

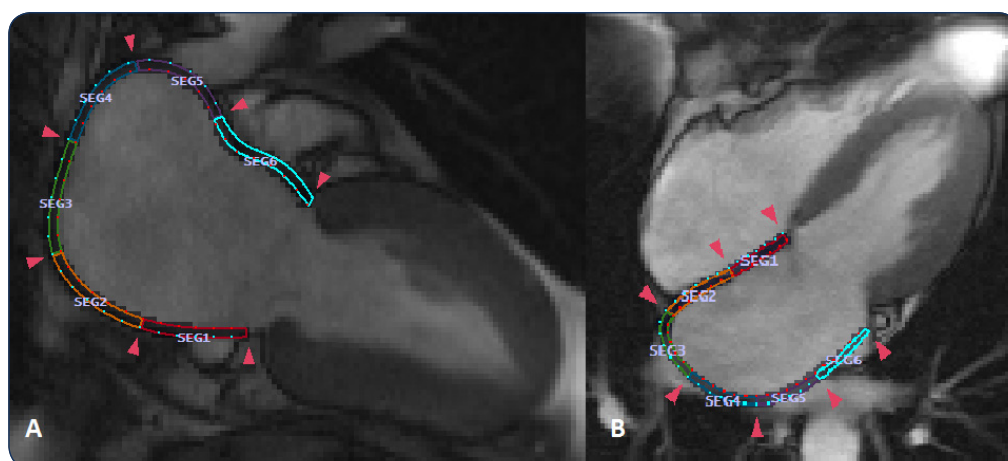


Figura 1 da Pág. 443.

Editor-chefe

Carlos Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores

Gláucia Moraes

Ieda Jatene

João Cavalcante

Marcio Bittencourt

Marina Okoshi

Maurício Scanavacca

Paulo Jardim

Pedro Lemos

Ricardo Stein

Tiago Senra

Tirone David

Mercúrio aumenta a atividade da ECA e o estresse oxidativo

Escore inflamatório e hipertensão resistente

Prevalência de opacidades do cristalino

Tempo de transferência dos pacientes com IAMCSST

Estimulação isolada do VE em bradiarritmias

Obesidade e sensibilidade barorreflexa

Fatores de risco para complicações do PTSMA

Remodelação e dessincronia AE

2019: Recomendações para a redução do consumo de tabaco nos países de Língua Portuguesa

Qual é a necessidade do seu paciente?^A

Benicar possui a potência^{*1-15} necessária para tratar o seu paciente.^{A16}

LINHA ANTI-HIPERTENSIVA
BENICAR

Potência superior, para mais pacientes^{*1-16}



* Na redução da PA quando comparado à valsartana, losartana e irbesartana. ^A Paciente hipertenso.

Referências bibliográficas: 1. Swindle JP et al. Long term clinical and economic outcomes associated with angiotensin II receptor blocker use in hypertensive patients. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:1719-31. 2. Ichikawa S et al. Long-term effects of olmesartan, an Ang II receptor antagonist, on blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2001;24(6):641-6. 3. Oprian S et al. Role of angiotensin receptor blockers as monotherapy in reaching blood pressure goals. *Am J Hypertens*. 2005;18(2 Pt 1):287-94. 4. Zamad F et al. Blood pressure-lowering efficacy of olmesartan relative to other angiotensin II receptor antagonists: an overview of randomized controlled studies. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007;21(2):181-90. 5. Giles TD et al. Comparison of increasing doses of olmesartan medoxomil, losartan potassium, and valsartan in patients with essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(3):187-95. 6. Greathouse M. Olmesartan medoxomil combined with hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension. *Vascular Health and Risk Management*. 2006;2(4):401-9. 7. Izzo JL et al. Efficacy and safety of treating stage 2 systolic hypertension with olmesartan and olmesartan/HCTZ: results of an open-label titration study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(1):36-44. 8. Gomes MA et al. Based treatment algorithm for essential hypertension with olmesartan medoxomil. *Arq Bras Cardiol*. 2006;91(3):168-76. 185-93. 9. Kerekes DJ et al. The effects of an olmesartan medoxomil-based treatment algorithm on 24-hour blood pressure levels in elderly patients aged 65 and older. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(8):411-21. 10. Chrysant SG et al. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther*. 2008;30(4):587-604. 11. Barnos V et al. Olmesartan Medoxomil plus Amlodipine Increases Efficacy in patients with Moderate-to-Severe Hypertension after Monotherapy. *Clin Drug Invest*. 2009;29(7):427-39. 12. Mourad JJ & Jeune SL. Effective Systolic Blood Pressure Reduction with Olmesartan Medoxomil/Amlodipine Combination Therapy. Post Hoc Analysis of Data from a Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicentre Study. *Clin Drug Invest*. 2009;29(6):419-425. 13. Punzi H et al. Efficacy of Amlodipine and Olmesartan Medoxomil in Hypertensive Patients With Diabetes and Obesity. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011; 10.1111/j.1751-7176.2010.00422.x. 14. Weir MR et al. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil + hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(6):404-12. 15. Lista de preço de medicamentos ANISA: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>, consultado em 21/02/2019. 16. Bulas dos produtos (Benicar®, Benicar HCT® e BenicarAnlo®).

Benicar® (olmesartana medoxomila - OM), **Benicar HCT®** (olmesartana medoxomila - OM + hidroclorotiazida - HCT) e **BenicarAnlo®** (olmesartana medoxomila - OM + anlodipino - ANLO) são indicados para o tratamento da hipertensão arterial. **Contraindicações:** hipersensibilidade aos componentes da fórmula, coadministração com alisquireno em pacientes diabéticos ou durante a gravidez. **Benicar HCT® também é contraindicado** em casos de hipersensibilidade a outros derivados da sulfonamida; em casos de insuficiência renal grave ou anúria. **BenicarAnlo® também é contraindicado** em casos de hipersensibilidade a outros medicamentos pertencentes à mesma classe do ANLO (di-hidropiridinas). **Cuidados e advertências (Benicar®, Benicar HCT® e BenicarAnlo®):** Gravidez: quando diagnosticada, deve-se interromper a administração o mais rápido possível. Lactação: descontinuar a amamentação ou o uso do fármaco levando em conta a importância deste para a mãe. **Crianças (somente Benicar®):** não deve ser utilizado em pacientes com menos de 35 kg. Não foi observada nenhuma diferença entre pacientes pediátricos e pacientes adultos quanto à eficácia e segurança. **Benicar HCT® e BenicarAnlo®:** não foi estabelecida a segurança e eficácia em crianças. **Idosos (Benicar®, Benicar HCT® e BenicarAnlo®):** observar as precauções e advertências mencionadas. **Benicar HCT®:** não pode ser descartada a maior sensibilidade de alguns indivíduos mais idosos. **BenicarAnlo®:** A eficácia desse medicamento depende da capacidade funcional do paciente. **Interações medicamentosas:** no caso de **Benicar®, Benicar HCT® e BenicarAnlo®**, os seguintes fármacos podem interagir com a olmesartana: alisquireno em pacientes diabéticos, anti-inflamatórios não esteroidais, fármacos que atuam sobre o sistema renina-angiotensina, lítio e colestevam. **No caso de Benicar HCT®,** podem interagir com os diuréticos tiazídicos: barbituratos ou narcóticos, antidiabéticos, outros medicamentos anti-hipertensivos, lítio, anti-inflamatórios não-esteroidais, entre outros. **Interações com o álcool - Benicar® e BenicarAnlo®:** não são conhecidas interações entre o medicamento e o álcool. **Benicar HCT®:** não se deve ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento. **Interações com alimentos:** os medicamentos podem ser administrados com ou sem alimentos. **Reações adversas da OM:** tontura, enteropatia semelhante à doença celíaca, insuficiência renal aguda. Com o uso de **Benicar HCT®,** as reações adversas relatadas além das já descritas para a OM foram: OM-HCT: tontura e fadiga. HCT: hiperglicemia, glicosúria, hiperuricemia, desequilíbrio eletrolítico (incluindo hiponatremia e hipopotassemia), hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, gastrite, necrose epidérmica tóxica, angite necrosante, reações anafiláticas, anemia aplásica e câncer de pele não melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas). Com o uso de **BenicarAnlo®** as reações adversas relatadas além das já descritas para a OM, foram: OM-ANLO: hipotensão, hipotensão ortostática, rash, prurido, palpitação, aumento da frequência urinária e noctúria. ANLO: icterícia, elevação das enzimas hepáticas e ginecomastia. Os eventos adversos mais frequentes em estudos clínicos foram OM-ANLO: cefaleia, tontura, fadiga e edema. OM: tontura. ANLO: tontura, edema, palpitação e rubor facial. **Posologia - Benicar®:** 20 mg uma vez ao dia como dose inicial, podendo-se aumentar a dose para 40 mg uma vez ao dia. Não é necessário ajustar a dose inicial para idosos, pacientes com insuficiência renal leve a moderada, ou com disfunção hepática leve a moderada. Pacientes com possível depleção de volume intravascular, insuficiência renal grave ou insuficiência hepática grave, iniciar o tratamento sob supervisão e considerar uma dose inicial inferior. **Posologia - Benicar HCT®:** Administrar 1 comprimido uma vez ao dia a dose pode ser titulada a intervalos de 2 a 4 semanas. **Posologia - BenicarAnlo®:** Administrar uma vez ao dia. A dose pode ser titulada a intervalos de pelo menos duas semanas, até a dose máxima de 40/10 mg de OM/ANLO. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Informações adicionais à disposição da classe médica. **Benicar®:** MS - 1.0454.0172. **Benicar HCT®:** MS - 1.0454.0173. **BenicarAnlo®:** MS - 1.0454.0175. Farm. Resp.: Dr. Eduardo Mascari Tozzi - CRF-SP nº 38.995. Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda. SAC 08000-556596.MBR_01_02_02

Sumário - Contents

Editorial

Rumo a uma Cardiologia Centrada no Paciente e Guiada por Dados

Toward a Patient-Centered, Data-Driven Cardiology

Antonio Luiz Ribeiro e Gláucia Maria Moraes de Oliveira

.....página 371

Artigo Original - Original Article

Efeitos da Exposição Crônica ao Mercúrio sobre a Atividade da Enzima Conversora de Angiotensina e Estresse Oxidativo em Ratos Normotensos e Hipertensos

Effects of Chronic Exposure to Mercury on Angiotensin-Converting Enzyme Activity and Oxidative Stress in Normotensive and Hypertensive Rats

Dalton Valentim Vassallo, Maylla Ronacher Simões, Karina Giuberti, Bruna Fernandes Azevedo, Rogerio Faustino Ribeiro Junior, Mercedes Salaices, Ivanita Stefanon

.....página 374

Minieditorial - Short Editorial

Alterações Decorrentes da Exposição ao Mercúrio em Ratos Normotensos e Hipertensos

Alterations Resulting From Exposure to Mercury in Normotensive and Hypertensive Rats

Luana Urbano Pagan, Marcelo Diarcadia Mariano Cezar, Ricardo Luiz Damatto

.....página 381

Artigo Original - Original Article

Proposta de um Escore Inflamatório de Citocinas e Adipocinas Plasmáticas Associado à Hipertensão Resistente, mas Dependente dos Parâmetros de Obesidade

A Proposed Inflammatory Score of Circulating Cytokines/Adipokines Associated with Resistant Hypertension, but Dependent on Obesity Parameters

Ana Paula de Faria, Alessandra Mileni Versuti Ritter, Carolina Souza Gasparetti, Nathália Batista Corrêa, Veridiana Brunelli, Aurélio Almeida, Nayara Fraccari Pires, Rodrigo Modolo, Heitor Moreno Junior

.....página 383

Minieditorial - Short Editorial

Escore Inflamatório a partir de Biomarcadores na Hipertensão Resistente de Obesos

Biomarker-based Inflammatory Score in Obese Patients with Resistant Hypertension

Cibele Isaac Saad Rodrigues

.....página 390

Artigo Original - Original Article

Prevalência de Opacidades do Cristalino em Cardiologistas Intervencionistas e Profissionais Atuantes na Área de Hemodinâmica no Brasil

Prevalence of Lens Opacity in Interventional Cardiologists and Professional Working in the Hemodynamics in Brazil

Adriano Henrique Pereira Barbosa, Regina Bitelli Medeiros, Adriana Maria Rodrigues Corpa, Fabiana Shinzato Higa, Marco Túlio de Souza, Patrícia Lopes Barbosa, Antônio Carlos Moreira, Alexandre Shaan de Quadros, Viviana de Mello Guzzo Lemke, Marcelo José de Carvalho Cantarelli

.....página 392

Minieditorial - Short Editorial

A Exposição Radiológica sob a “Óptica” do Cardiologista Intervencionista

The Radiological Exposure from the Perspective of the Interventional Cardiologist

Pedro Beraldo de Andrade e André Labrunie

.....página 400

Artigo Original - Original Article

Análise Comparativa entre Pacientes com IAMCSST Transferidos e Pacientes de Demanda Espontânea Submetidos à Angioplastia Primária

Comparative Analysis between Transferred and Self-Referred STEMI Patients Undergoing Primary Angioplasty

Maurício Balk, Henrique Basso Gomes, Alexandre Shaan de Quadros, Marco Aurélio Lumertz Saffi, Tiago Luiz Luz Leiria

.....página 402

Minieditorial - Short Editorial

Tempo é Músculo

Time is Muscle

Luiz Maurino Abreu

.....página 408

Artigo Original - Original Article

Eficácia, Segurança e Desempenho da Estimulação Ventricular Esquerda versus Direita em Pacientes com Bradiarritmias: Ensaio Clínico Randomizado

Efficacy, Safety, and Performance of Isolated Left vs. Right Ventricular Pacing in Patients with Bradyarrhythmias: A Randomized Controlled Trial

Elizabeth Sartori Crevelari, Katia Regina da Silva, Caio Marcos de Moraes Albertini, Marcelo Luiz Campos Vieira, Martino Martinelli Filho, Roberto Costa

.....página 410

Minieditorial - Short Editorial

Estimulação Ventricular dos Marca-passos Convencionais em Tempos de TRC

Ventricular Pacing of Conventional Pacemakers in the Era of CRT

Silas dos Santos Galvão Filho

.....página 422

Artigo Original - Original Article

Mulheres com Síndrome do Ovário Policístico Apresentam menor Sensibilidade Barorreflexa, a Qual Pode Estar Associada ao Aumento da Gordura Corporal

Women with Polycystic Ovarian Syndrome Exhibit Reduced Baroreflex Sensitivity That May Be Associated with Increased Body Fat

Stella Vieira Philbois, Ada Clarice Gastaldi, Tábata de Paula Facioli, Ana Carolina Sanches Felix, Rosana Maria dos Reis, Thauane Hanna Fares, Hugo Celso Dutra de Souza

.....página 424

Minieditorial - Short Editorial

A Síndrome do Ovário Policístico e as Doenças Cardiovasculares: Uma Porta Ainda Aberta

Polycystic Ovary Syndrome and Cardiovascular Diseases: Still an Open Door

Marcus Vinicius Bolivar Malachias

.....página 430

Artigo Original - Original Article

Análise Retrospectiva de Fatores de Risco para Complicações Relacionadas com Ablação Química na Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva

Retrospective Analysis of Risk Factors for Related Complications of Chemical Ablation on Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy

Cheng-Yang Li e Yun-Qi Shi

.....página 432

Minieditorial - Short Editorial

Ablação Septal na Miocardiopatia Hipertrófica Obstrutiva (MCHO)

Septal Ablation in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (oHCM)

Dirceu Rodrigues Almeida

.....página 439

Artigo Original - Original Article

Dessincronia Intra-atrial à Ressonância Magnética Cardíaca para Quantificação da Remodelação Tecidual em Pacientes com Fibrilação Atrial

Intra-Atrial Dyssynchrony Using Cardiac Magnetic Resonance to Quantify Tissue Remodeling in Patients with Atrial Fibrillation

Luisa Allen Ciuffo, João Lima, Henrique Doria de Vasconcellos, Muhammad Balouch, Susumu Tao, Saman Nazarian, David D. Spragg, Joseph E. Marine, Ronald D. Berger, Hugh Calkins, Hiroshi Ashikaga

.....página 441

Minieditorial - Short Editorial

Quantificação do Remodelamento Tecidual do Átrio Esquerdo Utilizando Dessincronia Intra-Atrial por Imagem de Ressonância Magnética Cardíaca

Quantification of Left Atrial Tissue Remodeling Using Intra-Atrial Dyssynchrony by Cardiac Magnetic Resonance Imaging

Patrick T. Bering e João L. Cavalcante

.....página 451

Artigo de Revisão - Review Article

Inibidores de PCSK9: Importância Clínica, Mecanismos Moleculares, e Segurança na Prática Clínica

PCSK9 Inhibitors: Clinical Relevance, Molecular Mechanisms, and Safety in Clinical Practice

Filipe Ferrari, Ricardo Stein, Marcelo Trotte Motta, Emilio Hideyuki Moriguchi

.....página 453

Ponto de vista - Viewpoint

Janela para o Futuro ou Porta para o Caos?

Window to the Future or Door to Chaos?

Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes, Gláucia Maria Moraes de Oliveira, Alberto Amaral Júnior, Eitel Santiago de Brito Pereira

.....página 461

Correlação Anatomoclínica - Anatomopathological Correlation

Caso 2 /2019 – Homem com Cardiopatia Arritmogênica Seguida de Insuficiência Cardíaca Rapidamente Progressiva

Case 2/2019 – Man with Arrhythmogenic Cardiopathy Followed by Rapidly Progressive Heart Failure

Marcella Abunahman Freitas Pereira, Wilma Noia Ribeiro, Léa Maria Macruz Ferreira Demarchi

.....página 466

Relato de Caso - Case Report

Dissecção Espontânea da Artéria Coronária – Relato de Casos e Revisão da Literatura

Spontaneous Coronary Artery Dissection - Case Report and Literature Review

Elana Couto de Alencar Daniel e João Luiz de Alencar Araripe Falcão

.....página 473

Posicionamento da FSCLP - FSCLP Statement

2019: Recomendações para a Redução do Consumo de Tabaco nos Países de Língua Portuguesa - Posicionamento da Federação das Sociedades de Cardiologia de Língua Portuguesa

2019: Recommendations for Reducing Tobacco Consumption in Portuguese-Speaking Countries - Positioning of the Federation of Portuguese Language Cardiology Societies

Gláucia Maria Moraes de Oliveira, Miguel Mendes, Oscar Pereira Dutra, Aloysio Achutti, Mario Fernandes, Vanda Azevedo, Maria Beatriz Sena e Costa Santos Ferreira, Armando Serra Coelho, Miryan Bandeira dos Prazeres Cassandra Soares, Mário Alberto Brito Lima Évora, Mário Gomes Mariotto, João Araujo Moraes

.....página 477



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 Batlouini – 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

Presidente-Eleito

Marcelo Queiroga

Diretor Científico

Dalton Bertolim Précoma

Diretor Financeiro

Denilson Campos de Albuquerque

Diretor Administrativo

Wolney de Andrade Martins

Diretor de Relações Governamentais

José Carlos Quinaglia e Silva

Diretor de Tecnologia da Informação

Miguel Antônio Moretti

Diretor de Comunicação

Romeu Sergio Meneghelo

Diretor de Pesquisa

Fernando Bacal

Diretor de Qualidade Assistencial

Evandro Tinoco Mesquita

Diretor de Departamentos Especializados

Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Fernando Augusto Alves da Costa

Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Carlos Eduardo Rochitte

Editor-Chefe do International Journal of Cardiovascular Sciences

Claudio Tinoco Mesquita

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Edvaldo Ferreira Xavier Júnior

