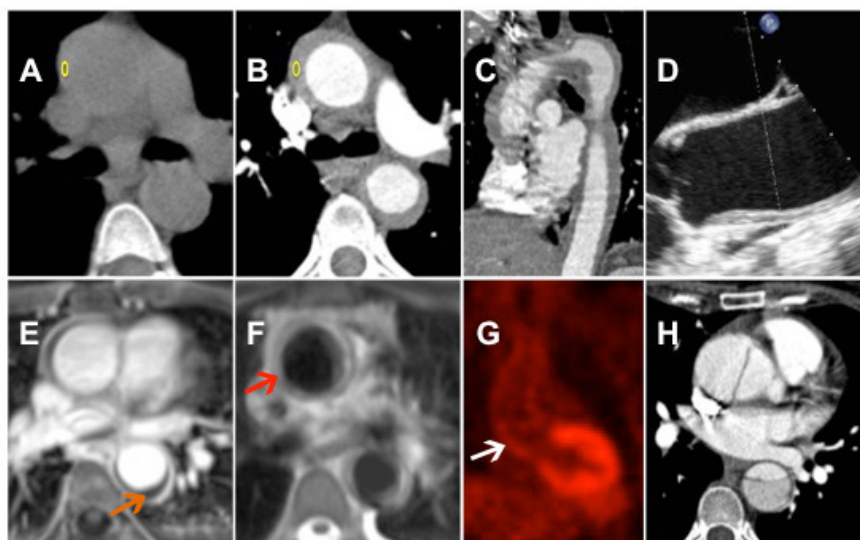


Figura 1 – A) Tomografia computadorizada sem contraste mostrando baixa atenuação do espessamento mural concêntrico da aorta torácica e abdominal (43 HU). B e C) Angiotomografia computadorizada revelando aumento da atenuação do espessamento mural da aorta torácica e abdominal (73 HU). D) Ecocardiograma transesofágico apresentando espessamento da aorta torácica após os seios de Valsalva. E e F) Ressonância magnética cardiovascular demonstrando que o espessamento mural foi hipointenso nas imagens ponderadas em T1 (E, seta laranja) e hiperintenso nas imagens ponderadas em T2 (F, seta vermelha), compatível com aortite. G) Tomografia por Emissão de pósitrons após quinze dias de terapia com esteroides, mostrando discreta captação do traçador na aorta torácica (seta branca). H) Angiotomografia computadorizada revelando dissecção aórtica tipo A seis semanas após o diagnóstico inicial de arterite de Takayasu.

Referências

1. Hartlage GR, Palios J, Barron BJ, Stillman AE, Bossone E, Clements SD, et al. Multimodality imaging of aortitis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6): 605-19.
2. Restrepo CS, Ocazonez D, Suri R, Vargas D. Aortitis: imaging spectrum of the infectious and inflammatory conditions of the aorta. *Radiographics*. 2011; 31:435-51.
3. de Souza AW, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *J Autoimmun*. 2014; 48-49: 79-83.
4. Gornik HL, Creager MA. Aortitis. *Circulation*. 2008; 117(23): 3039-51.
5. Tyagi S, Bansal A, Gupta MD, Girish MP. Endovascular management of acute aortic dissection in Takayasu Arteritis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(12):e99-e101.



Índice de Massa Corporal Pode Influenciar a Variabilidade da Frequência Cardíaca

Body Mass Index May Influence Heart Rate Variability

Thalys Sampaio Rodrigues¹ e Levindo José Garcia Quarto²

University of Melbourne Department of Medicine Austin Health,¹ Heidelberg, Victoria - Austrália

Hospital Regional Norte,² Sobral, CE - Brasil

Lemos com interesse o artigo de Bassi et al.,¹ intitulado “Efeitos da Coexistência de Diabetes Tipo 2 e Hipertensão sobre a Variabilidade da Frequência Cardíaca e Capacidade Cardiorrespiratória”, publicado na edição de julho de 2018. Os autores investigaram a influência da hipertensão arterial sistêmica na modulação autonômica cardíaca em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e avaliaram a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) na capacidade de exercício nesses pacientes. Eles concluíram que a hipertensão afeta negativamente a função autonômica cardíaca, com maior comprometimento da VFC, quando comparada aos pacientes normotensos com DM2.

Palavras-chave

Hipertensão/prevalência; Diabetes Mellitus Tipo 2; Fatores de Risco; Doenças Cardiovasculares; Sistema Nervoso Autônomo; Frequência Cardíaca.

Correspondência: Thalys Sampaio Rodrigues •

145 Studley road. 3084, Heidelberg, Victoria – Austrália

E-mail: thalys.sampaio@unimelb.edu.au

Artigo recebido em 01/08/2018, revisado em 12/09/2018, aceito em 12/09/2018

DOI: 10.5935/abc.20180201

Alguns aspectos deste estudo requerem discussão. Como relatado anteriormente, vários fatores podem ter impacto nos índices de VFC, incluindo sexo, resistência à insulina, índice de massa corporal (IMC), hiperlipidemia, hipertensão, cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica e tabagismo.²⁻⁴ Por exemplo, o aumento do IMC pode diminuir a VFC, particularmente quando a adiposidade central está presente.⁵ De fato, o grupo hipertenso apresentou um IMC maior quando comparado ao grupo normotenso ($28 \pm 4,4$ vs $31 \pm 3,8$, $p = 0,031$). Dada a falta de controle do IMC entre os dois grupos, as conclusões dos autores devem ser consideradas com cautela.