SBC/AM – João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira

SBC/BA – Emerson Costa Porto

SBC/CE – Maria Tereza Sá Leitão Ramos Borges

SBC/DF – Ederaldo Brandão Leite

SBC/ES – Fatima Cristina Monteiro Pedroti

SBC/GO – Gilson Cassem Ramos

SBC/MA – Aldryn Nunes Castro

SBC/MG – Carlos Eduardo de Souza Miranda

SBC/MS – Christiano Henrique Souza Pereira

SBC/MT – Roberto Candia

SBC/NNE – Maria Alayde Mendonca da Silva

SBC/PA – Moacyr Magno Palmeira

SBC/PB – Fátima Elizabeth Fonseca de Oliveira Negri

SBC/PE – Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

SBC/PI – Luiza Magna de Sá Cardoso Jung Batista

SBC/PR – João Vicente Vitola

SBC/RN – Sebastião Vieira de Freitas Filho

SBC/SC – Wálmor Pereira de Siqueira Junior

SBC/SE – Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva

SBC/TO – Wallace André Pedro da Silva

SOCERGS – Daniel Souto Silveira

SOCERJ – Andréa Araujo Brandão

SOCERON – Fernanda Dettmann

SOCESP – José Francisco Kerr Saraiva

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – Maria Cristina de Oliveira Izar

SBC/DCC – João Luiz Fernandes Petriz

SBC/DCC/CP – Andressa Mussi Soares

SBC/DCM – Marildes Luiza de Castro

SBC/DECAGE – Elizabeth da Rosa Duarte

SBC/DEIC – Salvador Rassi

SBC/DERC – Tales de Carvalho

SBC/DFCVR – Antoinette Oliveira Blackman

SBC/DHA – Rui Manuel dos Santos Pova

SBC/DIC – Marcelo Luiz Campos Vieira

SBCCV – Rui Manuel de Sousa S. Antunes de Almeida

SOBRAC – Jose Carlos Moura Jorge

SBHCI – Viviana de Mello Guzzo Lemke

DCC/GAPO – Pedro Silvio Farsky

DERC/GECESP – Antonio Carlos Avanza Jr

DERC/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 112, Nº 4, Abril 2019

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



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

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

www.arquivosonline.com.br

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e

Comunicação

Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

Graphic Design

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

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

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



Filiada à Associação
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia



Rumo a uma Cardiologia Centrada no Paciente e Guiada por Dados

Toward a Patient-Centered, Data-Driven Cardiology

Antonio Luiz Ribeiro¹ e Gláucia Maria Moraes de Oliveira²

Universidade Federal de Minas Gerais,¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

A partir dos anos 70 e 80 do século passado, o advento dos estudos clínicos aleatorizados e de grandes coortes, associado ao desenvolvimento da metodologia para realização de revisões sistemáticas e metanálises, provocou uma revolução na forma de pensar e realizar a prática em saúde. A medicina baseada em evidências (MBE), definida como a integração das melhores evidências de pesquisa com experiência clínica e valores do paciente,¹ impôs-se como um novo paradigma, passando a nortear o ensino médico e as publicações especializadas. Um dos princípios da MBE foi exatamente a primazia das informações obtidas de estudos clínicos randomizados e de metanálises, que foram colocados no topo de uma hierarquia de evidências, valorizando resultados quantitativos mais do que a experiência clínica e a opinião dos especialistas. Na verdade, sempre foi um desafio para a MBE a integração das evidências empíricas com outros tipos de conhecimento médico, como a *expertise* clínica e a fundamentação patofisiológica, ou mesmo as preferências de pacientes individuais.²

O uso da MBE na prática clínica também esbarra na dificuldade de encontrar evidências robustas para todos os subgrupos de situações clínicas encontradas no mundo real, “zonas cinzentas” nas quais nenhuma evidência confiável pode ser obtida da literatura científica para orientar o médico no cuidado de seu paciente. Ensaios clínicos randomizados são caros e geralmente exigem grandes amostras de estudo e acompanhamento de longo prazo. Existem diversas situações sem evidências, ou nas quais essas são inconsistentes ou de baixa qualidade.³

Nas duas últimas décadas, o uso da tecnologia digital invadiu a vida diária em todo o mundo e mudou radicalmente a forma das pessoas viverem e se relacionarem, com impacto direto sobre a prática de saúde. Sistemas públicos e privados de informação e de registro administrativo da prática em saúde se tornaram ubíquos e cada vez mais complexos e completos, guardando informações que vão de doenças de notificação compulsória a motivos de internação e causa de morte.

Palavras-chave

Cardiologia; Tomada de Decisão Clínica; Assistência Centrada no Paciente; Medicina Baseada em Evidências/métodos; Acesso à Tecnologia em Saúde; Inteligência Artificial; Equipamento Digital para Diagnóstico; Aprendizado de Máquinas/tendências; Gestor de Saúde; Relações Médico-Paciente.

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

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

DOI: 10.5935/abc.20190069

Os equipamentos de diagnóstico se tornaram digitais e o prontuário médico eletrônico passou a acumular informações clínicas, medicações prescritas e exames laboratoriais dos pacientes. *Smartphones* e aparelhos digitais passaram a medir a atividade física ou registrar a dieta dos indivíduos, numa miríade de aplicativos e *software*, incluindo o compartilhamento de informações em redes sociais. Os avanços computacionais também permitiram o aparecimento da bioinformática, com obtenção de grande volume de informações genéticas e acerca de proteínas, hormônios e outras substâncias presentes no organismo.

A disponibilidade desta enorme quantidade de dados e de novas técnicas analíticas – o *big data analytics*⁴ – abre novas possibilidades científicas, prometendo provocar uma verdadeira revolução na prática em saúde. Áreas da inteligência artificial (IA), como o *machine learning* e a *data mining*, permitem interpretar e apreender de forma interativa com a informação pouco estruturada disponível nos grandes bancos de dados, reconhecendo padrões ocultos de combinação das informações que não são obtidas com os métodos estatísticos tradicionais.⁵ Métodos baseados em IA são cada vez mais aplicados à cardiologia para diagnóstico de combinações de múltiplas modalidades de imagens, biobancos, coortes eletrônicas, sensores clínicos presenciais e à distância para monitoração de patologias crônicas, registros eletrônicos de saúde, genomas e outras técnicas moleculares, entre outros⁶ (Quadro 1).

O sequenciamento completo do genoma e do exoma, já disponíveis em múltiplos centros, e o futuro sequenciamento do proteoma, do transcriptoma e do metaboloma poderão levar ao conhecimento das diferenças biológicas dos indivíduos, contextualizando os fenótipos observados com sua caracterização molecular, levando à modulação do tratamento para alvos específicos, com maior segurança e precisão, na chamada medicina de precisão.⁷ Esta perspectiva de transformação de como o conhecimento é gerado e aplicado, a partir do uso de novas fontes de dados e metodologias de análise, têm o potencial de trazer um novo paradigma para a prática médica e em saúde.(Quadro 1)⁸⁻¹³

Entretanto, a utilização pelos gestores e profissionais de saúde desse grande volume de dados, para o planejamento das ações em saúde e no cuidado direto aos pacientes, ainda constitui um grande desafio. As dificuldades e riscos não podem ser subestimados.^{14,15} Os estudos de IA geralmente se utilizam de dados observacionais, obtidos de bases de dados administrativas ou de prontuários clínicos, com potencial de ocorrência de diferentes tipos de vieses e fatores de confundimento. As associações obtidas raramente preenchem os critérios de causalidade, e estudos bem desenhados e de execução longa

Quadro 1 – Exemplos de estudos recentes com aplicações de inteligência artificial (IA) implementadas em cardiologia⁸⁻¹³

Artigo	Publicação	Emprego da IA na cardiologia
Machine learning of three-dimensional right ventricular motion enables outcome prediction in pulmonary hypertension: a cardiac MR imaging study ⁸	Dawes TJW et al. MR imaging study Radiology 2017;283(2):381-90	Avaliação de desfechos na hipertensão arterial pulmonar baseada em algoritmo de acurácia elevada derivado da ressonância nuclear magnética
Differences in repolarization heterogeneity among heart failure with preserved ejection fraction phenotypic subgroups ⁹	Oskouie SK et al Am J Cardiol 2017;120(4):601-6	Identificação de padrões fenotípicos para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e prognóstico desfavorável
Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligence-enabled electrocardiogram ¹⁰	Attia ZI Nat Med. 2019 Jan;25(1):70-74	Aplicação da IA à eletrocardiografia para identificar pacientes com disfunção ventricular esquerda
Artificial intelligence to predict needs for urgent revascularization from 12-lead electrocardiography in emergency patients ¹¹	Goto S et al PLoS ONE 2019;14(1):e0210103	Predição de revascularização urgente em pacientes com dor torácica na emergência
Fast and accurate view classification of echocardiograms using deep learning ¹²	Madani, A. et al NPJ Digit. Med. 2018 1, 6,.24	Emprego da IA para interpretação de eletrocardiograma com boa acurácia
Fully automated echocardiogram interpretation in clinical practice feasibility and diagnostic accuracy ¹³	Zhang, J. et al. Circulation 2018 138, 1623-35	Medições automatizadas de variáveis ecocardiográficas comparáveis ou superiores às realizadas com método manual

Quadro 2 – Premissas para nortear a futuro da inteligência artificial (IA) na medicina

- O paciente deve ser considerado o centro para a implementação de qualquer nova tecnologia.
- A incorporação dessas novas tecnologias para diagnóstico e tratamento deve ocorrer quando houver uma robusta validação de sua eficácia clínica.
- O emprego de ferramentas digitais e algoritmos de decisão pelos pacientes deve ser mais uma opção para os pacientes que se sentirem habilitados.
- O treinamento interdisciplinar precisará ser realizado envolvendo profissionais de saúde, engenheiros, cientistas da computação e bioinformáticos, que irão minimizar as dificuldades de implementação da nova tecnologia.

Adaptado de Topol EJ¹⁶

continuarão a ser necessários para comprovação de hipóteses e definição de causalidade. Por outro lado, boa parte dos algoritmos utilizados funciona no princípio da “caixa preta”, sem permitir ao usuário da informação saber os motivos pelos quais um diagnóstico ou recomendação foi gerada, o que pode ser um problema, especialmente se os algoritmos foram desenhados para um ambiente diferente do que o seu paciente se insere. Questões éticas, de privacidade e de segurança da informação ainda estão longe de serem resolvidas. As questões referentes ao custo e ao custo-efetividade dos projetos de AI em saúde devem ser consideradas precocemente, dados os elevados gastos nesse setor. Topol,¹⁶ em revisão recente, salientou as premissas que devem nortear a futura aplicação da IA em saúde (Quadro 2).¹⁶

Se a maior disponibilidade de dados e de novas técnicas de IA permitir obter diagnósticos e prognósticos mais precisos e tratamentos personalizados, vários aspectos da prática em saúde ainda continuarão a depender de outras dimensões, como a política, a econômica e a cultural, e da habilidade dos profissionais de saúde de interagirem com os pacientes e com a comunidade. A questão da desigualdade do acesso à saúde ainda é crítica no Brasil e nos países em desenvolvimento, e exige desde grandes investimentos até a melhoria da organização do sistema de saúde. Mesmo quando

os serviços de saúde e diretrizes baseadas em evidência estão disponíveis, para condições comuns e relevantes, como hipertensão e diabetes, o gap de implementação é gigantesco e as melhores práticas não são absorvidas pelos profissionais de saúde, ou as medidas recomendadas não são realizadas pelos pacientes e seus familiares. A *implementation science*, desenvolvida nas últimas décadas, mostra-se tão importante como a *data science* para o reconhecimento dos gargalos (*bottlenecks*) que impedem a utilização plena de medidas preventivas e terapêuticas que garantam o benefício para os pacientes, que poderão viver mais e melhor, utilizando todo o conhecimento disponível.¹⁷

Assim, a medicina personalizada e a IA prometem fornecer uma ferramenta poderosa de gestão de dados complexos e personalizados em saúde, que só será eficaz se utilizada no contexto da arte de cuidar e da relação médico-paciente, permitindo que se atinja um novo paradigma da medicina baseada em dados mas centrada no paciente. Caberá aos médicos e profissionais de saúde a responsabilidade de avaliar e aprender as novas técnicas, ampliando os recursos disponíveis de modo a beneficiar os pacientes de forma plena, não apenas em sua condição física, mas também em sua condição mental e espiritual, minimizando o sofrimento decorrente do processo de adoecimento.¹⁸

Referências

1. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Brian Haynes R. Evidence-Based Medicine: How to practice and teach EBM. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 2000.
2. Tonelli MR. Integrating evidence into clinical practice: an alternative to evidence-based approaches. *J Eval Clin Pract.* 2006;12(3):248-56.
3. Kernick DP. Lies, damned lies, and evidence-based medicine. *Lancet.* 1998;351(9118):1824.
4. Gu D, Li J, Li X, Liang C. Visualizing the knowledge structure and evolution of big data research in healthcare informatics. *Int J Med Inform.* 2017 Feb;98:22-32.
5. Shameer K, Johnson KW, Glicksberg BS, Dudley JT, Sengupta PP. Machine learning in cardiovascular medicine: are we there yet? *Heart* 2018;104(14):1156-64.
6. Johnson KW, Soto JT, Glicksberg BS, Shameer K, Miotto R, Ali M, et al. Artificial Intelligence in Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(23):2668-79.
7. Savoia C, Volpe M, Grassi G, Borghi C, Agabiti Rosei E, Touyz RM. Personalized medicine- a modern approach for the diagnosis and management of hypertension. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(22):2671-85.
8. Dawes TJW, de Marvao A, Shi W, Fletcher T, Watson GMJ, Wharton J, et al. Machine learning of three-dimensional right ventricular motion enables outcome prediction in pulmonary hypertension: a cardiac MR imaging study. *Radiology.* 2017;283(2):381-90.
9. Oskouie SK, Prenner SB, Shah SJ, Sauer AJ. Differences in repolarization heterogeneity among heart failure with preserved ejection fraction phenotypic subgroups. *Am J Cardiol.* 2017;120(4):601-6.
10. Attia ZI, Kapa S, Lopez-Jimenez F, McKie PM, Ladewig DJ, Satam G, et al. Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligence-enabled electrocardiogram. *Nat Med.* 2019;25(1):70-4.
11. Goto S, Kimura M, Katsumata Y, Goto S, Kamatani T, Ichihara G, et al. Artificial intelligence to predict needs for urgent revascularization from 12-lead electrocardiography in emergency patients. *PLoS ONE.* 2019;14(1):e0210103.
12. Madani, A, Arnaout R, Mohammad M, Arnaout R. Fast and accurate view classification of echocardiograms using deep learning. *NPJ Digit. Med.* 2018;1:p11 6.
13. Zhang J, Gajjala S, Agrawal P, Tison GH, Hallock LA, Beussink-Nelson L, et al. Fully automated echocardiogram interpretation in clinical practice feasibility and diagnostic accuracy. *Circulation.* 2018;138(13):1623-35.
14. Maddox TM, Rumsfeld JS, Payne PRO. Questions for artificial intelligence in health care. *JAMA.* 2019;321(1):31-2.
15. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019;25(1):44-56.
16. Topol EJ. The Topol Review. An independent report on behalf of the Secretary of State for Health and Social Care. [Internet]. [Accessed in 2019 Feb 17]. Available from: <https://topol.hee.nhs.uk/>
17. Chan WW, Pearson TA, Bennett GC, Cushman WC, Gaziano TA, Gorman PN, et al. ACC/AHA Special Report: Clinical Implementation Strategies: A Summary of Systematic Reviews by the NHLBI Implementation Science Work Group: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017;135(9):e122-e137.
18. Chen JH, Asch SM. Machine learning and prediction in medicine — beyond the peak of inflated expectations. *N Engl J Med.* 2017;376(26):2507-9.



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

Efeitos da Exposição Crônica ao Mercúrio sobre a Atividade da Enzima Conversora de Angiotensina e Estresse Oxidativo em Ratos Normotensos e Hipertensos

Effects of Chronic Exposure to Mercury on Angiotensin-Converting Enzyme Activity and Oxidative Stress in Normotensive and Hypertensive Rats

Dalton Valentim Vassallo,^{1,2} Maylla Ronacher Simões,¹ Karina Giuberti,¹ Bruna Fernandes Azevedo,¹ Rogerio Faustino Ribeiro Junior,¹ Mercedes Salas,^{3,4} Ivanita Stefanon¹

Departamento de Ciências Fisiológicas - Universidade Federal do Espírito Santo,¹ Vitória, ES – Brasil

Centro de Ciências da Saúde de Vitória - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM),² Vitória, ES – Brasil

Departamento de Farmacologia - Universidade Autónoma de Madri – Espanha Instituto de Investigación Sanitaria Hospital La Paz,³ Madri – Espanha CIBER de Enfermedades Cardiovasculares,⁴ Madri – Espanha

Resumo

Fundamento: Os efeitos deletérios do mercúrio estão associados ao risco cardiovascular aumentado.

Objetivo: Determinar se a exposição crônica ao mercúrio inorgânico aumenta a atividade da enzima conversora de angiotensina e sua relação com o estresse oxidativo em vários órgãos e tecidos.

Métodos: Estudamos ratos Wistar e ratos espontaneamente hipertensos (SHR) (3 meses de idade) expostos ou não a HgCl₂ por 30 dias. Ao final do tratamento, investigamos: alterações de peso, parâmetros hemodinâmicos, atividade da enzima conversora de angiotensina (ECA) e estresse oxidativo no coração, aorta, pulmão, cérebro e rim de animais hipertensos comparados a animais normotensos. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: A exposição crônica ao HgCl₂ não afetou o ganho de peso em nenhum dos grupos. A pressão arterial sistólica, medida semanalmente, não aumentou em ratos Wistar, mas mostrou um pequeno aumento nos ratos SHR. Também observamos aumentos na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e na atividade da ECA no plasma e no coração de ratos normotensos. No grupo SHR + Hg, a atividade da ECA aumentou no plasma, mas diminuiu no rim, pulmão, coração, cérebro e aorta. O estresse oxidativo foi avaliado indiretamente pela produção de MDA, que aumentou nos ratos tratados com Hg tanto no plasma quanto no coração. No grupo SHR + Hg, o MDA aumentou no coração e na aorta e diminuiu nos pulmões e no cérebro.

Conclusão: Estes resultados sugerem que a exposição crônica ao mercúrio inorgânico agrava a hipertensão e produz mudanças mais expressivas na atividade da ECA e no estresse oxidativo em SHRs. Essa exposição afeta o sistema cardiovascular, representando um fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios cardiovasculares em ratos normotensos e para piorar riscos pré-existentes para hipertensão. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(4):374-380)

Palavras-chave: Intoxicação por Mercúrio; Estresse Oxidativo; Peptidil Dipeptidase A; Hipertensão; Ratos.

Abstract

Background: Mercury's deleterious effects are associated with increased cardiovascular risk.

Objective: To determine whether chronic exposure to inorganic mercury increases the activity of angiotensin-converting enzyme and its relationship with oxidative stress in several organs and tissues.

Methods: We studied male Wistar and spontaneously hypertensive rats (SHR) (3-month-old) exposed or not to HgCl₂ for 30 days. At the end of treatment, we investigated the following: changes in body weight, hemodynamic parameters, angiotensin-converting enzyme (ACE) activity and oxidative stress in the heart, aorta, lung, brain and kidney in hypertensive compared to normotensive animals. A value of $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Chronic exposure to HgCl₂ did not affect weight gain in either group. Systolic blood pressure, measured weekly, did not increase in Wistar rats but showed a small increase in SHR rats. We also observed increases in left ventricular end-diastolic pressure and ACE activity in the plasma and hearts of normotensive rats. In the SHR+Hg group, ACE activity increased in plasma but decreased in kidney, lung, heart, brain and aorta. Oxidative stress was assessed indirectly by malondialdehyde (MDA) production, which increased in Hg-treated rats in both plasma and heart. In the SHR+Hg group, MDA increased in heart and aorta and decreased in lungs and brain.

Conclusion: These results suggest that chronic exposure to inorganic mercury aggravates hypertension and produces more expressive changes in ACE activity and oxidative stress in SHRs. Such exposure affects the cardiovascular system, representing a risk factor for the development of cardiovascular disorders in normotensive rats and worsening of pre-existing risks for hypertension. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(4):374-380)

Keywords: Mercury Poisoning; Oxidative Stress/radiation effects; Peptidyl-Dipeptidase A; Hypertension; Rats

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

Correspondência: Maylla Ronacher Simões •

Departamento de Ciências Fisiológicas - Universidade Federal do Espírito Santo - Av. Marechal Campos, 1468. CEP 29043-900, Maruípe, Vitória, ES – Brasil

E-mail: yllars@hotmail.com, mayllaronacher@gmail.com

Artigo recebido em 27/04/2018, revisado em 04/07/2018, aceito em 02/08/2018

DOI: 10.5935/abc.20180271

Introdução

O mercúrio é um metal tóxico que causa vários efeitos deletérios ao sistema cardiovascular. Níveis sanguíneos em torno de 8 ng/mL são encontrados em indivíduos expostos,^{1,2} o que pode ter uma relação com o desenvolvimento da hipertensão.³

Vários estudos demonstraram que o mercúrio induz estresse oxidativo e pode causar danos a órgãos e sistemas.⁴⁻⁹ Além disso, estudos mostraram associação entre exposição aumentada ao mercúrio e doenças cardiovasculares, tais como hipertensão, aterosclerose carotídea, infarto do miocárdio e doença arterial coronariana.^{10,11} Ainda, o estresse oxidativo parece ser um mecanismo eficiente para a geração de lipoproteína de baixa densidade oxidada, e subsequentemente aterosclerose;^{12,13} a produção subsequente de produtos finais da glicação avançada e a participação de células inflamatórias promovem a manutenção da injúria vascular.¹⁴

Um dos principais efeitos deletérios do mercúrio é a geração de radicais livres de oxigênio. O estímulo da NADPH oxidase e da ciclooxigenase (COX) induzido pelo mercúrio pode estimular a síntese de espécies reativas do oxigênio (EROs).^{11,15,16} Ainda, em modelos animais, a exposição crônica ao mercúrio por 30 dias promoveu disfunção da contratilidade em corações isolados, resultante de atividade reduzida Na⁺-K⁺-ATPase (NKA), redução na atividade do trocador de sódio e cálcio NCX e de ATPases transportadoras de cálcio do retículo sarcoplasmático (SERCA), e aumento na expressão da proteína fosfolambano (PLB).¹⁷ Apesar de nenhum efeito ter sido relatado do mercúrio sobre a pressão arterial, frequência cardíaca ou pressão sistólica do ventrículo esquerdo, o mercúrio causa um pequeno aumento na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo em ratos.¹⁷

Além disso, a nível vascular, a resposta vasoconstritora à fenilefrina aumentou nas artérias caudal, mesentérica, coronária e aorta de ratos, efeitos comumente relacionados a menor biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e estresse oxidativo aumentado.^{4,18,19} Ao interagir com NO, o ânion superóxido (O₂⁻) forma peroxinitrito, diminuindo a disponibilidade de NO para o relaxamento de músculo liso.²⁰⁻²²

Em estudo prévio,¹⁸ relatamos que a administração de mercúrio aumenta a atividade local da enzima conversora da angiotensina (ECA),¹⁸ liberando-se mais angiotensina II, a qual aumenta a produção de radicais livres.²³ Esses resultados mostram que os efeitos do mercúrio sobre a pressão sanguínea podem ser dependentes da produção de angiotensina II, e estar envolvidos na geração de estresse oxidativo. Estudos anteriores mostraram que o mercúrio pode aumentar a atividade local da ECA e estresse oxidativo com subsequente dano oxidativo em vários órgãos e sistemas,^{5,11,24-27} mas os efeitos *in vivo* da exposição crônica ao mercúrio sobre a atividade cardiovascular ainda não foram completamente esclarecidos.

Ainda, estudos sobre os efeitos do mercúrio têm focado principalmente o sistema cardiovascular de animais normotensos. Contudo, há pouca informação sobre os efeitos crônicos de baixas doses de mercúrio inorgânico sobre a atividade da ECA em órgãos e tecidos de animais normotensos e hipertensos. Para investigar esses efeitos, níveis aumentados de mercúrio foram induzidos a concentrações similares às observadas em indivíduos expostos ao metal. Portanto, nosso

objetivo foi determinar se a exposição crônica ao mercúrio inorgânico aumenta a atividade da ECA, e a relação dessa exposição com estresse oxidativo no coração, artéria aorta, pulmão, cérebro e rim em ratos hipertensos em comparação a animais normotensos.

Métodos

Animais

Ratos Wistar machos, de três meses de idade e ratos espontaneamente hipertensos (do inglês, *spontaneously hypertensive rats*, SHR) foram obtidos de colônias conservadas no biotério da Universidade Federal do Espírito Santo. Durante o tratamento, os ratos foram mantidos sob temperatura ambiente e umidade constantes, e ciclo claro/escuro de 12/12 horas. Os animais tinham acesso livre à água e à ração padronizada. Todos os experimentos foram conduzidos seguindo-se as diretrizes para pesquisa biomédica (Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal-CONCEA) e as diretrizes para o cuidado e uso de animais em laboratório dos Institutos Nacionais da Saúde (NIH – *National Institutes of Health*). Os protocolos foram aprovados pelo Comitê de Ética da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Brasil (CEUA-EMESCAM 003/2007). Ratos Wistar e SHRs foram divididos em quatro grupos: ratos Wistar controles (n = 6) e SHRs (n = 9) tratados com veículo (solução salina, intramuscular) e ratos Wistar (n = 8) e SHR (n = 9) tratados com cloreto de mercúrio (HgCl₂) por 30 dias (primeira dose 4,6 µg/kg, dose subsequente 0,07 µg/kg/dia, intramuscular, para cobrir perdas diárias). Utilizamos o modelo descrito por Wiggers et al.,⁴ para atingir concentrações sanguíneas (7,97 ng/mL) similares àsquelas observadas em indivíduos expostos.

Medidas de pressão sanguínea

Pressão sistólica indireta foi medida no início e no final do tratamento utilizando o pletismógrafo de cauda (IITC Life Science Inc.). Para essa medida, ratos conscientes foram mantidos por 5-10 minutos em uma sala quente e quieta, e submetidos a ciclos de inflação e deflação do manguito por um operador treinado. Em seguida, foi medida pressão arterial sistólica, e a média de três medidas foi registrada.

Medidas dos parâmetros hemodinâmicos

No final do tratamento, ratos controle e tratados com HgCl₂ (n = 26) foram anestesiados com uretana (1,2 g/kg, Sigma, St Louis, MO, EUA). Implantou-se um cateter de polietileno (PE50/Clay-Adams) com salina heparinizada (50 U/mL) na artéria carótida para medir a pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). O cateter na artéria carótida foi introduzido no ventrículo esquerdo. Foi introduzido um cateter na veia jugular até o ventrículo direito, para medidas da pressão sistólica ventricular esquerda e direita (PSVE e PSVD) e as derivadas temporais positivas e negativas (+dP/dt e -dP/dt, respectivamente), bem como a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) e direito (PDFVD). Os registros foram realizados durante 30 minutos com um transdutor de pressão (TSD 104A-Biopac) e com um programa

computacional e interface para coleta de dados (MP100A, Biopac System, Inc., Santa Barbara, CA, EUA). A frequência cardíaca (FC) foi determinada nos intervalos entre batimentos.

Medida da produção de malondialdeído (MDA)

Os níveis de MDA no plasma, coração, aorta, rim e pulmões foram medidos utilizando-se o teste de ácido tiobarbitúrico (TBA) modificado.²⁸ Amostras do plasma de tecidos foram misturadas com ácido tricloroacético 20% em HCl 0.6 M (1:1, v/v); os tubos foram mantidos em gelo por 20 minutos para precipitar componentes do plasma e evitar possíveis interferências. As amostras foram centrifugadas a 1500 x g por 15 minutos antes de se adicionar TBA (120 mM em Tris 260 mM, pH 7) ao sobrenadante em uma proporção de 1:5 (v/v); em seguida, a mistura foi aquecida a 97°C por 30 minutos. Foram obtidas medidas por espectrofotometria a 535 nm a 20°C.

Teste da atividade da ECA

A atividade da ECA foi medida no plasma, coração, artéria aorta, cérebro, rim, e pulmões pelo método fluorométrico adaptado de Friedland e Silverstein.²⁹ Em resumo, amostras de tecido e de plasma em triplicata foram incubadas por 15-90 minutos a 37°C com 40 µL de tampão do ensaio contendo o substrato da ECA 5 mM Hip-His-Leu (Sigma). A reação foi interrompida pela adição de 190 µL de 0,35 M HCl. O produto gerado, His-Leu, foi medido por fluorimetria após 10 minutos de incubação com 100 µL de o-ftalaldeído 2% em metanol. As medidas de fluorescência foram obtidas a 37% em um leitor de placa FLUOstar Optima (BMG Labtech, Ofenbugo, Alemanha), com excitação de 350 nm e filtros de emissão 520 nm. O leitor de placa de fluorescência foi controlado utilizando-se o programa FLUOstar Optima. Microplacas de poliestireno de 96 poços (Biogen Científica, Madri, Espanha) foram usadas. Uma curva de calibração com ECA de pulmão de coelho (Sigma) foi incluída em cada placa.

Análise estatística

Os resultados foram expressos em média ± DP. Todos os parâmetros foram testados quanto à normalidade usando o teste de Kolmogorov-Smirnov para uma amostra. As diferenças foram analisadas pelo teste ANOVA de um fator (one-way

ANOVA), seguido do teste post-hoc de Tukey (GraphPad Prism Software, San Diego, CA). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

No trigésimo dia de tratamento com mercúrio, os ratos Wistar controle, ratos Wistar tratados, SHRs tratados e não tratados apresentavam peso corporal similares, apesar de os SHRs apresentarem menor peso em comparação aos ratos Wistar (Tabela 1).

A Tabela 1 também mostra que o peso de vários órgãos, normalizado pelo peso corporal, foi similar, incluindo cérebro, coração, rim e pulmões, fato que não mudou após o tratamento com mercúrio.

PAS indireta no dia zero em ratos acordados mostrou que SHRs apresentaram maior pressão arterial média em comparação a ratos Wistar (Tabela 2). No entanto, ao final do tratamento, o mercúrio produziu aumento significativo da pressão arterial nos SHRs tratados com HgCl₂ (Tabela 2).

Valores de pressão arterial, pressão ventricular e seus respectivos derivados, bem como as medidas de FC nos ratos anestesiados não foram diferentes entre os grupos (Tabela 3). Porém, a PDFVE aumentou após o tratamento com mercúrio no grupo Wistar, em concordância com o descrito anteriormente.¹⁷

Estudos prévios com animais e humanos relataram que o mercúrio aumenta a síntese de radicais livres, levando ao estresse oxidativo.^{4,24,30,31} Em seguida, avaliamos o estado oxidante no sangue e em vários outros tecidos pela medida dos níveis de MDA (Tabela 4). Níveis plasmáticos de MDA foram maiores nos ratos Wistar tratados com mercúrio em comparação àqueles não tratados, mas não houve diferença entre SHRs tratados e não tratados com mercúrio. Mercúrio aumentou os níveis de MDA no coração de ratos Wistar e SHRs. Na aorta, diferentemente do plasma, os níveis de MDA foram maiores nos SHRs tratados com mercúrio, mas não nos ratos Wistar. Em relação a cérebro e pulmões, nenhuma diferença foi observada nos níveis de MDA nos ratos Wistar tratados e não tratados com mercúrio; nos SHRs, contudo, a intervenção com mercúrio reduziu os níveis de MDA nesses órgãos. Nos rins, o tratamento com mercúrio reduziu os níveis de MDA nos ratos tratados com mercúrio, Wistar e SHRs.

Tabela 1 – Peso corporal (PC), Cérebro/PC, Coração/PC, Rim/PC, Pulmão/PC, Adrenais/PC, Baço/PC e Fígado/PC de ratos Wistar tratados com HgCl₂ e ratos não tratados e ratos espontaneamente hipertensos (SHRs: *spontaneously hypertensive rats*)

	Wistar controles n = 6	Wistar tratados com HgCl ₂ n = 8	SHRs controles n = 9	SHR tratados com HgCl ₂ n = 9
Peso corporal (PC) (g)	399 ± 58,3	384 ± 18,1	216 ± 20,1*†	222 ± 14,4*†
Cérebro/PC (mg/g)	4,58 ± 0,7	4,69 ± 0,5	7,48 ± 0,7*†	7,41 ± 0,5*†
Coração/PC (mg/g)	3,06 ± 0,6	3,43 ± 0,2	3,77 ± 0,2	3,81 ± 0,2
Rim/PC (mg/g)	6,44 ± 1,7	6,53 ± 0,5	6,78 ± 0,3	6,80 ± 0,6
Pulmão/PC (mg/g)	3,97 ± 1,5	4,53 ± 0,6	6,48 ± 1,2*†	7,91 ± 1,2*†

Resultados representam média ± DP; n: número de animais usados. One-way ANOVA, teste post hoc de Tukey. * $p < 0,05$ em comparação a Wistar controles e † $p < 0,05$ em comparação a ratos Wistar tratados com HgCl₂.

Artigo Original

Tabela 2 – Valores de pressão arterial sistólica (PAS em mmHg) medidos por pletismógrafo de cauda em ratos Wistar e ratos espontaneamente hipertensos (SHRs: *spontaneously hypertensive rats*) antes e após tratamento com HgCl₂ por 30 dias

	Wistar CT n = 5	Wistar Hg n = 5	SHR CT n = 5	SHR Hg n = 5
PAS – Dia 0 (mmHg)	123 ± 13	131 ± 15	205 ± 15	198 ± 22
PAS – Dia 7 (mmHg)	119 ± 4	132 ± 9	221 ± 18	197 ± 18
PAS – Dia 14 (mmHg)	115 ± 10	135 ± 9	219 ± 9	199 ± 29
PAS – Dia 21 (mmHg)	132 ± 17	142 ± 14	200 ± 13	199 ± 9
PAS – Dia 30 (mmHg)	117 ± 6	143 ± 11	220 ± 21	232 ± 19 [#]

Resultados representam média ± DP; n: número de animais usados. One-way ANOVA, teste post hoc de Tukey para todos os grupos. [#] p < 0,05 vs. SHR tratado com mercúrio no dia 0

Tabela 3 – Parâmetros hemodinâmicos de ratos Wistar e ratos espontaneamente hipertensos (SHRs, *spontaneously hypertensive rats*) tratados com mercúrio (HgCl₂)

	Wistar Controles n = 6	Wistar tratados com HgCl ₂ n = 7	SHR Controles n = 6	SHRs tratados com HgCl ₂ n = 7
PAS (mmHg)	105 ± 10	97 ± 11	105 ± 7	113 ± 8
PAD (mmHg)	71 ± 10	67 ± 11	58 ± 5	68 ± 11
FC (bpm)	324 ± 88	325 ± 58	343 ± 32	341 ± 34
PSVE (mmHg)	114 ± 20	107 ± 16	117 ± 22	112 ± 8
PDFVE (mmHg)	0,256 ± 1	3,31 ± 1*	1,11 ± 0,2	0,493 ± 0,5
+dP/dt VE (mmHg/s)	8627 ± 3378	8500 ± 2419	7360 ± 1854	7001 ± 1921
-dP/dt VE	-6270 ± 1232	-6249 ± 1234	-7169 ± 1173	-6524 ± 1131
PSVD (mmHg)	32 ± 10	29 ± 5	29 ± 5	33 ± 5
PDFVD (mmHg)	-1,080 ± 1	1,10 ± 2	-0,472 ± 1	0,459 ± 0,3
+dP/dt VD (mmHg/s)	3339 ± 2202	1758 ± 435	2776 ± 1056	2171 ± 405
-dP/dt VD (mmHg/s)	-2560 ± 1553	-1387 ± 469	-1833 ± 478	-1695 ± 368

Mudanças na pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), pressão sistólica do ventrículo direito e esquerdo (PSVD e PSVE, respectivamente), pressão diastólica final do ventrículo direito e esquerdo (PDFVD e PDFVE, respectivamente), e primeiras derivadas temporais positiva e negativa (-dP/dt, respectivamente), do ventrículo direito e esquerdo de ratos controles e ratos tratados com mercúrio. Resultados representam média ± DP. N: número de ratos. One-way ANOVA, teste post hoc de Tukey. *p < 0,05 vs. Wistar controles.

Uma vez que a angiotensina II parece aumentar os níveis de EROs, e que o mercúrio aumenta a atividade da ECA,^{32,33} investigamos se a atividade da ECA foi alterada após 30 dias de tratamento com mercúrio nos animais Wistar e SHRs. A Tabela 5 mostra que a atividade da ECA aumentou em ambos os grupos após o tratamento com mercúrio. Nos corações dos ratos Wistar, o mercúrio causou um pequeno aumento na atividade da ECA, mas não foram observadas mudanças na aorta, nos pulmões, no cérebro ou nos rins. No entanto, em SHRs tratados com mercúrio, a atividade da ECA foi reduzida no coração, aorta, pulmões, cérebro e rins. Um resultado interessante foi o fato de atividade da ECA ser maior no coração, aorta e rins, e mais baixa no plasma de SHRs controle em comparação a ratos Wistar controles.

Discussão

Os resultados aqui apresentados sugerem que os ratos Wistar e os SHRs, submetidos à exposição crônica ao mercúrio inorgânico por 30 dias apresentam concentrações sanguíneas similares a de seres humanos expostos ao metal.^{1,2} Além disso, SHR, mas não ratos Wistar tratados com HgCl₂, apresentaram

pressão sanguínea aumentada no final do tratamento. A intervenção também teve influência sobre a atividade da ECA e o stress oxidativo, aumentando-os ou diminuindo-os, principalmente em SHRs.

Estudos prévios relataram que mudanças resultantes da exposição crônica ao mercúrio abordaram seus efeitos tóxicos sobre o sistema cardiovascular e associações com hipertensão, aterosclerose carotídea, infarto do miocárdio e doença arterial coronariana.^{9,10,34} A exposição ao mercúrio, tanto agudo como crônico, afeta o coração e a função endotelial, reduzindo a biodisponibilidade de NO e aumentando as atividades de ECA e NADPH.^{15,18,19} Além disso, experimentos com ratos demonstraram que o ganho de peso corporal e a pressão arterial não foram afetados com a exposição crônica,^{4,17} sugerindo que tal intervenção não foi suficiente, quanto à quantidade ou ao tempo, para produzir mudanças. Nossos resultados reproduziram esses achados, mostrando ausência de mudanças no peso corporal; ainda, comportamento similar foi observado para coração, cérebro, rins, e pulmão, reforçando a hipótese de que esse tratamento não seja suficiente para produzir tais mudanças, apesar de um início de alteração na função cardiovascular.

Tabela 4 – Concentrações de malondialdeído (MDA) no plasma, coração, aorta, pulmões, cérebro e rins de ratos Wistar e ratos espontaneamente hipertensos (SHRs, *spontaneously hypertensive rats*) tratados com mercúrio (HgCl₂) e não tratados

	Wistar Controles n = 6	Wistar tratados com HgCl ₂ - n = 6	SHR Controles n = 6	SHRs tratados com HgCl ₂ n = 7
Plasma	0,93 ± 0,15	1,28 ± 0,44*	0,89 ± 0,22	0,92 ± 0,05
Coração	0,22 ± 0,03	0,28 ± 0,03*	0,45 ± 0,05	0,55 ± 0,05 [§]
Aorta	0,13 ± 0,03	0,12 ± 0,05	0,96 ± 0,27	1,51 ± 0,37 [§]
Pulmões	0,18 ± 0,05	0,14 ± 0,03	0,21 ± 0,03	0,12 ± 0,03 [§]
Cérebro	0,13 ± 0,03	0,09 ± 0,03	0,54 ± 0,07	0,34 ± 0,03 [§]
Rins	0,38 ± 0,07	0,14 ± 0,03*	0,96 ± 0,07	0,51 ± 0,03 [§]

Valores expressos em mM/mg de proteína (MDA). Resultados representam média ± DP. N: número de animais. One-way ANOVA, teste post hoc de Tukey. *p < 0,05 vs Wistar controles e [§]p < 0,05 vs SHRs controles.