Por fim, sabe-se que a disfunção miocárdica subclínica é altamente prevalente em pacientes diabéticos e está independentemente associada à neuropatia autonômica cardíaca.⁶ No entanto, os autores consideraram apenas a história clínica consistente com doença cardíaca isquêmica para estratificação/exclusão de pacientes para análise. Acreditamos que uma avaliação cardiovascular mais detalhada, incluindo ecocardiografia para determinar a massa ventricular esquerda e a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, seria importante para melhor estratificar os pacientes e fortalecer suas conclusões.

Referências

1. Bassi D, Cabiddu R, Mendes RC, Tossini R, Arakilian VM, Caruso FC, et al. Effects of coexistence hypertension and type II diabetes on heart rate variability and cardiorespiratory fitness. *Arq Bras Cardiol*. 2018;11(1):64-72.
2. Benichou T, Pereira B, Mermillod M, Tauveron I, Pfabigan D, Magdasy S, et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PloSone*. 2018;13(4):e0195166.
3. Liao D, Sloan RP, Cascio WE, Folsom AR, Liese AD, Evans GW. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*. 1998;21(12):2116-22.
4. Vasconcelos DF, Junqueira Junior LF. Cardiac autonomic and ventricular mechanical functions in asymptomatic chronic chagasic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(2):111-9.
5. Windham BG, Fumagalli S, Ble A, Sollers JJ, Thayer JF, Najjar SS, et al. The relationship between heart rate variability and adiposity differs for central and overall adiposity. *J Obes*. 2012;2012:149516.
6. Sacre JW, Franjic B, Jellis CL, Jenkins C, Coombes JS, Marwick TH, et al. Association of cardiac autonomic neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2010;3(12):1207-15.

Carta-resposta

Caro Editor,

Agradecemos o interesse dos autores em relação ao nosso artigo, “Efeitos da Coexistência de Diabetes Tipo 2 e Hipertensão sobre a Variabilidade da Frequência Cardíaca e Capacidade Cardiorrespiratória”. Nós também apreciamos a oportunidade de responder aos seus comentários. Suas críticas ao nosso estudo concentraram-se principalmente em

3 questões: 1) falta de atenção metodológica em relação ao gênero, IMC e resistência à insulina dos participantes; 2) falta de detalhes metodológicos sobre a população do estudo, quanto aos hábitos de fumar e hiperlipidemia; e 3) falta de investigação consistente sobre cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica. Agradecemos as preocupações dos autores; no entanto, não concordamos com muitos dos seus comentários.

A primeira questão foi claramente reconhecida em nosso trabalho. Como a dinâmica da variabilidade cardíaca difere entre os gêneros, com maior atividade parassimpática e complexidade geral para as mulheres, a distribuição de gênero deve ser considerada quando se investiga a dinâmica da frequência cardíaca.¹ Entretanto, em nosso estudo, a distribuição por sexo não é significativamente diferente para os grupos investigados (Diabetes Mellitus (DM) e DM + Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), $p = 0,464$). Em relação à resistência à insulina, concordamos com os comentários dos autores sobre as diferenças que possivelmente influenciam os índices de VFC. No entanto, acreditamos que a diferença encontrada entre os grupos poderia ser atribuída a diferentes pesos e IMC. Nós gentilmente convidamos os autores a lerem um estudo recente do nosso grupo, demonstrando que a obesidade *per se* prejudica as respostas aeróbico-hemodinâmicas ao exercício, mas que a síndrome metabólica (obesidade, DM e hipertensão) em adultos jovens afeta negativamente a VFC, atividade parassimpática, e a complexidade da VFC, corroborando nossos achados.² No presente estudo, foram observadas diferenças entre os grupos para IMC e peso, sendo os pacientes do grupo DM com excesso de peso e os pacientes do grupo DM + Hipertensão apresentando obesidade grau 1; no entanto, gostaríamos de enfatizar que, após ajustes de idade, sexo e IMC, concluímos que essas variáveis não influenciaram nossos resultados.

Quanto à segunda questão, os fumantes atuais foram excluídos de nosso estudo, pois evidências prévias mostraram que o tabagismo representa um grande risco cardiovascular e leva ao comprometimento da VFC.³ Embora não tenha sido detalhada na seção de critérios de exclusão, a Tabela 1 mostra claramente que nenhum dos participantes era fumante. Quanto à dislipidemia, concordamos com os autores que ela pode influenciar a VFC; entretanto, após ajustes para essa variável, concluímos que a dislipidemia não influenciou significativamente nossos resultados ($p = 1,000$).