Tabela 5 – Níveis de atividade da enzima conversora de angiotensina (ECA) no plasma, coração, aorta, pulmões, e rins de ratos Wistar e ratos espontaneamente hipertensos (SHRs, *spontaneously hypertensive rats*) tratados com mercúrio (HgCl₂) e não tratados

	Wistar Controles n = 6	Wistar tratados com HgCl ₂ - n = 6	SHR Controles n = 6	SHRs tratados com HgCl ₂ n = 6
Plasma	187 ± 39,2	235 ± 34,3*	114 ± 27,9*	163 ± 38,7 [§]
Coração	3,4 ± 0,5	4,1 ± 0,3*	17,9 ± 2,7*	14,8 ± 1,4 [§]
Aorta	213 ± 53,9	221 ± 61,3	670 ± 39,9*	535 ± 47,0 [§]
Pulmões	95 ± 6,1	99,4 ± 11,3	87,6 ± 5,4	75,1 ± 9,8 [§]
Cérebro	46,4 ± 7,9	42,6 ± 9,9	40,3 ± 5,6	27,8 ± 4,4 [§]
Rins	47,8 ± 16,2	45,4 ± 14,2	80,0 ± 15,4*	61,4 ± 6,9 [§]

Valores expressos em nmol/mL/min/mg de proteína em tecidos e nmol/mL de plasma/min no plasma (ACE). Resultados representam média ± DP. N: número de animais. One-way ANOVA, teste post hoc de Tukey. *p < 0,05 vs Wistar controles e [§]p < 0,05 vs SHRs controles.

Em relação à avaliação hemodinâmica, não foram observadas mudanças no ventrículo esquerdo ou direito em ambos os grupos. Observou-se somente um aumento na PDFVE nos ratos normotensos tratados com mercúrio, indicando que efeitos deletérios do mercúrio sobre a função ventricular.³⁵ Investigamos também a pressão ventricular direita devido a nossos achados prévios mostrando que, sob exposição aguda do mercúrio (0,5 mg/kg), houve um aumento na pressão sistólica ventricular direita devido à hipertensão pulmonar.^{3,36-39} Esses achados não foram observados com o tratamento crônico utilizado no presente estudo. O fato de que a atividade da ECA nos pulmões não ter sido afetada em ambos os grupos de ratos Wistar, apesar de ligeiramente reduzida nos SHRs tratados com HgCl₂ pode explicar por que a pressão ventricular direita manteve-se inalterada.

A redução da biodisponibilidade do NO é um marco, resultante do aumento da geração de EROs, contribuindo ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, tais como aterosclerose e hipertensão.^{10,11,34} A interação do ânion superóxido com NO gera peroxinitrito que diminui a biodisponibilidade de NO, aumentando a reatividade vascular.²⁰⁻²² De fato, nossos estudos anteriores mostraram uma associação do mercúrio com aumento do estresse oxidativo e a redução da biodisponibilidade de NO.^{15,19} Ainda, foi demonstrado que um aumento da atividade local da ECA poderia aumentar a atividade de NADPH oxidase^{16,40} e EROs nas artérias aortas de ratos normotensos e de SHRs.

Assim, nós investigamos se os efeitos do mercúrio alteram o sistema renina-angiotensina e o estresse oxidativo em órgãos e tecidos de ratos hipertensos e normotensos. O aumento na atividade da ECA induzida pelo mercúrio poderia levar à atividade aumentada da NADPH oxidase, que, por sua vez, aumenta a liberação de EROs, gerando um estresse oxidativo, conforme observado no presente estudo.

Considerando que tanto o mercúrio como a atividade aumentada da ECA podem induzir o estresse oxidativo, devemos observar uma correlação entre o grau de estresse oxidativo e a atividade da ECA medida pelo MDA. Um fator interessante é que os níveis de atividade da ECA e as concentrações de MDA apresentaram comportamento similar no plasma e nos órgãos analisados. Ainda, deve-se destacar que tanto a atividade da ECA como concentrações de MDA apresentaram mudanças mais expressivas nos SHRs tratados com HgCl₂. De maneira similar, o tratamento com mercúrio inorgânico agravou hipertensão em SHRs, sugerindo que uma condição pré-existente de hipertensão melhora a ação do mercúrio inorgânico.

EROs estão reduzidas no plasma de todos os locais em que são produzidas e, consequentemente, espera-se um aumento nos níveis de MDA. Mostramos que a atividade da ECA aumenta após exposição aguda a baixas concentrações de mercúrio, e reduz após exposição a altas concentrações.^{18,39} No entanto, podemos especular que no grupo de SHRs, quando expostos ao mercúrio, nos tecidos que produzem

mais EROs, tais como aorta, pulmões e rins, a atividade da ECA está reduzida. Similarmente, no tecido cerebral, que concentra mercúrio, a atividade da ECA também está diminuída. Aumentos da PDFVE em ratos Wistar poderiam ser explicados pelo aumento local na atividade da ECA e no estresse oxidativo no coração. Esses dois fatores poderiam explicar o pequeno, mas significativo aumento na PDFVE, provavelmente induzido por uma sobrecarga de cálcio.

Embora não possamos dar uma explicação adequada para todos os eventos, pode-se sugerir que o mercúrio, mesmo em concentrações que não afetam a pressão arterial e o peso corporal em ratos normotensos, tem efeitos na atividade da ECA e no estresse oxidativo. Contudo, em animais hipertensos, as ações do mercúrio inorgânico foram mais expressivas. Esses achados levantam algumas questões que não foram abordadas no presente estudo: a exposição ao mercúrio inibiria a atividade da ECA em situações em que ela já se encontra aumentada? A atividade da ECA em diferentes órgãos depende da concentração de mercúrio em cada um deles? Uma doença cardiovascular pré-existente seria agravada pela exposição a mercúrio inorgânico? Essas questões podem ser consideradas limitações de nosso estudo, e questões para estudos futuros.

Conclusões

Os resultados aqui descritos nos permitem afirmar que a exposição crônica ao mercúrio inorgânico, similar ao descrito anteriormente, produz concentrações sanguíneas compatíveis àquelas encontradas em indivíduos expostos, e representa um fator de risco cardiovascular. Tal exposição influenciou a atividade da ECA, aumentou o estresse oxidativo e promoveu hipertensão em SHR (os quais apresentaram maior aumento na pressão sanguínea em comparação a SHR não tratados), bem como aumentou a PDFVE em ratos Wistar. Essa exposição controlada ao mercúrio afetou o sistema cardiovascular, causou mudanças mais expressivas da atividade da ECA e de

estresse oxidativo em SHR, representando um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em ratos normotensos e um fator contribuinte para aumentar riscos pré-existent em condição de hipertensão.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Vassallo DV, Simões MR, Giuberti K, Stefanon I; obtenção de dados: Giuberti K, Azevedo BF, Ribeiro Junior RF; análise e interpretação dos dados e análise estatística: Vassallo DV, Simões MR, Giuberti K, Azevedo BF, Ribeiro Junior RF, Salaices M, Stefanon I; obtenção de financiamento: Vassallo DV, Salaices M; redação do manuscrito: Vassallo DV, Simões MR; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Vassallo DV, Simões MR, Salaices M, Stefanon I.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPES, CAPES, CNPq, Ministério da Economia e Competitividade (SAF 2016-80305-P).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Maylla Ronacher Simões pela Universidade Federal do Espírito Santo.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória sob o número de protocolo CEUA-EMESCAM 003/2007.

Referências

1. Gupta M, Bansal JK, Khanna CM. Blood mercury in workers exposed to the preparation of mercury cadmium telluride layers on cadmium telluride base. *Ind Health*. 1996;34(4):421-5.
2. Asgary S, Movahedian A, Keshvari M, Taleghani M, Sahebkar A, Sarrafzadegan N. Serum levels of lead, mercury and cadmium in relation to coronary artery disease in the elderly: a cross-sectional study. *Chemosphere*. 2017;180:540-4.
3. Torres AD, Rai AN, Hardiek ML. Mercury intoxication and arterial hypertension: report of two patients and review of the literature. *Pediatrics*. 2000;105(3):E34.
4. Wiggers GA, Peçanha FM, Briones AM, Pérez-Girón JV, Miguel M, Vassallo DV, et al. Low mercury concentrations cause oxidative stress and endothelial dysfunction in conductance and resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(3):H1033-43.
5. Mahboob M, Shireen KF, Atkinson A, Khan AT. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activity in different organs of mice exposed to low level of mercury. *J Environ Sci Health B*. 2001;36(5):687-97.
6. Azevedo BF, Simões MR, Fiorim J, Botelho T, Angeli JK, Vieira J, et al. Chronic mercury exposure at different concentrations produces opposed vascular responses in rat aorta. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2016;43(7):712-9.
7. Rizzetti DA, Altermann CD, Martinez CS, Peçanha FM, Vassallo DV, Uranga-Ocio JA, et al. Ameliorative effects of egg white hydrolysate on recognition memory impairments associated with chronic exposure to low mercury concentration. *Neurochem Int*. 2016;101:30-7.
8. Rizzetti DA, Martinez CS, Escobar AG, da Silva TM, Uranga-Ocio JA, Peçanha FM, et al. Egg white-derived peptides prevent male reproductive dysfunction induced by mercury in rats. *Food Chem Toxicol*. 2017;100:253-64.
9. Rizzetti DA, Martín Á, Corrales P, Fernandez F, Simões MR, Peçanha FM, et al. Egg white-derived peptides prevent cardiovascular disorders induced by mercury in rats: role of angiotensin-converting enzyme (ACE) and NADPH oxidase. *Toxicol Lett*. 2017;281:158-74.
10. Salonen JT, Seppanen K, Lakka TA, Salonen R, Kaplan GA. Mercury accumulation and accelerated progression of carotid atherosclerosis: a population-based prospective 4-year follow-up study in men in eastern Finland. *Atherosclerosis*. 2000;148(2):265-73.

11. Houston MC. The role of mercury and cadmium heavy metals in vascular disease, hypertension, coronary heart disease, and myocardial infarction. *Altern Ther Health Med*. 2007;13(2):S128-33.
12. Mitra S, Deshmukh A, Sachdeva R, Lu J, Mehta JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis implications in antioxidant therapy. *Am J Med Sci*. 2011;342(2):135-42.
13. Münzel T, Camici GG, Maack C, Bonetti NR, Fuster V, Kovacic JC. Impact of oxidative stress on the heart and vasculature: part 2 of a 3-part series. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):212-29.
14. Harja E, Bu DX, Hudson BI, Chang JS, Shen X, Hallam K, et al. Vascular and inflammatory stresses mediate atherosclerosis via RAGE and its ligands in apoE^{-/-} mice. *J Clin Invest*. 2008;118(1):183-94.
15. Pecanha FM, Wiggers GA, Briones AM, Perez-Giron JV, Miguel M, García-Redondo AB, et al. The role of cyclooxygenase (COX)-2 derived prostanoids on vasoconstrictor responses to phenylephrine is increased by exposure to low mercury concentration. *J Physiol Pharmacol*. 2010;61(1):29-36.
16. Aguado A, Galán M, Zhenyukh O, Wiggers GA, Roque FR, Redondo S, et al. Mercury induces proliferation and reduces cell size in vascular smooth muscle cells through MAPK, oxidative stress and cyclooxygenase-2 pathways. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;268(2):188-200.
17. Furieri LB, Fioresi M, Junior RF, Bartolomé MV, Fernandes AA, Cachofeiro V, et al. Exposure to low mercury concentration in vivo impairs myocardial contractile function. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011;255(2):193-9.
18. Wiggers GA, Stefanon I, Padilha AS, Peçanha FM, Vassallo DV, Oliveira EM. Low nanomolar concentration of mercury chloride increases vascular reactivity to phenylephrine and local angiotensin production in rats. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2008;147(2):252-60.
19. Furieri LB, Galán M, Avendaño MS, García-Redondo AB, Aguado A, Martínez S, et al. Endothelial dysfunction of rat coronary arteries after exposure to low concentrations of mercury is dependent on reactive oxygen species. *Br J Pharmacol*. 2011;162(8):1819-31.
20. Frisbee JC, Maier KG, Stepp DW. Oxidant stress-induced increase in myogenic activation of skeletal muscle resistance arteries in obese Zucker rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(6):H2160-8.
21. Zou MH. Peroxynitrite and protein tyrosine nitration of prostacyclin synthase. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2007;82(1-4):119-27.
22. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33(7):829-37.
23. Touyz RM. Reactive oxygen species and angiotensin II signaling in vascular cells-- implications in cardiovascular disease. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(8):1263-73.
24. Huang YL, Cheng SL, Lin TH. Lipid peroxidation in rats administrated with mercuric chloride. *Biol Trace Elem Res*. 1996;52(2):193-206.
25. Miller DM, Woods JS. Urinary porphyrins as biological indicators of oxidative stress in the kidney. Interaction of mercury and cephaloridine. *Biochem Pharmacol*. 1993;46(12):2235-41.
26. Reus IS, Bando I, Andrés D, Cascales M. Relationship between expression of HSP70 and metallothionein and oxidative stress during mercury chloride induced acute liver injury in rats. *J Biochem Mol Toxicol*. 2003;17(3):161-8.
27. Kim SH, Sharma RP. Mercury-induced apoptosis and necrosis in murine macrophages: role of calcium-induced reactive oxygen species and p38 mitogen-activated protein kinase signaling. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;196(1):47-57.
28. Rodríguez-Martínez MA, Ruiz-Torres A. Homeostasis between lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in healthy human aging. *Mech Ageing Dev*. 1992;66(2):213-22.
29. Friedland J, Silverstein E. A sensitive fluorimetric assay for serum angiotensin-converting enzyme. *Am J Clin Pathol*. 1976;66(2):416-24.
30. Kobal AB, Horvat M, Prezelj M, Brskic AS, Krsnik M, Dizdarevic T, et al. The impact of long-term past exposure to elemental mercury on antioxidative capacity and lipid peroxidation in mercury miners. *J Trace Elem Med Biol*. 2004;17(4):261-74.
31. Wolf MB, Baynes JW. Cadmium and mercury cause an oxidative stress-induced endothelial dysfunction. *Biometals*. 2007;20(1):73-81.
32. García-Redondo AB, Briones AM, Avendaño MS, Hernanz R, Alonso MJ, Salas M. Losartan and tempol treatments normalize the increased response to hydrogen peroxide in resistance arteries from hypertensive rats. *J Hypertens*. 2009;27(9):1814-22.
33. Vassallo DV, Simões MR, Furieri LB, Fioresi M, Fiorini J, Almeida EA, et al. Toxic effects of mercury, lead and gadolinium on vascular reactivity. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(9):939-46.
34. Virtanen JK, Voutilainen S, Rissanen TH, Mursu J, Tuomainen TP, Korhonen MJ, et al. Mercury, fish oils, and risk of acute coronary events and cardiovascular disease, coronary heart disease, and all-cause mortality in men in eastern Finland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(1):228-33.
35. Boffetta P, Sällsten G, García-Gómez M, Pompe-Kim V, Zaridze D, Bulbulyan M, et al. Mortality from cardiovascular diseases and exposure to inorganic mercury. *Occup Environ Med*. 2001;58(7):461-6.
36. García Gómez M, Boffetta P, Caballero Klink JD, Español S, Gómez Quintana J. Cardiovascular mortality in mercury miners. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(20):766-71.
37. Wakita Y. Hypertension induced by methyl mercury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1987;89(1):144-7.
38. Carmignani M, Boscolo P, Artese L, Del Rosso G, Porcelli G, Felaco M, et al. Renal mechanisms in the cardiovascular effects of chronic exposure to inorganic mercury in rats. *Br J Ind Med*. 1992;49(4):226-32.
39. Rossoni LV, Amaral SM, Vassallo PF, França A, Oliveira EM, Varner KJ, et al. Effects of mercury on the arterial blood pressure of anesthetized rats. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(8):989-97.
40. Martínez-Revelles S, Avendaño MS, García-Redondo AB, Alvarez Y, Aguado A, Pérez-Girón JV, et al. Reciprocal relationship between reactive oxygen species and cyclooxygenase-2 and vascular dysfunction in hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18(1):51-65.



Alterações Decorrentes da Exposição ao Mercúrio em Ratos Normotensos e Hipertensos

Alterations Resulting From Exposure to Mercury in Normotensive and Hypertensive Rats

Luana Urbano Pagan,¹ Marcelo Diarcadia Mariano Cezar,^{1,2} Ricardo Luiz Damatto^{1,2}

Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista (UNESP),¹ Botucatu, SP – Brasil

Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva (FAIT),² Itapeva, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Efeitos da Exposição Crônica ao Mercúrio sobre a Atividade da Enzima Conversora de Angiotensina e Estresse Oxidativo em Ratos Normotensos e Hipertensos

O mercúrio é um elemento químico ainda muito utilizado nos processos industriais e presente em diversos equipamentos utilizados diariamente pela população. Entretanto, o mercúrio pode ser extremamente tóxico para o nosso organismo e ser responsável pelo desenvolvimento de diversas doenças, tais como: cegueira, surdez, retardo mental, paralisia, câncer, disfunção renal, além de induzir alterações cardíacas.^{1,2}

Estudos mostram que a exposição ao mercúrio pode causar alterações no sistema cardiovascular, como a hipertensão arterial sistêmica, disfunção coronariana, arritmia cardíaca e aumentar o risco de infarto do miocárdio.^{3,4} Em humanos, os níveis elevados de mercúrio no sangue, foram correlacionados com o aumento da pressão arterial sistólica e diastólica.⁵

A interferência do mercúrio também pode ser observada em diversas reações enzimáticas, de aminoácidos e de antioxidantes (N-acetil-L-cisteína, ácido alfa-lipóico, L-glutamina), gerando diminuição da defesa oxidante e aumento de radicais livres com consequente aumento do estresse oxidativo. É possível ainda que o mercúrio leve a disfunção mitocondrial, causando depleção da glutatona e aumento da peroxidação lipídica.⁶

O estudo de Vassallo et al.⁷ investigou se a exposição crônica ao mercúrio inorgânico aumenta a atividade da enzima conversora de angiotensina (ECA) e sua relação com o estresse oxidativo em vários órgãos e tecidos em ratos hipertensos e normotensos. Poucos estudos avaliaram efeitos crônicos de baixas doses de mercúrio inorgânico sobre a atividade da ECA em órgãos e tecidos de animais normotensos e hipertensos.

O modelo experimental utilizado pelo autor foi o rato espontaneamente hipertenso (SHR), que apresenta

hipertensão semelhante a humana e vem sendo usado em diversos estudos para análises de alterações cardiovasculares e bioquímicas.⁷⁻⁹

A avaliação hemodinâmica, realizada no estudo de Vassallo et al.,⁷ apontou que a exposição crônica ao mercúrio elevou a pressão sanguínea nos animais hipertensos e pressão diastólica final do ventrículo esquerdo nos animais normotensos. A biometria dos animais evidencia que os ratos hipertensos apresentam menor peso corporal que os animais normotensos, dados semelhantes aos encontrados na literatura.^{9,10} As relações do cérebro e pulmões normalizados pelo peso corporal apresentam valores significativamente maiores nos animais hipertensos. A relação peso dos pulmões normalizado pelo peso corporal tem sido utilizada como marcador de insuficiência cardíaca.¹¹ No entanto, a exposição ao mercúrio não causou alterações biométricas, exceto, as decorrentes do fator hipertensão.

Outro resultado interessante mostrado por Vassallo et al.,⁷ foi que a concentração de malondialdeído (MDA) nos animais normotensos, tratados com mercúrio, apresentou maiores valores no plasma e coração, e redução nos rins. Nos hipertensos, tratados com mercúrio, os valores de concentração de MDA estão aumentados no coração e aorta, e reduzidos nos pulmões, cérebro e rins.

A atividade da ECA nos animais Wistar, tratados com mercúrio, apresentou maiores valores no plasma e coração. Os animais hipertensos, tratados com mercúrio, apresentaram maiores valores somente no plasma, e reduzidos no coração, aorta, pulmões, cérebro e rins.

Portanto, a exposição ao mercúrio causou mudanças mais expressivas da atividade da ECA e de estresse oxidativo nos ratos SHR, apresentando alterações específicas em cada órgão avaliado e representa um fator de risco cardiovascular. O tratamento dos animais com mercúrio apresentou ao final do período experimental níveis semelhantes aos observados em humanos expostos ao metal.¹²

Todavia, algumas questões sobre as alterações na atividade da ECA e do estresse oxidativo causadas pela exposição ao mercúrio ainda não estão claras. É necessário que sejam feitos mais estudos para esclarecer, por exemplo, se a exposição ao mercúrio poderia inibir a atividade da ECA em situações em que já se encontra aumentada, ou se uma doença cardiovascular pré-existente seria agravada pela exposição ao mercúrio.

Palavras-chave

Hipertensão; Ratos; Intoxicação por Mercúrio; Estresse Oxidativo; Pepsidil Dipeptidase A; Insuficiência Cardíaca.

Correspondência: Luana Urbano Pagan •

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - Faculdade de Medicina Campus de Botucatu - Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. CEP 18618-687, Botucatu, SP – Brasil
E-mail: luanapagan@alunos.fmb.unesp.br

DOI: 10.5935/abc.20190025

Referências

1. Guzzi G, la Porta CA. Molecular mechanism triggered by mercury. *Toxicology*. 2008;244(1):1-12.
2. Genchi G, Sinicropi MS, Carocci A, Lauria G, Catalano A. Mercury exposure and heart diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(1):74.
3. Houston MC. The role of mercury and cadmium heavy metals in vascular disease, hypertension, coronary heart disease, and myocardial infarction. *Altern Ther Health Med*. 2007;13(2):S128-S133.
4. Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van't Veer P, Bode P, Aro A, Gómez-Aracena J, et al. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347(22):1747-54.
5. Valera B, Dewailly E, Poirier P. Environmental mercury exposure and blood pressure among Nunavik Inuit adults. *Hypertension*. 2009;54(5):981-6.
6. Wildemann TM, Siciliano SD, Weber LP. The mechanisms associated with the development of hypertension after exposure to lead, mercury species or their mixtures differs with the metal and the mixture ratio. *Toxicology*. 2016 Jan 2;339:1-8.
7. Vassallo DV, Simões MR, Giuberti K, Azevedo BF, o Ribeiro Junior RF, Salaices M, et al. Efeitos da Exposição Crônica ao Mercúrio sobre a Atividade da Enzima Conversora de Angiotensina e Estresse Oxidativo em Ratos Normotensos e Hipertensos. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(4):374-380.
8. Cezar MD, Damatto RL, Pagan LU, Lima AR, Martinez PF, Bonomo C, et al. Early spironolactone treatment attenuates heart failure development by improving myocardial function and reducing fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36(4):1453-66.
9. 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.
10. Damatto RL, Martinez PF, Lima AR, Cezar MD, Campos DH, Oliveira Jr SA, et al. Heart failure-induced skeletal myopathy in spontaneously hypertensive rats. *Int J Cardiol*. 2013;167(3):698-703.
11. Martinez PF, Okoshi K, Zornoff LA, Oliveira SA Jr, Campos DH, Lima AR, et al. Echocardiographic detection of congestive heart failure in postinfarction rats. *J Appl Physiol*. 2011;111(2):543-51.
12. Asgari S, Movahedian A, Keshvari M, Taleghani M, Sahebkar A, Sarrafzadegan N. Serum levels of lead, mercury and cadmium in relation to coronary artery disease in the elderly: a cross-sectional study. *Chemosphere*. 2017 Aug;180:540-4.



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

Proposta de um Escore Inflamatório de Citocinas e Adipocinas Plasmáticas Associado à Hipertensão Resistente, mas Dependente dos Parâmetros de Obesidade

A Proposed Inflammatory Score of Circulating Cytokines/Adipokines Associated with Resistant Hypertension, but Dependent on Obesity Parameters

Ana Paula de Faria,¹ Alessandra Mileni Versuti Ritter,¹ Carolina Souza Gasparetti,^{1,2} Nathália Batista Corrêa,¹ Veridiana Brunelli,¹ Aurélio Almeida,¹ Nayara Fraccari Pires,¹ Rodrigo Modolo,³ Heitor Moreno Junior¹

Departamento de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas,¹ Campinas, SP – Brasil

Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas),² Campinas, SP – Brasil

Departamento de Medicina Interna - Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas,³ Campinas, SP – Brasil

Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas,⁴ Campinas, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Evidências indicam que a inflamação sistêmica subclínica está presente na hipertensão arterial resistente (HAR).

Objetivo: Desenvolver uma medida que integra citocinas envolvidas na fisiopatologia da HAR.

Métodos: Indivíduos com HAR (n = 112) e indivíduos com hipertensão leve a moderada (HT) (n = 112) foram estudados em delineamento transversal. Valores de citocinas/adipocinas plasmáticas [TNF-alfa, interleucinas (IL)-6, -8, -10, leptina e adiponectina] foram divididos em tercís, e lhes atribuído um escore variando de 1 (tercil mais baixo) a 3 (tercil mais alto). O escore inflamatório (EI) de cada participante foi calculado como a soma do escore de cada citocina pró-inflamatória da qual subtraiu-se o escore de cada citocina anti-inflamatória (adiponectina e IL-10). O nível de significância aceito foi alfa = 0,05.

Resultados: O EI foi mais alto nos indivíduos com HAR em comparação a indivíduos com HT [4 (2-6) vs. 3 (2-5); p = 0,02, respectivamente]. O EI correlacionou-se positivamente com parâmetros de gordura corporal, tais como índice de massa corporal (r = 0,40; p < 0,001), circunferência da cintura (r = 0,30; p < 0,001) e massa gorda avaliada por bioimpedância (r = 0,31; p < 0,001) em todos os indivíduos hipertensos. Análises de regressão logística mostraram que o EI foi um preditor independente de HAR (OR = 1,20; p = 0,02), independentemente de idade, sexo e raça; porém, o modelo perdeu significância estatística após ajuste para os parâmetros de gordura corporal.

Conclusão: Um estado de inflamação subclínica definida pelo EI incluindo TNF-alfa, IL-6, IL-8, IL-10, leptina e adiponectina está associado com indivíduos obesos com HAR. Além disso, o escore correlaciona-se com parâmetros de obesidade, independentemente do grau de hipertensão. O EI pode ser usado na avaliação de condições que envolvem inflamação subclínica, tal como HAR relacionada à obesidade. O estudo também destaca a forte relação entre obesidade e inflamação. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(4):383-389)

Palavras-chave: Hipertensão/fisiopatologia; Obesidade; Inflamação; Citocinas; Probabilidade; Fatores de Risco.

Abstract

Background: There is evidence that subclinical systemic inflammation is present in resistant hypertension (RHTN).

Objective: The aim of the study was to develop an integrated measure of circulating cytokines/adipokines involved in the pathophysiology of RHTN.

Methods: RHTN (n = 112) and mild to moderate hypertensive (HTN) subjects (n = 112) were studied in a cross-sectional design. Plasma cytokines/adipokines (TNF-alpha, interleukins [IL]-6, -8, -10, leptin and adiponectin) values were divided into tertiles, to which a score ranging from 1 (lowest tertile) to 3 (highest tertile) was assigned. The inflammatory score (IS) of each subject was the sum of each pro-inflammatory cytokine scores from which anti-inflammatory cytokines (adiponectin and IL-10) scores were subtracted. The level of significance accepted was alpha = 0.05.

Results: IS was higher in RHTN subjects compared with HTN subjects [4 (2-6) vs. 3 (2-5); p = 0.02, respectively]. IS positively correlated with body fat parameters, such as body mass index (r = 0.40; p < 0.001), waist circumference (r = 0.30; p < 0.001) and fat mass assessed by bioelectrical impedance analysis (r = 0.31; p < 0.001) in all hypertensive subjects. Logistic regression analyses revealed that IS was an independent predictor of RHTN (OR = 1.20; p = 0.02), independent of age, gender and race, although it did not remain significant after adjustment for body fat parameters.

Conclusion: A state of subclinical inflammation defined by an IS including TNF-alpha, IL-6, IL-8, IL-10, leptin and adiponectin is associated with obese RHTN. In addition, this score correlates with obesity parameters, independently of hypertensive status. The IS may be used for the evaluation of conditions involving low-grade inflammation, such as obesity-related RHTN. Indeed, it also highlights the strong relationship between obesity and inflammatory process. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(4):383-389)

Keywords: Hypertension/physiopathology; Obesity; Inflammation; Cytokines; Adipokines; Probability; Risk Factors

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

Correspondência: Ana Paula de Faria •

Rua Tessália Vieira de Camargo, 126. FCM 10. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). CEP 13093-970, Barão Geraldo, Campinas, SP – Brasil

E-mail: aninha_cfaria@hotmail.com, ana.cabralfaria@gmail.com

Artigo recebido em 28/04/2018, revisado em 22/08/2018, aceito em 05/09/2018

DOI: 10.5935/abc.20190032

Introdução

A inflamação é um importante fator na fisiopatologia da hipertensão, da obesidade e da síndrome metabólica. O status de sobrepeso ou obesidade implica uma maior prevalência de hipertensão e consequências adversas, incluindo doenças metabólicas e cardiorrenais. A gordura visceral, quando em excesso, é fonte de citocinas que geram uma cascata de inflamação e estresse oxidativo, a qual contribui para resistência à insulina, disfunção endotelial, enrijecimento vascular, e retenção de sódio nos rins.^{1,2} A presença combinada de obesidade e de resistência à insulina também contribui para a hiperativação do sistema nervoso simpático (SNS) e do sistema renina-angiotensina-aldosterona.³ Todos esses mecanismos podem proporcionar resistência ao tratamento anti-hipertensivo.⁴

Nosso grupo de pesquisa tem estudado citocinas inflamatórias – a adiponectina e interleucina-10 (anti-inflamatórias), e a leptina, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e as interleucinas 6 (IL-6) (pró-inflamatórias) na hipertensão arterial resistente (HAR), associando-as à ausência de controle da pressão arterial (PA) e a danos vasculares e renais.⁵⁻⁷ Ainda, a inflamação crônica subclínica, estimada por níveis elevados de proteína C-reativa, foi capaz de prever desfechos fatais e não fatais, bem como remodelamento cardíaco nessa população de alto risco.⁸⁻¹⁰

A adiponectina, por seu papel anti-inflamatório, estimula diretamente a produção de óxido nítrico (NO) nas células endoteliais via fosforilação da NO sintase endotelial. A adiponectina diminui a produção de TNF- α pelos macrófagos pela inibição do fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B).^{11,12} Por outro lado, a IL-6 inibe a expressão e a secreção de adiponectina *in vitro* em adipócitos 3T3-L1.¹³ Ainda, o TNF- α aumenta a secreção de leptina,¹⁴ a qual estimula o SNS.¹⁵ Uma vez que as citocinas e as adipocinas possuem papéis inter-relacionados, nosso objetivo com o presente estudo foi (1) desenvolver uma medida integrada de várias citocinas/adipocinas circulantes em indivíduos com HAR e hipertensão leve à moderada (HT), e (2) avaliar o potencial impacto desse escore inflamatório (EI) sobre a resistência ao tratamento anti-hipertensivo.

População e métodos

Uma amostra de conveniência de 112 indivíduos com diagnóstico de HAR atendidos no Ambulatório Especializado em HAR da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP, Campinas, Brasil), e 112 pacientes com HT atendidos na Clínica de Hipertensão de Valinhos (Valinhos, Brasil) foram recrutados consecutivamente neste estudo transversal. A HAR foi definida segundo a *American Heart Association* como (1) indivíduos cujos níveis de PA permanecessem acima da meta ($\geq 140/90$ mmHg) apesar de uso concomitante de três ou mais drogas anti-hipertensivas de classes distintas, ou (2) pacientes com níveis controlados de PA usando quatro ou mais drogas anti-hipertensivas. O ideal era que ao menos um dos medicamentos fosse um diurético, e todos os demais deveriam ser prescritos em doses otimizadas.¹⁶ Pacientes com PA controlada utilizando três ou menos drogas anti-hipertensivas, ou com PA não controlada, em uso de dois ou menos dessas medicações, foram classificados como apresentando HT (hipertensão estágios 1 e 2).¹⁷

Realizou-se um período de seis meses de acompanhamento para o rastreamento e exclusão de causas secundárias da

hipertensão, a fim de garantir um diagnóstico preciso de HT e HAR. Os critérios de exclusão foram estenose da artéria renal, coarctação da aorta, feocromocitoma, hiperaldosteronismo primário (razão aldosterona-renina > 20 ng.dL⁻¹ por ng.mL⁻¹.h⁻¹), síndrome de Cushing, síndrome da apneia/hipopneia obstrutiva do sono (pacientes com diagnóstico prévio pela polissonografia, ou classificados como alto risco utilizando-se o questionário de Berlim). O período também incluiu contagem de comprimidos para excluir a falta de controle pressórico devido à baixa adesão ao tratamento medicamentoso,¹⁸ e monitorização ambulatorial da PA (MAPA) a fim de excluir hipertensão do jaleco branco. Excluímos pacientes com doença cardíaca isquêmica sintomáticos, disfunção renal, doença renal crônica (*clearance* de creatinina < 30 mL/min/1,73m²) e doença hepática (história clínica, níveis de plaquetas e de transaminases). O critério de inclusão foi idade superior a 18 anos.

Medidas de pressão arterial

A pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) de consultório foram medidas por um profissional da saúde treinado segundo as diretrizes da Sociedade Europeia de Hipertensão para o manejo da hipertensão arterial.¹⁷ Utilizamos um esfigmomanômetro digital validado (HEM-907XL, OMRON Healthcare Inc., Bannockburn, IL, EUA). A medida da PA ambulatorial foi realizada usando-se um monitor oscilométrico automático (Spacelabs90207, Spacelabs Inc, Redmon, WA, EUA). Os pacientes foram orientados a manterem suas atividades diárias normais e fazer um registro das atividades realizadas em 24 horas em um diário pessoal.

Composição corporal

A composição corporal foi determinada pelo aparelho *Bioimpedance Analyser 450* (Biodynamics Corporation, Seattle, WA, EUA) para avaliar a massa magra e a massa gorda (MG). Em resumo, o método baseia-se na impedância bioelétrica tetrapolar (eletrodos posicionados nos pés e nas mãos) para estimar a distribuição de massa e os compartimentos de água corporais. As medidas foram realizadas após um período de jejum de 8 horas, e os pacientes foram orientados a evitarem fazer atividade física e fumar antes do exame.

Testes bioquímicos

As amostras de sangue foram coletadas pela manhã após jejum de 8 horas dos pacientes na posição sentada. Os níveis de aldosterona e de renina foram medidos por radioimunoensaio (Immunotech SAS, Marselha, França), e as citocinas e adipocinas (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, leptina e adiponectina) medidas por ensaio imunoenzimático (ELISA) (R&D Systems, Inc., Minneapolis, EUA), seguindo as instruções do fabricante. O *clearance* de creatinina foi calculado a partir da concentração de creatinina na urina 24 horas, e concentração plasmática, como a taxa de remoção por minuto dividida pela concentração plasmática de creatinina.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão ou mediana (1º e 3º quartis) de acordo com a distribuição

dos dados avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste t de Student não pareado ou o teste de Mann-Whitney foi usado para comparação das variáveis contínuas entre o grupo de indivíduos com HAR e o grupo de indivíduos com HT. As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências e porcentagens, e comparadas pelo teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. O teste de Pearson ou o teste de Spearman foi usado para verificar correlação entre os dados contínuos. Análises de regressão logística múltipla foram realizadas para avaliar a associação do EI com resistência ao tratamento anti-hipertensivo, ajustando-se aos potenciais fatores de confusão.

Para o cálculo do EI, os valores plasmáticos das citocinas/adipocinas (TNF-alfa, IL-6, IL-8, IL-10, leptina e adiponectina) foram divididos em tercís, e lhes foram atribuídos um escore de 1 (tercil mais baixo) a 3 (tercil mais alto). O EI foi considerado como a soma do escore de cada citocina pró-inflamatória (TNF-alfa, IL-6, IL-8, e leptina), da qual foram subtraídos os escores da adiponectina e de IL-10 (ambas citocinas anti-inflamatórias). Calculou-se o EI de cada indivíduo.

As análises foram realizadas usando-se o programa SigmaPlot (versão 12, Systat Software, Inc., San Jose, CA, EUA; e www.systatsoftware.com) e GraphPad Prism (versão 7.00 para Windows, GraphPad Software, La Jolla, CA, EUA, www.graphpad.com). O nível de significância adotado foi alfa 0,05.

Resultados

As características gerais de ambos os grupos (HAR e HT) estão descritas na Tabela 1. Os parâmetros da gordura corporal – índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), e MG encontravam-se elevados nos indivíduos HAR, bem como o perfil lipídico, níveis de hemoglobina glicada e aldosterona, em comparação aos indivíduos HT. Em comparação aos indivíduos HT, o grupo HAR utilizaram um maior número de drogas antiplaquetárias, e quase todas as classes de agentes anti-hipertensivos, com exceção de bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRAs). Por outro lado, um maior número de indivíduos HT utilizavam estatinas (Tabela 2).

O EI foi mais alto no grupo HAR [4 (2-6)] em comparação ao grupo HT [3 (2-5); $p = 0,02$ (Figura 1). Curiosamente, o EI correlacionou-se positivamente com o IMC ($r = 0,40$; $p < 0,001$), a CC ($r = 0,30$; $p < 0,001$) e com a MG ($r = 0,31$; $p < 0,001$) em todos os indivíduos hipertensos.

Finalmente, os modelos de regressão logística independentes revelaram que o EI associou-se com a presença de HAR (Odds ratio (OR) = 1,20; $p = 0,02$), independentemente de idade, sexo, e raça, apesar de essa significância deixar de existir após ajustes quanto aos parâmetros de gordura corporal analisados no estudo (Tabela 3).

Discussão

Nosso estudo revelou que a medida integrada dos escores de citocinas e adipocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias associou-se com a ocorrência de HAR. O EI surge como um potente fator relacionado com os parâmetros de gordura corporal, sugerindo a importância da inflamação subclínica na obesidade, independentemente do grau de hipertensão.

Acachados recentes de nosso grupo sugeriram que a inflamação é um dos fatores fisiopatológicos da HAR e comorbidades relacionadas, tais como diabetes, obesidade e síndrome metabólica. Níveis alterados de citocinas e adipocinas, tais como IL-10, IL-1 beta, adiponectina e leptina foram relatados em indivíduos com HAR em comparação a controles.^{5,7,19} A hiperleptinemia e a hipoadiponectinemia estavam associadas com a falta de controle da PA,^{5,19} e com danos em órgãos alvo – enrijecimento arterial e microalbuminúria – nessa população de alto risco.⁶ Indivíduos obesos diabéticos com HAR apresentaram níveis mais baixos de adiponectina combinados com maior disfunção autonômica (caracterizados por hiperativação do sistema simpático e hipoativação do sistema parassimpático) em comparação a indivíduos não diabéticos.²⁰

Recentemente, encontramos uma enorme prevalência (73%) de síndrome metabólica nesses pacientes com HAR, o que pode explicar o alto EI. Interessante notar que o grupo com HT também apresentou uma prevalência importante da síndrome (60%),²¹ o que pode justificar a piora de seu escore em nosso estudo. Além disso, nosso grupo HT era mais velho que o grupo com HAR e, assim, um EI aumentado poderia ser atribuído ao fator idade.²²

Estudos experimentais apresentam resultados similares do papel da inflamação sobre a hipertensão. Pesquisadores investigaram mudanças na pressão sistólica de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) tratados com infliximabe – um agente neutralizador de TNF-alfa.²³ Esse estudo revelou benefícios cardiovasculares da inibição dessa citocina em SHR com a redução tanto da PA como do remodelamento cardíaco. Os autores sugeriram um mecanismo dependente de vasodilatação, no qual o efeito do infliximabe é capaz de induzir a síntese de NO.²³ Em um estudo recente,²⁴ os autores descreveram um novo mecanismo da hipertensão envolvendo sistema imune, processo inflamatório e estresse oxidativo. Kirabo et al.,²⁴ demonstraram que um modelo com camundongos que receberam angiotensina II endovenosa aumentou os níveis de espécies reativas a oxigênio em células dendríticas secretoras de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-1 beta, e IL-23), as quais promoveram a proliferação de células T e um fenótipo pró-inflamatório. Em última análise, esses mecanismos levaram à hipertensão, sugerindo novos alvos potenciais para tratar a hipertensão.²⁴ Nossos resultados mostraram que o EI – previamente investigado em diabetes tipo 2²⁵ – foi capaz de abordar uma grande variedade de citocinas e adipocinas de mecanismos alinhados e envolvidas na fisiopatologia da HAR. Assim, essa abordagem poderia melhorar a estimativa da relação entre a inflamação subclínica e populações em alto risco, tal como a população de indivíduos obesos com HAR estudados neste estudo.