A última questão está relacionada à falta de investigação consistente sobre cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica

no presente estudo. Os autores criticaram que uma simples avaliação clínica pode não ser suficiente para determinar a presença de condições isquêmicas; entretanto, a investigação clínica pode indicar a necessidade de novos exames com o objetivo de detectar cardiopatia isquêmica e não isquêmica. Além disso, a ausência de sinais isquêmicos induzidos pelo esforço foi evidente durante o teste cardiopulmonar. Embora isso não tenha sido claramente indicada no texto, enfatizamos que todos os participantes foram submetidos a uma avaliação clínica completa, consistindo em exame físico, eletrocardiograma de repouso e exercício incremental máximo. Convidamos os autores a lerem um estudo relevante sobre procedimentos de triagem para esse tipo de paciente.⁴ Nossos pacientes não apresentavam sinais ou sintomas de suspeita de doença isquêmica, nem em repouso, nem durante o esforço. Assim, de acordo com as diretrizes mais recentes para investigação de pacientes isquêmicos com DM,⁵ nenhum exame adicional foi necessário por meio de ecocardiografia ou outros exames para investigar a presença de disfunção miocárdica.

Por fim, é bem conhecido que a hipertensão *per se* afeta negativamente a VFC;⁶ no entanto, nenhum estudo anterior investigou índices de VFC lineares e não-lineares na coexistência de DM + HAS. Assim, acreditamos que nosso artigo fornece uma contribuição relevante para o entendimento das alterações da VFC em condições patológicas.

Considerando-se o fato da VFC ser altamente influenciada por uma série de variáveis, incluindo características demográficas e antropométricas, a presença de obesidade, comorbidades associadas e fatores de risco cardiovasculares, estudos futuros e mais aprimorados são necessários para investigar a influência de variáveis específicas nos índices de VFC lineares e não lineares, a fim de confirmar as conclusões preliminares do nosso estudo.

Daniela Bassi

Ramona Cabiddu

Audrey Borghi-Silva

Referências

1. Ryan SM, Goldberger AL, Pincus SM, Mietus J, Lipsitz LA. Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men? *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(7):1700-7.
2. Carvalho LP, Di Thommazo-Luporini L, Mendes RC, Cabiddu R, Ricci PA, Basso-Vanelli RP, et al. Metabolic syndrome impact on cardiac autonomic modulation and exercise capacity in obese adults. *Auton Neurosci*. 2018 Sep;213:43-50.
3. Barutcu I, Esen AM, Kaya D, Turkmen M, Karakaya O, Melek M, et al. Cigarette smoking and heart rate variability: dynamic influence of parasympathetic and sympathetic maneuvers. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10(3):324-9.
4. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2009;301(15):1547-55.
5. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Editora Clannad; 2017. 383p.
6. Lutfi MF, Sukkar MY. The effect of gender on heart rate variability in asthmatic and normal healthy adults. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2011;5(2):146-54.



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

Edição de Setembro de 2017, vol. 109 (3), Supl. 1, pág. 1-104

Na “3ª Diretriz de Avaliação Cardiovascular Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia”, considerar como correta a grafia Marcondes-Braga FG para o nome da autora Fabiana Goulart Marcondes Braga.

DOI: 10.5935/abc.20180213



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

Calendário

XV Congresso Brasileiro de Cardiogeriatría - 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/>

Vol. 111, Nº 5, Novembro 2018

Coronariopatia Aguda

Diferenças Prognósticas entre Homens e Mulheres com Síndrome Coronariana Aguda. Dados de um Registro Brasileiro

Alexandre de Matos Soeiro, Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva, Eduardo Alberto de Castro Roque, Aline Siqueira Bossa, Bruno Biselli, Tatiana de Carvalho Andreucci Torres Leal, Maria Carolina Feres de Almeida Soeiro, Fábio Grunspun Pitta, Carlos V. Serrano Jr., Múcio Tavares Oliveira Jr.

Epidemiologia

Mortalidade para Cardiopatias Congênitas e Fatores de Risco Associados em Recém-Nascidos. Um Estudo de Coorte

Selma Alves Valente do Amaral Lopes, Carlos Maurício Cardeal Mendes, Isabel Cristina Britto Guimarães, Angelina Xavier Acosta, Kyoko Abe Sandes, Sofia Oliva Costa

Isquemia/Infarto do Miocárdio

Diferenças por Sexo na Ansiedade e Depressão após Infarto Agudo do Miocárdio

Serpytis, Petras Navickas, Laura Lukaviciute, Alvydas Navickas, Ramunas Aranauskas, Rokas Serpytis, Ausra Deksnysyte, Sigita Glaveckaite, Zaneta Petrulioniene, Robertas Samalavicius

Outros Testes Diagnósticos (Não de Imagem)

Uso da Rigidez Arterial para Monitoramento Precoce de Eventos Adversos Cardiovasculares por Antracíclicos em Pacientes com Câncer de Mama. Um Estudo Piloto

Cláudio Antônio de Souza, Ricardo Simões, Karina Braga Gomes Borges, Angélica Navarro de Oliveira, Juliana Barroso Zogeib, Bruno Alves, Marcus Vinicius Bolívar Malachias, Ana Paula Drummond-Lage, Bruno Almeida Rezende