Já está bem estabelecido que a obesidade, caracterizada por uma ativação crônica do sistema imune e de vias inflamatórias, é um fator crítico no desenvolvimento de resistência à insulina e do diabetes tipo 2, ambos frequentemente presentes na HAR. De fato, muitos estudos corroboram essa relação. Esposito et al.,²⁶ encontraram que a perda de peso e mudanças no estilo de vida reduziram os níveis de marcadores inflamatórios vasculares, tais como IL-6, IL-8 e proteína C-reativa, ao passo que os níveis de adiponectina aumentaram significativamente em mulheres obesas. Efeitos similares de redução dos níveis de TNF-alfa foram encontrados

Tabela 1 – Características clínicas e bioquímicas dos indivíduos com hipertensão leve a moderada (HT) e indivíduos com hipertensão arterial resistente (HAR)

	HT (n = 112)	HAR (n = 112)	Valor de p
Idade (anos)	66 ± 10	58 ± 10	< 0,001
Mulheres, n (%)	63 (56)	78 (70)	0,27
Negros, n (%)	13 (12)	55 (49)	< 0,001
IMC (Kg/m ²)	27(25-31)	31(27-35)	< 0,001
CC (cm)	94 ± 12	101 ± 14	0,003
MM (Kg)	53 (46-62)	55 (49-64)	0,11
MG (Kg)	20 (15-27)	26 (20-35)	< 0,001
PAS consultório (mmHg)	139 (131-149)	149 (134-163)	< 0,001
PAD consultório (mmHg)	82 (77-85)	85 (78-92)	0,03
PAS MAPA (mmHg)	126 (118-134)	130 (118-144)	0,03
PAD MAPA (mmHg)	75 (70-81)	75 (70-86)	0,22
FC (bpm)	67 (61-75)	67 (58-75)	0,35
Glicose (mg/dL)	97 (90-107)	101 (90-126)	0,09
HbA1C (%)	6,0 (5,7-6,4)	6,3 (5,9-7,3)	0,03
Colesterol (mg/dL)	165 (136-187)	181 (150-209)	0,001
LDL-c (mg/dL)	88 (64-109)	97 (77-125)	0,004
HDL-c (mg/dL)	48 (41-56)	46 (38-54)	0,31
Triglicerídeos (mg/dL)	108 (80-150)	126 (93-185)	0,02
Ureia (mg/dL)	34 (27-43)	35 (27-44)	0,52
Creatinina (mg/dL)	0,95 (0,79-1,10)	0,94 (0,80-1,18)	0,19
Renina (pg/mL)	29 (14-73)	25 (12-72)	0,39
Aldosterona (pg/mL)	68 (41-111)	92 (56-176)	0,006
Clear Creat (mL/min/1.73m ²)	75 (58-93)	81 (61-97)	0,89

Valores expressos em média ± desvio padrão ou mediana (1º, 3º quartis), de acordo com a distribuição dos dados. IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; MM: massa magra; MG: massa gorda; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; FC: frequência cardíaca; HbA1C: hemoglobina glicada; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; Clear Creat: clearance de creatinina.

Tabela 2 – Medicamentos usados pelos indivíduos com hipertensão leve a moderada (HT) e indivíduos com hipertensão arterial resistente (HAR)

	HT (n = 112)	HAR (n = 112)	Valor de p
Drogas anti-hipertensivas			
Número de classes	2 (2-3)	4 (4-5)	< 0,001
Diuréticos, n (%)	70 (63)	108 (96)	0,02
IECAs, n (%)	20 (18)	43 (38)	0,02
BRAs, n (%)	81 (72)	61 (54)	0,01
BCCs, n (%)	53 (47)	94 (84)	< 0,001
Beta-bloqueadores, n (%)	14 (13)	79 (71)	< 0,001
Agonistas alfa-2 centrais, n (%)	01 (01)	31 (28)	< 0,001
Estatinas, n (%)	84 (75)	60 (54)	0,001
Hipoglicemiantes, n (%)	42 (38)	57 (51)	0,06
Drogas antiplaquetárias, n (%)	20 (18)	65 (58)	< 0,001

IECAs: inibidores de enzima conversora de angiotensina; BRAs: bloqueadores de receptores de angiotensina; BCCs: bloqueadores de canais de cálcio.

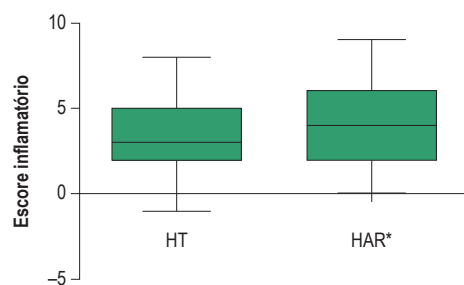


Figura 1 – Escore inflamatório calculado entre indivíduos com hipertensão leve a moderada (HT) e hipertensão arterial resistente (HAR) [3 (2-5) vs. 4 (2-6), $p = 0,02$, respectivamente]. O EI de cada participante foi calculado como a soma do escore de cada citocina pró-inflamatória – TNF-alfa, interleucinas (IL) -6, -8, -10 – da qual subtraiu-se o escore de cada citocina anti-inflamatória (adiponectina e IL-10). * $p < 0,05$ vs. HT.

Tabela 3 – Modelos de regressão logística independentes para avaliar a associação do escore inflamatório com a presença de hipertensão resistente

	OR (IC95%)	Valor de p
Modelo 1		
EI	1,20 (1,02-1,38)	0,02
Modelo 2		
EI	1,10 (0,92-1,28)	0,35
IMC (Kg/m ²)	1,12 (1,05-1,20)	< 0,01
Modelo 3		
EI	0,97 (0,80-1,18)	0,73
CC (cm)	1,04 (1,01-1,07)	0,01
Modelo 4		
EI	1,00 (0,84-1,19)	0,96
MG (Kg)	1,08 (1,04-1,13)	< 0,01

Todos os modelos foram ajustados quanto à idade, sexo e raça. EI: escore inflamatório; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; MG: massa gorda.

em resposta a essas intervenções.²⁷ Existem evidências de que o sobrepeso e a obesidade possam causar disfunção microvascular caracterizada por (1) sensibilidade à insulina diminuída; (2) ativação do SNS; e (3) resistência vascular periférica aumentada. Ainda, estudos sugerem que alterações na secreção de adipocinas que levam ao aumento dos níveis de ácidos graxos livres e mediadores inflamatórios também estão envolvidas.²⁸⁻³⁰ Um dado interessante é que, em indivíduos obesos, a disfunção microvascular foi normalizada um ano após cirurgia bariátrica (*bypass gástrico*), o que esteve associado à redução da PA.³¹ Níveis elevados de ácidos graxos livres proporcionam disfunção endotelial pela redução da produção de NO, e por aumento da vasoconstrição induzida por endotelina-1 e liberação de citocinas pró-inflamatórias,³² o qual é um fator precoce relacionado à hipertensão associado a eventos cardiovasculares futuros.^{33,34}

Nossos achados mostraram que a associação do EI com a HAR foi abolida quando a influência dos parâmetros de gordura corporal foi considerada. Além disso, o EI deixou de ser significativo após a exclusão de indivíduos obesos em ambos os grupos (dados não apresentados). Mostramos que o

escore aqui proposto é altamente dependente da obesidade no grupo HAR, resultado de certa forma já esperado, dada à elevada prevalência de sobrepeso/obesidade nessa população (88% em nosso estudo). Ainda, o EI pode ser um reflexo do processo inflamatório subjacente à HAR, de maneira dependente da obesidade, com o potencial de ser usado como uma ferramenta prognóstica, permitindo a estratificação de risco cardiovascular nesses indivíduos obesos. Por outro lado, nós reconhecemos que o delineamento deste estudo não é suficiente para inferirmos uma relação temporal ou de causa e efeito. Também sugerimos que, uma vez que a obesidade esteja estabelecida, com manifestação da hipertensão, a PA elevada também contribua para a ativação do processo inflamatório. Assim, é criado um ciclo vicioso com ambas as condições – hipertensão e obesidade – que se reforçam por meio de vias inflamatórias.

Tratamentos farmacológicos e não farmacológicos podem afetar citocinas/adipocinas inflamatórias. Estudos indicaram que a sinvastatina reduz níveis plasmáticos de TNF-alfa e IL-6.^{35,36} Estudos mostraram que drogas anti-hipertensivas tais como candesartana,³⁷ enalapril,³⁸ e antagonistas de receptores de

mineralocorticoides são capazes de reverter o aumento de citocinas pró-inflamatórias.³⁹ De fato, a prática de exercício e a mudança no estilo de vida reduziram os níveis de IL-8 em indivíduos com síndrome metabólica,⁴⁰ o que aumentou significativamente os níveis de adiponectina em pacientes obesos.²⁶ Contudo, apesar de essas fontes potenciais de variabilidade possam estar presentes, provavelmente não afetaram nossos resultados, uma vez que os indivíduos com HAR apresentaram EI elevado apesar do uso de um maior número de drogas anti-hipertensivas. O tratamento individualizado também justifica a falta de uma terapia padronizada, e devido a aspectos éticos, nossos pacientes não puderam ser avaliados retirando-se seus medicamentos. Por fim, do ponto de vista terapêutico, drogas anti-inflamatórias ou moléculas anti-citocinas direcionadas ao sistema imune, tais como a minociclina, podem ser atrativas e de grande interesse na prática clínica para o tratamento de hipertensão e prevenção de complicações cardiovasculares, de acordo com o apresentado em estudos anteriores.⁴¹⁻⁴³

Algumas limitações devem ser mencionadas. Uma vez que a população estudada consiste em uma amostra de conveniência, sem cálculo amostral, nossos achados podem não refletir as características da população geral. Ainda, podem existir vieses ao se comparar populações de diferentes centros. Vale mencionar que o processo inflamatório é muito complexo e medir seus mediadores é ainda mais desafiador, uma vez que (i) apresenta alto custo, (ii) não está disponível na prática clínica, e (iii) os valores de corte podem ter perfis heterogêneos, o que dificulta ainda mais a reprodutibilidade. Ainda assim, testar a especificidade e a sensibilidade em diferentes populações é mandatório para garantir um escore confiável. Por fim, o valor do escore proposto pode sofrer alterações caso haja mudança no número de citocinas pró-inflamatórias e/ou citocinas anti-inflamatórias.

Conclusão

Nossos achados sugerem que o EI, que abrange muitas citocinas e adipocinas circulantes, pode fornecer informações clínicas importantes para complementar a estratificação de risco cardiovascular em indivíduos obesos com HAR. Ainda, o escore

proposto parece ser altamente dependente da hipertensão relacionada à obesidade. É necessário validar esse escore em populações maiores para permitir seu uso de maneira segura na prática clínica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e redação do manuscrito: de Faria AP; obtenção de dados: de Faria AP, Ritter AMV; análise e interpretação dos dados e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: de Faria AP, Ritter AMV, Gasparetti CS, Corrêa NB, Brunelli V, Almeida A, Pires NF, Modolo R, Moreno Junior H; análise estatística: de Faria AP, Modolo R; obtenção de financiamento: de Faria AP, Ritter AMV, Moreno Junior H.

Potencial conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil.

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 da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas sob o número de protocolo 188.161/2013; CAAE: 11189712.8.0000.5404. 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. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003;144(6):2195-200.
2. Aroor AR, McKarns S, Demarco VG, Jia G, Sowers JR. Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance. *Metabolism*. 2013;62(11):1543-52.
3. Briones AM, Aras-López R, Alonso MJ, Salaices M. Small artery remodeling in obesity and insulin resistance. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(3):427-37.
4. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014 Feb 18;7:75-88.
5. de Faria AP, Demacq C, Figueiredo VN, Moraes CH, Santos RC, Sabbatini AR, et al. Hypoadiponectinemia and aldosterone excess are associated with lack of blood pressure control in subjects with resistant hypertension. *Hypertens Res*. 2013;36(12):1067-72.
6. Sabbatini AR, Faria AP, Barbaro NR, Gordo WM, Modolo RC, Pinho C, et al. Deregulation of adipokines related to target organ damage on resistant hypertension. *J Hum Hypertens*. 2014;28(6):388-92.
7. Barbaro NR, Fontana V, Modolo R, De Faria AP, Sabbatini AR, Fonseca FH, et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Press*. 2015;24(1):7-13.
8. Cortez AF, Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of C-reactive protein in resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2016;29(8):992-1000.
9. Salles GF, Fiszman R, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Relation of left ventricular hypertrophy with systemic inflammation and endothelial damage in resistant hypertension. *Hypertension*. 2007;50(4):723-8.
10. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2003;278(45):45021-6.

11. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999;100(25):2473-6.
12. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000;102(11):1296-301.
13. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;301(4):1045-50.
14. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollack A, Moser A, Friedman J, et al. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest*. 1996;97(9):2152-7.
15. Machleidt F, Simon P, Krapalis AF, Hallschmid M, Lehnert H, Sayk F. Experimental hyperleptinemia acutely increases vasoconstrictory sympathetic nerve activity in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):E491-6.
16. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-19.
17. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
18. de Souza WA, Sabha M, de Faveri Favero F, Bergsten-Mendes G, Yugar-Toledo JC, Moreno H. Intensive monitoring of adherence to treatment helps to identify "true" resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(4):183-91.
19. de Haro Moraes C, Figueiredo VN, de Faria AP, Barbaro NR, Sabbatini AR, Quinaglia T, et al. High-circulating leptin levels are associated with increased blood pressure in uncontrolled resistant hypertension. *J Hum Hypertens*. 2013;27(4):225-30.
20. Boer-Martins L, Figueiredo VN, Demacq C, Martins LC, Consolin-Colombo F, Figueiredo MJ, et al. Relationship of autonomic imbalance and circadian disruption with obesity and type 2 diabetes in resistant hypertensive patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2011 Mar 22;10:24.
21. Catharina AS, Modolo R, Ritter AMV, Sabbatini AR, Lopes HF, Moreno Junior H, Faria AP. Metabolic Syndrome-Related Features in Controlled and Resistant Hypertensive Subjects. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Jun;110(6):514-521.
22. Enkhmaa B, Anuurad E, Zhang W, Kim K, Berglund L. Diverging trajectory patterns of systemic versus vascular inflammation over age in healthy Caucasians and African-Americans. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):509-15.
23. Filho AG, Kinote A, Pereira DJ, Rennó A, dos Santos RC, Ferreira-Melo SE, et al. Infliximab prevents increased systolic blood pressure and upregulates the AKT/eNOS pathway in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*. 2013;700(1-3):201-9.
24. Kirabo A, Fontana V, de Faria AP, Loperena R, Galindo CL, Wu J, et al. DC isoketal-modified proteins activate T cells and promote hypertension. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4642-56.
25. Daniele G, Guardado Mendoza R, Winnier D, Fiorentino TV, Pengou Z, Cornell J, et al. The inflammatory status score including IL-6, TNF- α , osteopontin, fractalkine, MCP-1 and adiponectin underlies whole-body insulin resistance and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2014;51(1):123-31.
26. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289(14):1799-804.
27. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res*. 2003;11(9):1048-54.
28. Scalia R. The microcirculation in adipose tissue inflammation. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(1):69-76.
29. Bakker W, Sipkema P, Stehouwer CD, Serne EH, Smulders YM, van Hinsbergh VW, et al. Protein kinase C θ activation induces insulin-mediated constriction of muscle resistance arteries. *Diabetes*. 2008;57(3):706-13.
30. Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CD. "Vasocrine" signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet*. 2005;365(9473):1817-20.
31. Rossi M, Nannipieri M, Anselmino M, Pesce M, Muscelli E, Santoro G, et al. Skin vasodilator function and vasomotion in patients with morbid obesity: effects of gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2011;21(1):87-94.
32. Vincent MA, Montagnani M, Quon MJ. Molecular and physiologic actions of insulin related to production of nitric oxide in vascular endothelium. *Curr Diab Rep*. 2003;3(4):279-88.
33. Landmesser U, Drexler H. Endothelial function and hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2007;22(4):316-20.
34. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*. 2001;104(2):191-6.
35. Koh KK, Son JW, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, Choi YM, et al. Comparative effects of diet and statin on NO bioactivity and matrix metalloproteinases in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(9):e19-23.
36. Koh KK, Schenke WH, Waclawiw MA, Csako G, Cannon RO 3rd. Statin attenuates increase in C-reactive protein during estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *Circulation*. 2002;105(13):1531-3.
37. Koh KK, Ahn JY, Han SH, Kim DS, Jin DK, Kim HS, et al. Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):905-10.
38. Trevelyan J, Brull DJ, Needham EW, Montgomery HE, Morris A, Mattu RK. Effect of enalapril and losartan on cytokines in patients with stable angina pectoris awaiting coronary artery bypass grafting and their interaction with polymorphisms in the interleukin-6 gene. *Am J Cardiol*. 2004;94(5):564-9.
39. Guo C, Ricchiuti V, Lian BQ, Yao TM, Coutinho P, Romero JR, et al. Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor- γ , and proinflammatory adipokines. *Circulation*. 2008;117(17):2253-61.
40. Trøseid M, Lappegård KT, Claudi T, Damås JK, Mørkrid L, Brendberg R, et al. Exercise reduces plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2004;25(4):349-55.
41. Hu P, Thinschmidt JS, Yan Y, Hazra S, Bhatwadekar A, Caballero S, et al. CNS inflammation and bone marrow neuropathy in type 1 diabetes. *Am J Pathol*. 2013;183(5):1608-20.
42. Santisteban MM, Ahmari N, Carvajal JM, Zingler MB, Qi Y, Kim S, et al. Involvement of bone marrow cells and neuroinflammation in hypertension. *Circ Res*. 2015;117(2):178-91.
43. Liu W, Wang X, Feng W, Li S, Tian W, Xu T, et al. Lentivirus mediated IL-17R blockade improves diastolic cardiac function in spontaneously hypertensive rats. *Exp Mol Pathol*. 2011;91(1):362-7.



Escore Inflamatório a partir de Biomarcadores na Hipertensão Resistente de Obesos

Biomarker-based Inflammatory Score in Obese Patients with Resistant Hypertension

Cibele Isaac Saad Rodrigues 

Pontifícia Universidade Católica, São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Proposta de um Escore Inflamatório de Citocinas e Adipocinas Plasmáticas Associado à Hipertensão Resistente, mas Dependente dos Parâmetros de Obesidade

Hipertensão arterial resistente (HAR) é, segundo o Posicionamento Científico da American Heart Association (AHA) realizado em 2018,¹ bem como observado no I Posicionamento Brasileiro de HAR em 2012,² quando a pressão arterial (PA) de um indivíduo permanece elevada acima da meta pressórica, apesar da utilização de três medicamentos anti-hipertensivos de diferentes classes terapêuticas, comumente um antagonista de canais lentos de cálcio di-idropiridínico de longa duração; um bloqueador do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), que pode ser um inibidor da enzima conversora da angiotensina II ou bloqueador dos receptores AT₁ da angiotensina II e; um diurético apropriado, todos administrados em doses máximas ou nas maiores doses possíveis toleradas, e respeitados os intervalos de administração prescritos. Estes pacientes são considerados de maior risco para morbidade e mortalidade cardiovascular e renal;³ mais propensos a apresentar eventos adversos em resposta a terapia medicamentosa, geralmente dose relacionados; e é neste grupo de indivíduos que se deve afastar uma causa secundária de hipertensão porque sua prevalência é significativamente maior que na população de hipertensos não resistentes.^{1,2} Reconhece-se ainda, atualmente, a HAR controlada, como sendo aquela em que pacientes utilizando quatro ou mais medicações encontram-se na meta pressórica; e a HA refratária, entidade com fisiopatologia diversa da HAR, quando mesmo quatro medicamentos não são suficientes para o controle.⁴ Nesta nova classificação, os pacientes com pseudo-hipertensão devem ser excluídos, ou seja, é obrigatória para confirmação diagnóstica checar aderência e tolerância à medicação; afastar HA do avental branco, portanto é imperiosa a realização de medidas pressóricas sistematizadas fora do ambiente de consultório por meio da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) ou medida residencial da pressão arterial (MRPA); e, finalmente, utilização de técnica de medida da PA correta e confiável.^{1,2,4,5}

Mesmo na HA primária é reconhecida a existência de processo inflamatório sistêmico, ainda que subclínico, sendo que esta condição tem sido identificada em maior intensidade em doenças cardiovasculares e renais como a HAR e a doença renal crônica.⁶ Especificamente no caso

da HAR, que é uma entidade de etiologia multifatorial e poligênica, frequentemente associada a doenças metabólicas que cursam com resistência insulínica como diabetes e obesidade, processos inflamatórios propiciados por mediadores podem estar envolvidos levando à importante disfunção endotelial da microvasculatura e aumento do estresse oxidativo.⁷

Biomarcadores, por sua vez, são características quantificáveis dos processos biológicos, que podem ser medidos com acurácia e reprodutibilidade, podendo ou não se correlacionar à sintomatologia clínica.⁸

Nos últimos anos, a busca por esses mediadores que pudessem estar envolvidos na predição, início, desenvolvimento, diagnóstico, progressão e acompanhamento da eficácia terapêutica da HA tem sido intensa e de grande valor, a medida que se progride em conhecimento. Mesmo no Brasil, recentemente, uma pesquisa mostrou que pacientes portadores de HA grave e sem controle, apresentam disfunção microvascular associada, bem como níveis elevados de proteína C reativa e endotelina (naqueles pacientes sem uso de estatina).⁹

O artigo Proposta de um Escore Inflamatório de Citocinas e Adipocinas Plasmáticas Associado à Hipertensão Resistente, mas Dependente dos Parâmetros de Obesidade publicado neste volume,¹⁰ traz notícias promissoras quanto ao papel de citocinas e adipocinas inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, leptina e adiponectina) que possam estar implicadas na fisiopatologia da HAR. A partir da dosagem desses biomarcadores, foi possível construir um escore inflamatório que se correlacionou mais com a presença de sobrepeso e obesidade do que da própria hipertensão. A razão para esses achados é possivelmente a produção destas substâncias pelo tecido adiposo visceral que se torna resistente à insulina e leptina provocando respostas imunes que, por sua vez, ativam cascatas inflamatórias, pró-trombóticas e vasoconstritoras com hiperatividade do sistema nervoso simpático, retenção de sódio e ativação do SRAA e, assim, cursando com resistência ao tratamento da HA.^{11,12}

O interesse na dosagem de biomarcadores pode ser de grande utilidade na compreensão de todas as variáveis do fenômeno hipertensivo, particularmente em sua patogênese.⁷ Deve-se ponderar, no entanto, que esta dosagem ainda não está disponível na prática clínica de forma rotineira, nem sequer nos centros especializados em HA; apresentam custos proibitivos; tem seu uso ainda restrito a pesquisas; ainda não foram testados em larga escala do ponto de vista epidemiológico e; necessitam de expertise técnica para que seus resultados sejam fidedignos. Compreender seus papéis, graus de acurácia e reprodutibilidade, bem como correlação

Palavras-chave

Hipertensão/fisiopatologia; Obesidade; Hipertensão/efeitos adversos; Citocinas; Adipocinas; Biomarcadores Farmacológicos.

Correspondência: Cibele Isaac Saad Rodrigues •

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo – Medicina - Rua Grécio Scudeler, 61. CEP 18048-006, Sorocaba, SP – Brasil
E-mail: cibele.sr@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20190051

com desfechos cardiovasculares e renais é tarefa que ainda dependerá de estudos futuros.

Apesar das dificuldades expostas, podemos afirmar que estamos nos encaminhando para a dosagem desses biomarcadores de forma sistemática a medida que ganhem credibilidade e disponibilidade. A partir disso, a construção de escores podem auxiliar na detecção de situações de inflamação incipiente em que se poderia atuar

precocemente na estratificação de risco com consequentes intervenções tempestivas.

Espera-se assim que, com brevidade, possamos entender melhor a fisiopatogenia da hipertensão resistente na presença de obesidade e os fenômenos biológicos que culminam em estresse oxidativo, inflamação e disfunção microvascular endotelial. A pesquisa publicada neste número colabora qualitativamente para esta compreensão.

Referências

1. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):e53-90.
2. Alessi A, Brandão AA, Coca A, Cordeiro AC, Nogueira AR, Feitosa AM, et al. First Brazilian position on resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):576-85.
3. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42.
4. Muxfeldt ES, Chedier B, Rodrigues CIS. Resistant and refractory hypertension: two sides of the same disease? *J Bras Nefrol*. 2018 Dec 6. Pii:S0101-28002018005045101.
5. Sheppard JP, Martin U, MacManus RJ. Diagnosis and management of resistant hypertension. *Heart*. 2017;103(16):1295-302.
6. de la Sierra A, Larrousse M. Endothelial dysfunction is associated with increased levels of biomarkers in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2010;24(6):373-9.
7. Shere A, Eletta O, Goyal H. Circulating blood biomarkers in essential hypertension: a literature review. *J Lab Precis Med*. 2017;2:99.
8. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(6):463-6.
9. Junqueira CLC, Magalhães MEC, Brandão AA, Ferreira E, Cyrino FZGA, Maranhão PA, et al. Microcirculation and biomarkers in patients with resistant or mild-to-moderate hypertension: a cross-sectional study. *Hypertens Res*. 2018;41(7):515-23.
10. de Faria APC, Ritter AMV, Gasparetti CS, et al. Proposta de um Escore Inflamatório de Citocinas e Adipocinas Plasmáticas Associado à Hipertensão Resistente, mas Dependente de Parâmetros de Obesidade. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(4):383-389.
11. Chaudhary K, Buddinemi JP, Nistala R, Whaley-Connell A. Resistant hypertension in the high-risk metabolic patient. *Curr Diab Rep*. 2011;11(1):41-6.
12. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(6):364-76.



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

Prevalência de Opacidades do Cristalino em Cardiologistas Intervencionistas e Profissionais Atuantes na Área de Hemodinâmica no Brasil

Prevalence of Lens Opacity in Interventional Cardiologists and Professional Working in the Hemodynamics in Brazil

Adriano Henrique Pereira Barbosa,¹ Regina Bitelli Medeiros,¹ Adriana Maria Rodrigues Corpa,¹ Fabiana Shinzato Higa,¹ Marco Túlio de Souza,¹ Patrícia Lopes Barbosa,¹ Antônio Carlos Moreira,¹ Alexandre Shaan de Quadros,² Viviana de Mello Guzzo Lemke,² Marcelo José de Carvalho Cantarelli²

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

Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista,² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A catarata subcapsular posterior é uma reação tecidual encontrada com frequência nos profissionais expostos à radiação ionizante.

Objetivo: Avaliar a prevalência de catarata nos profissionais que atuam na área de hemodinâmica no Brasil.

Métodos: Profissionais expostos à radiação ionizante (grupo 1, G1) foram submetidos ao exame biomicroscópico com lâmpada de fenda para avaliação do cristalino, e comparados aos não expostos (grupo 2, G2). Os achados foram descritos e classificados quanto ao grau de opacidade e localização por meio do *Lens opacities classification system III*. Ambos os grupos responderam questionário sobre condições de trabalho e de saúde para afastar fatores de risco para catarata, e foram comparados quanto aos achados. Foi utilizado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Resultados: Foram avaliados 112 voluntários (G1) com média de idade 44,95 ($\pm 10,23$) anos e 88 voluntários (G2) com média de 48,07 ($\pm 12,18$) anos. Desses, 75,2% (G1) e 85,2% (G2) eram médicos. A análise estatística entre os grupos G1 e G2 mostrou uma prevalência da catarata no grupo G1 de 33% comparada ao G2 de 16% ($p = 0,0058$), sendo a catarata subcapsular posterior presente em 13% no G1 e 2% no G2 ($p = 0,0081$). Considerando apenas os médicos, 38% no G1 e 15% no G2 ($p = 0,0011$) apresentaram catarata, sendo a subcapsular posterior 13% e 3% ($p = 0,0176$), respectivamente. No grupo dos profissionais não médicos, não houve diferença estatisticamente significativa na prevalência dos achados oftalmológicos.

Conclusões: A catarata esteve mais presente no grupo de profissionais expostos à radiação ionizante, sendo que a catarata subcapsular posterior foi o dano tecidual mais encontrado. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(4):392-399)

Palavras-chave: Catarata/cirurgia; Radiação Ionizante; Cardiologistas; Hemodinâmica; Riscos Ocupacionais; Proteção Radiológica.

Abstract

Background: Posterior subcapsular cataract is a tissue reaction commonly found among professionals exposed to ionizing radiation.

Objective: To assess the prevalence of cataract in professionals working in hemodynamics in Brazil.

Methods: Professionals exposed to ionizing radiation (group 1, G1) underwent slit lamp examination with a biomicroscope for lens examination and compared with non-exposed subjects (group 2, G2). Ophthalmologic findings were described and classified by opacity degree and localization using the *Lens Opacities Classification System III*. Both groups answered a questionnaire on work and health conditions to investigate the presence of risk factors for cataract. The level of significance was set at 5% ($p < 0.05$).

Results: A total of 112 volunteers of G1, mean age of 44.95 (± 10.23) years, and 88 volunteers of G2, mean age of 48.07 (± 12.18) years were evaluated; 75.2% of G1 and 85.2% of G2 were physicians. Statistical analysis between G1 and G2 showed a prevalence of posterior subcapsular cataract of 13% and 2% in G1 and G2, respectively (0.0081). Considering physicians only, 38% of G1 and 15% of G2 had cataract, with the prevalence of posterior subcapsular cataract of 13% and 3%, respectively ($p = 0.0176$). Among non-physicians, no difference was found in the prevalence of cataract (by types).

Conclusions: Cataract was more prevalent in professionals exposed to ionizing radiation, with posterior subcapsular cataract the most frequent finding. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(4):392-399)

Keywords: Cataract/surgery; Radiation, Ionizing; Cardiologists; Hemodynamics; Occupational Risks; Radiation, Protection.

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

Correspondência: Adriano Henrique Pereira Barbosa •

Rua Doutor Bacelar, 719 Apto 104. CEP 04026-001, Vila Clementino, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: barbosa-ah@uol.com.br, ahpb@cardiol.br

Artigo recebido em 26/02/2018, revisado em 29/07/2018, aceito em 15/08/2018

DOI: 10.5935/abc.20190028

Introdução

Nos últimos anos, devido ao aumento considerável do número e da complexidade de procedimentos diagnósticos e terapêuticos nas áreas da cardiologia, radiologia e neurologia intervencionista, os profissionais vêm sendo expostos à radiação ionizante de forma mais intensa. Entre essas áreas, destaca-se a cardiologia intervencionista.¹ O advento de novos dispositivos terapêuticos e medicamentos adjuvantes possibilitou ao cardiologista atuar em procedimentos mais complexos e mais longos, demandando maior exposição do profissional à radiação ionizante.²

A exposição à radiação de forma rotineira e contínua pode acarretar efeitos biológicos nocivos ao corpo humano por ação direta ou indireta nas células, causando efeitos fisiológicos e/ou funcionais nos órgãos. Para qualquer dose de radiação há um risco de indução ao aparecimento de neoplasias ou de morte celular, com maior probabilidade relacionada diretamente à maior dose.^{3,4}

O cristalino é um dos tecidos mais sensíveis à exposição à radiação ionizante. Estudos sugerem que pode haver um risco significativo de alterações no cristalino em populações expostas a doses baixas de radiação. Essas incluem indivíduos submetidos à tomografia computadorizada,⁵ astronautas,^{6,7} tecnólogos radiológicos,⁸ indivíduos submetidos à radioterapia,⁹ além de sobreviventes aos ataques com bomba atômica^{10,11} e ao acidente de Chernobyl.^{12,13} A alteração mais frequentemente encontrada nesses estudos foi a opacidade do cristalino classificada como catarata subcapsular posterior (SCP).¹⁴ Entre os profissionais de saúde, os estudos demonstram maior prevalência deste tipo de catarata naqueles que atuam na área da radiologia intervencionista.¹⁵⁻¹⁸

Em 2011, a Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP) revisou o limiar de dose para ocorrência de dano ao cristalino e reduziu o limite de dose ocupacional, buscando diminuir o número de cataratas induzidas por radiação em profissionais.¹⁹

No Brasil, a cardiologia intervencionista cresceu de forma exponencial nos últimos anos, mas até o presente momento não há dados publicados sobre a prevalência de opacidade em profissionais expostos. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a prevalência de catarata nos cardiologistas intervencionistas (CIs) e profissionais que atuam na área de hemodinâmica no Brasil e os possíveis fatores que possam minimizar esse risco.

Métodos

Participantes

Os indivíduos considerados para inclusão neste estudo foram selecionados entre voluntários participantes de congressos na área de saúde. Os critérios de inclusão foram estar participando do congresso e assinatura do termo de consentimento, livre e esclarecido. Os critérios de exclusão foram: histórico de cirurgias oculares, dentre elas cirurgia para catarata, glaucoma, cirurgia refrativa ou de retina; uso

crônico de medicação tópica ocular; diabetes mellitus; uso crônico de corticosteroides e hipertensão arterial sistêmica.

Logística

Os indivíduos incluídos neste estudo foram voluntários que procuraram os investigadores manifestando sua intenção em participar da pesquisa. Os investigadores organizaram um estande localizado na área de exposições de dois congressos médicos, de forma que os congressistas poderiam visualizar e participar de forma fácil e prática.

Após a inclusão no estudo, os indivíduos foram classificados em dois grupos: expostos à radiação ionizante (G1) e não expostos à radiação (G2). Os indivíduos incluídos no G1 foram CIs e profissionais de saúde que atuam na área de hemodinâmica provenientes das diversas regiões do Brasil, e que participaram do Congresso Latino-Americano e Brasileiro de Cardiologia Intervencionista (SOLACI/SBHCI) que ocorreu nos dias 08, 09 e 10 de junho de 2016, na cidade do Rio de Janeiro. Os indivíduos incluídos no G2 foram cardiologistas clínicos (CCs) e profissionais não expostos à radiação ionizante, participantes do congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia, ocorrido nos dias 23, 24 e 25 de setembro de 2016, na cidade de Fortaleza.

Avaliação clínica e oftalmológica

Todos os participantes foram entrevistados por um dos investigadores por meio de entrevista com questionário detalhado para avaliar dados demográficos, práticas profissionais com foco na exposição à radiação (uso de equipamentos de proteção radiológica, número de anos trabalhados, tipos de procedimentos realizados, entre outros) e doenças coexistentes.

A avaliação oftalmológica foi feita por dois médicos oftalmologistas com experiência na área, pelo exame em lâmpada de fenda, após instilação de uma a duas gotas de medicação tópica ocular (mydracyl), a qual permite a observação total do cristalino. Os achados foram descritos e classificados de acordo com o padrão e o grau de opacidade baseados na classificação do *Lens Opacities Classification System III* (LOCS III).²⁰ Essa classificação baseia-se na avaliação do padrão da opacidade como catarata cortical, nuclear e subcapsular posterior, e de acordo com sua intensidade de 1 a 6.

Análise estatística

O tamanho da amostra empregada foi por conveniência. As variáveis contínuas foram descritas conforme sua média e desvio padrão ou mediana. Para se testar a normalidade dos dados, foram utilizados o teste de Kolmogorov-Smirnov e o teste de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram comparadas com teste qui-quadrado. Em casos onde mais de 20% das células apresentavam valor inferior a 5 foi utilizado o teste exato de Fisher (tabelas 2 x 2) ou o teste da razão de verossimilhança. Foi considerado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$). O programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 19.0 foi utilizado para a análise.

Resultados

Um total de 278 voluntários aceitaram participar do estudo, sendo 156 no grupo exposto (G1) e 122 no grupo não exposto (G2). Desse total foram excluídos 44 voluntários do G1 e 34 do G2, totalizando 112 participantes no G1 e 88 no G2 (Figura 1). A média de idade foi de $44,95 \pm 10,23$ anos no G1 e $48,07 \pm 12,18$ anos no G2, esse último apresentando a idade significativamente mais elevada que o G1 ($p = 0,0264$). Os dados sócio demográficos estão descritos na Tabela 1.

Quanto ao achado oftalmológico, 37 voluntários (33%) no G1 e somente 14 no G2 (16%) apresentavam algum grau de opacidade ($p = 0,0058$). Quando separados pelo tipo de achado, não houve diferença estatística em catarata cortical, com 15 achados no G1 (13%) e 8 no G2 (9%) ($p = 0,3438$). Entretanto, quando comparamos o achado do tipo SCP, 14 voluntários apresentaram-na no G1 (13%), enquanto somente 02 participantes no G2 a têm (2%), com um $p = 0,0081$. Opacidade em cortical + subcapsular foi encontrada em 28 voluntários no G1 (25%) e em 10 no G2 (11%) ($p=0,0147$).

Ao separarmos por categoria profissional, a média de idade foi de $46,76 \pm 9,99$ anos nos CIs e de $48,75 \pm 12,32$ anos para o grupo controle, sem diferença entre os dois grupos ($p = 0,1358$). Trinta e dois CIs (ou seja, 38% da amostra) apresentaram algum tipo de alteração, enquanto 11 CCs tinham algum achado (15%) ($p = 0,0011$). A catarata SCP (Figura 2) foi encontrada em 11 CIs (13%) e em somente 02 CCs (3%) ($p=0,0176$). A presença de catarata cortical e catarata subcapsular foi encontrada em 28% dos CIs (24 achados) e em 9% no grupo clínico (07 achados) ($p = 0,0025$). Não houve diferença estatisticamente significativa na presença da catarata do tipo cortical (15% versus 7%, $p = 0,0848$).

No grupo exposto não médicos, 5 participantes apresentaram algum grau de opacidade (18%), também detectado em 03 participantes do grupo controle (23%), não médicos ($p=0,7357$). A catarata subcapsular nos profissionais não médicos foi encontrada em 03 participantes no grupo exposto e não foi encontrada no grupo controle ($p = 0,2114$).

Quanto ao olho acometido, o lado esquerdo apresentou mais achados, estando a catarata do tipo subcapsular presente em 50% dos indivíduos expostos, enquanto que o lado direito foi acometido em 14%. Ambos os olhos foram acometidos em 36% das vezes. A catarata do tipo cortical também acometeu mais frequentemente o olho esquerdo do grupo exposto (46%), enquanto que o olho direito foi acometido em 27% dos casos. Ambos representam 27% dos casos.

No grupo controle, não houve predominância de olho acometido, com frequência similar em ambos os olhos, bem como do tipo – cortical e subcapsular – presentes bilateralmente (60%).

Entre os CIs, a maioria relatou realizar mensalmente 50 procedimentos (38,1%) e entre 50-100 (43,7%) procedimentos. Desses, 81,7% informaram que realizavam os procedimentos diagnósticos em até 30 min, utilizando de 4 a 6 p (46,5%) com 15 quadros por segundo (70,9%). No caso dos procedimentos terapêuticos, 66,1% relataram que os procedimentos podiam durar entre 30 e 60 min, com uso descontínuo de radiação X.

O número de anos de trabalho na especialidade não foi estatisticamente significativo como fator determinante para a maior proporção de achados de opacidades; 62% dos profissionais entrevistados relataram ter menos de 20 anos de atividade profissional e, entre esses, a metade relatou ter entre 5 e 10 anos de atuação na especialidade. Embora não

Tabela 1 – Dados sócio demográficos dos voluntários

		G1	G2
Idade (média)		44,95 ($\pm 10,23$)	48,07 ($\pm 12,18$)
Faixa etária	< 36	28 (21,9%)	18 (20,5%)
	36-45	45 (35,4%)	14 (15,9%)
	46-55	37 (32,7%)	29 (33%)
	56-65	10 (8,8%)	22 (25%)
	> 66	4 (3,5%)	5 (5,7%)
Gênero	Feminino	24 (21,4%)	14 (15,9%)
	Masculino	88 (78,6%)	74 (84,1%)
Região	Centro-oeste	7 (6,4%)	10 (11,4%)
	Norte	6 (5,5%)	5 (5,7%)
	Nordeste	20 (18,2%)	22 (25%)
	Sul	11 (10%)	11 (12,5%)
	Sudeste	66 (60%)	40 (45,6%)
Profissão	Enfermeiro	21 (18,6%)	1 (1,1%)
	Médico	85 (75,2%)	75 (85,2%)
	Técnico ou auxiliar de enfermagem	3 (3,1%)	11 (12,5%)
	Técnico ou tecnólogo	3 (2,7%)	1 (1,1%)
Total de profissionais		112	88

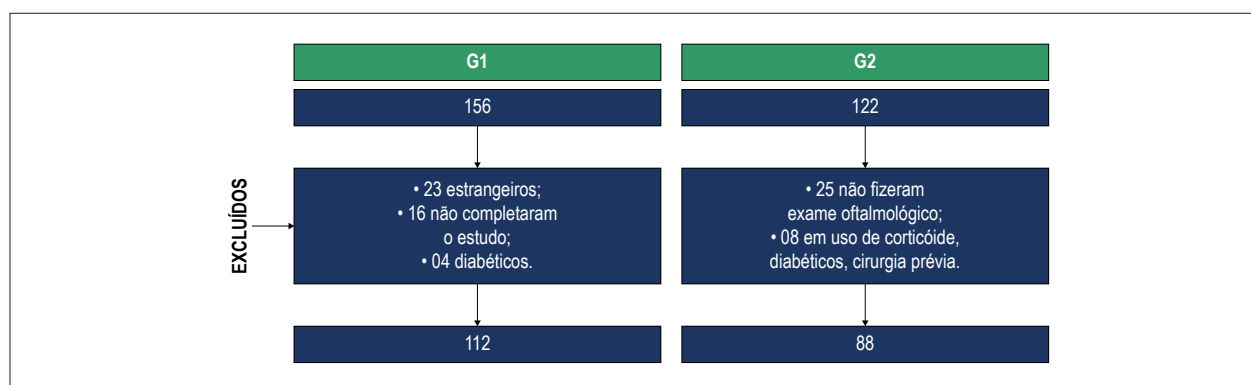


Figura 1 – Fluxograma do estudo.

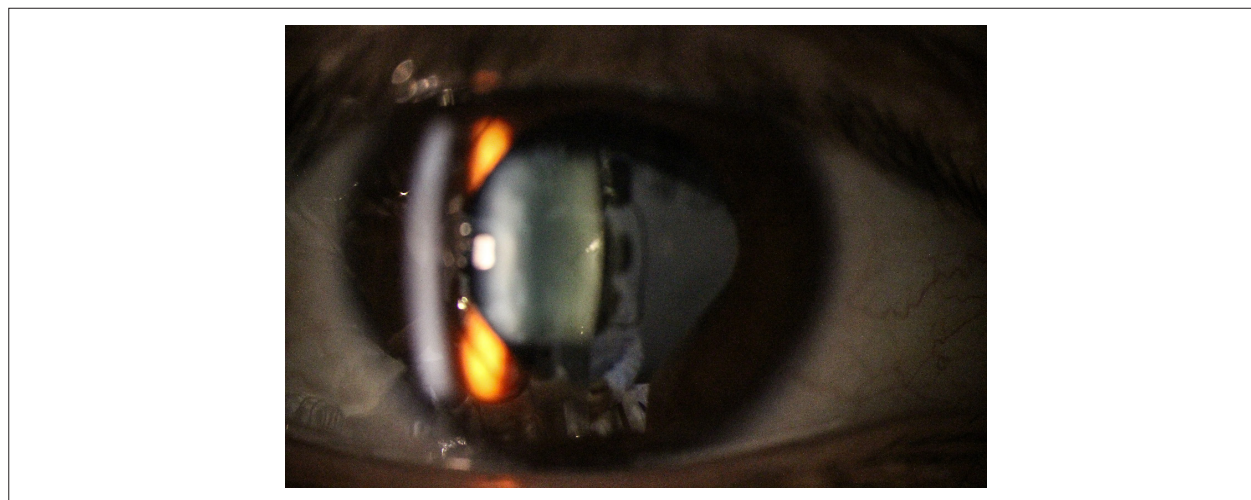


Figura 2 – Catarata subcapsular em jovem cardiologista intervencionista.

tenhamos detectado a correlação entre o dano e o tempo de experiência do profissional, é fato que esse possa ocorrer de forma precoce em profissionais com menor tempo de atividade na área. Isso reforça a importância do uso dos dispositivos de proteção individuais e coletivos.

Os resultados relativos ao uso dos dispositivos de proteção pessoal e coletivo obtidos dos relatos dos profissionais médicos estão representados nas Figuras 3, 4 e 5.

Com relação ao uso de óculos plumbífero (com e sem proteção lateral), 40% dos voluntários do grupo exposto relataram utilizá-lo de forma rotineira, mas esse resultado não se correlacionou de maneira estatisticamente significativa com a proporção de achados de opacidade. O mesmo se observou com relação ao uso rotineiro do anteparo plumbífero suspenso relatado por cerca de 30% dos profissionais. Esses baixos índices de adesão ao uso rotineiro dos dispositivos de proteção foram justificados pelos motivos representados graficamente (Figuras 1-3), tais como: desconforto ergonômico, indisponibilidade do dispositivo de proteção, entre outros.

Discussão

CIs e demais profissionais que atuam na área de hemodinâmica trabalham rotineiramente sob radiação ionizante, e consequentemente estão mais propensos aos efeitos deletérios desta exposição. As lentes dos olhos são um dos órgãos mais sensíveis à exposição à radiação contínua. Diversos estudos em vários países têm demonstrado maior prevalência de catarata nos profissionais expostos à radiação, estando a catarata do tipo SCP mais frequentemente relacionada à radiação ionizante.²¹⁻²³

O aumento da prevalência precoce de catarata foi observado com o aumento das doses de radiação e relatado em estudo de revisão da literatura. Incertezas sobre existência e o valor de um limiar de radiação para indução de opacidade do cristalino ainda persistem. O período de latência entre a irradiação e o aparecimento da opacidade é incerto.²⁴

O sistema de graduação LOCS III, é considerado relevante nesses tipos de estudos e vem sendo utilizado por propiciar comparabilidade entre dados recentes obtidos com indivíduos expostos ocupacionalmente e com sobreviventes da bomba atômica.²⁴

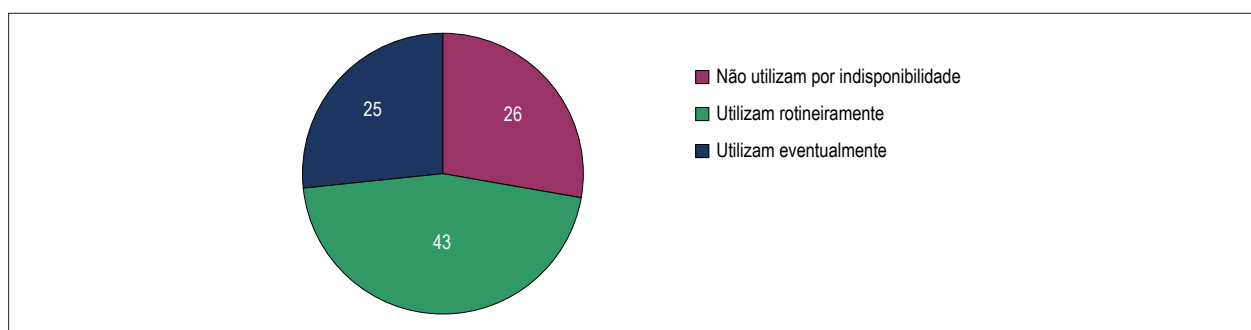


Figura 3 – Frequência (%) do uso da proteção lateral da mesa de exame pelos médicos (n = xx).

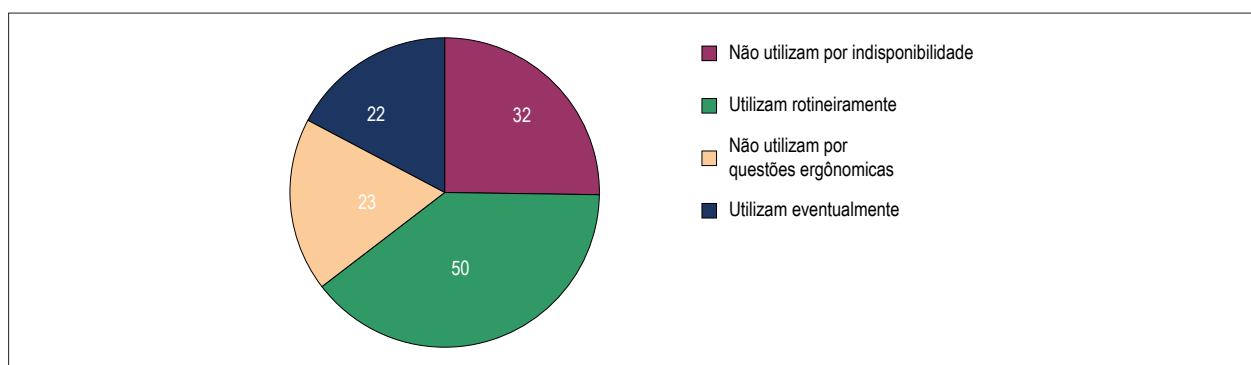


Figura 4 – Frequência (%) do uso dos óculos plumbíferos pelos médicos (n = xx)

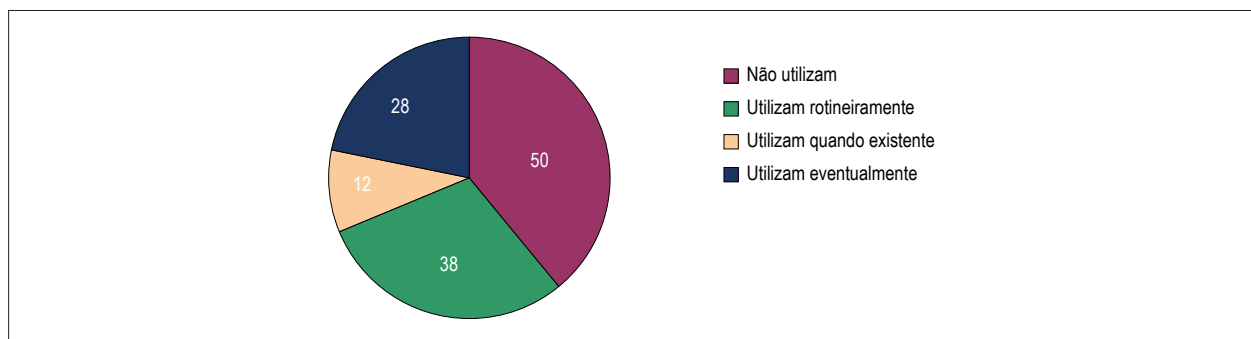


Figura 5 – Frequência do uso do anteparo plumbífero suspenso pelos médicos.

No Brasil, onde a cardiologia intervencionista tem desempenhado papel de destaque internacional, não há estudo sobre a prevalência de catarata nos seus profissionais, ou mesmo nas diversas aplicações da radiologia intervencionista. O presente estudo tem por objetivo suprir esta lacuna, trazendo informações sobre o tema no território nacional.

Os resultados encontrados demonstram que os profissionais que atuam na área de cardiologia intervencionista apresentam alterações no cristalino com diferença significativa comparada ao grupo não exposto ($p = 0,0058$), a despeito do grupo de profissionais não expostos ter média de idade mais elevada. O achado de catarata do tipo subcapsular foi significativamente mais frequente ($p = 0,0081$) no grupo exposto em comparação ao grupo controle, confirmando os resultados de outros estudos publicados anteriormente.^{18,21,23}

Os demais tipos de catarata (cortical e nuclear), quando analisados separadamente, não foram prevalentes no grupo exposto, corroborando resultados de estudos prévios publicados.²³ Já a associação da catarata subcapsular + cortical foi mais prevalente no grupo exposto que o grupo controle.

Os resultados mostraram predominância de catarata no olho esquerdo dos profissionais. Esse resultado foi relatado em outros estudos que demonstraram que, em procedimentos intervencionistas, o lado esquerdo do crânio recebe mais radiação comparada ao lado direito, explicada pelo posicionamento do profissional durante sua realização.^{25, 26}

Quando separamos por categoria profissional, torna-se mais evidente a prevalência de qualquer tipo de opacidade do cristalino no grupo exposto, sendo encontrado em 38% dos CIs, comparativamente à frequência de aproximadamente

15% nos médicos clínicos não expostos à radiação. A catarata SCP, opacidade relacionada à exposição, foi encontrada em 13% dos CIs e em somente 3% dos médicos clínicos.

Elmarazy et al.,²⁷ em uma metanálise recentemente publicada sobre o tema, encontraram uma prevalência de qualquer tipo de catarata de 36% nos CIs, resultado semelhante ao nosso estudo. Neste mesmo trabalho, todos os estudos que compunham a revisão sistemática apresentaram prevalência significativa de catarata do tipo sub capsular nos CIs, não havendo diferença quanto a prevalência de opacidade do tipo cortical e nuclear.

No estudo francês O'CLOC study (Occupational Cataracts and Lens Opacities in Interventional Cardiology), Jacob et al.²¹ encontraram uma prevalência de 17% de opacidade do tipo SCP nos CIs e de 5% no grupo controle, dados encontrados semelhantes aos nossos. Vale salientar que nesse estudo,²¹ o grupo controle era formado por profissionais não médicos, diferentemente do nosso estudo em que o grupo exposto médico foi comparado a médicos CCS, em número e idades semelhantes, que tinham como diferencial não serem expostos à radiação ionizante.

Vañó et al.¹⁸ encontraram uma prevalência significativa de catarata do tipo SCP em médicos, enfermeiras e técnicos que trabalham em hemodinâmica. Em nosso estudo, não detectamos aumento estatisticamente significativo de prevalência de catarata nos profissionais não médicos expostos à radiação quando comparados ao grupo controle. Esse resultado pode ser justificado principalmente pelo pequeno número de voluntários não médicos (25% enfermeiras e 3% auxiliares de enfermagem), especificidades das atividades e anos de atuação destes profissionais em laboratório de hemodinâmica.

A atividade profissional medida por anos de trabalho e o número de procedimentos realizados anualmente podem ser preditores de aumento de risco de dano, uma vez que tendemos a associá-los à dose de radiação acumulada. Porém, deve ser considerado que o uso de dispositivos de proteção e a habilidade do profissional na execução dos procedimentos, entre outros fatores, podem modificar significativamente as doses acumuladas. Alguns pesquisadores mostram que não há clara relação do aparecimento da opacidade com número de procedimentos, como no estudo de Jacob et al.²¹ em que o número de procedimentos variou de 50 a 1267, com média de 542 ± 312 procedimentos/ano. Nesse estudo,²¹ a comparação entre os profissionais que utilizavam os óculos plumbíferos regularmente e os que usavam de forma inconsistente mostrou uma redução do risco para a primeira condição, porém sem evidência estatisticamente significativa.²¹

Em nosso estudo, apenas 40% dos voluntários do grupo exposto à radiação relataram utilizar de forma rotineira os óculos plumbíferos o que torna menor a nossa amostra de profissionais cujos olhos estão mais ou menos intensamente expostos à radiação. Além disto, há variáveis entre esses grupos que dificultam associar o uso rotineiro ou inconsistente dos dispositivos de proteção com a proporção de achados de opacidade como: idade, experiência profissional, número de procedimentos, uso do anteparo suspenso, entre outros. Além disto, não há dados relativos às doses ocupacionais. Estudos ressaltam a importância da

acurácia da dosimetria na prática clínica como elemento relevante para o estudo da correlação das doses com o efeito da radiação.^{28,29} No presente estudo, não foi possível estimar as doses recebidas pelos profissionais expostos. Por meio de entrevista, verificamos que somente 63,8% referem utilizar rotineiramente os dosímetros pessoais sobre o avental (no tórax) para controle de doses pessoais, a despeito deste dispositivo ser a forma mais fidedigna de conhecermos as doses mensalmente acumuladas e de seu uso ser regulamentado pelas normas de proteção radiológica vigentes.^{30,31}

Variações das doses pessoais registradas nos dosímetros podem ajudar ao entendimento das condições associadas ao aumento das doses e ao estabelecimento de condições mais seguras durante a realização dos procedimentos. Promover a segurança, por meio da redução das doses no paciente e na equipe, é responsabilidade do profissional que efetua o procedimento (operador). O tempo de fluoroscopia e fluorografia (cine) deve ser gerenciado e a dose total acumulada no paciente (kerma ar) deve ser monitorada e registrada ao término do exame. Para redução das doses, adequada colimação e uso de colimação virtual são essenciais, além de outros fatores como o uso de ampliação virtual e ajustes geométricos que possam afetar a distribuição da radiação espalhada. As blindagens de posicionamento ajustáveis pelo operador (incluindo anteparo suspenso e faixas plumbíferas posicionadas na lateral da mesa de exames) é um meio relevante de redução das doses individuais e devem ser utilizadas a despeito das alterações do posicionamento do gantry do equipamento. O uso do equipamento angiográfico em procedimentos cardiovasculares sob aspecto da proteção radiológica é sumarizado em recente estudo que apresenta de forma detalhada os ajustes necessários para a minimização das doses para pacientes e profissionais.³²

A baixa taxa de uso dos óculos, embora claramente reconhecida entre os voluntários expostos como importante para a proteção pessoal, foi por eles justificada pelo incômodo no uso, principalmente devido ao “peso” e a “difícil adaptação à face”. Desse modo, melhorias ergonômicas devem ser encorajadas para que os profissionais se adequem melhor ao uso rotineiro dos óculos com proteção plumbífera.

As evidências de opacidade precoce para fins ocupacionais têm sido debatidas na comunidade científica; não obstante, o fato de os profissionais terem recebido doses inferiores ao limite ocupacional obtido da média de 05 anos (20 mSv/ano) pode estar associado ao fato de não fazerem uso rotineiro de todos os dispositivos de proteção pessoal.¹⁸

A despeito dos consistentes resultados encontrados, nosso estudo apresenta limitações. Há incertezas imensuráveis relativas ao uso dos dispositivos de proteção individual e coletiva, uma vez que essas informações foram adquiridas por meio de entrevistas. Contudo, apesar das incertezas associadas à estimativa das doses ocupacionais por dosimetria individual, o controle efetivo dessas doses nos permite obter uma correlação entre dose efetiva e eventuais danos teciduais. Neste trabalho, essa correlação não pôde ser avaliada, uma vez que não havia informações sobre as doses ocupacionais dos participantes.

Conclusões

O presente estudo permitiu detectar a existência de opacidade precoce do cristalino na amostra de cardiologistas intervencionistas brasileiros que participaram do congresso da SOLACI/SBHCI, corroborando com a literatura que demonstra o potencial de danos oculares desses profissionais devido à exposição ocupacional à radiação.

O questionário respondido por meio de entrevista nos permitiu coletar informações sobre o uso presente dos dispositivos de proteção contra a radiação e verificar que devem ser estabelecidas estratégias para reforçar a importância da cultura da proteção radiológica entre os profissionais expostos à radiação.

Agradecimentos

A todos os presentes nos congressos da SOLACI e SBC 2016 que aceitaram participar de forma voluntária.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barbosa AHP, Medeiros RB; obtenção de dados: Barbosa AHP, Medeiros RB, Corpa AMR, Higa FS, Souza MT, Barbosa PL, Moreira AC; análise e interpretação dos dados: Barbosa AHP, Medeiros RB, Corpa AMR, Higa FS; análise estatística: Barbosa AHP; obtenção de financiamento: Barbosa AHP, Lemke VMG,

Cantarelli MJC; redação do manuscrito: Barbosa AHP, Medeiros RB, Corpa AMR, Cantarelli MJC; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barbosa AHP, Medeiros RB, Quadros AS, Cantarelli MJC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista.

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 da Unifesp/EPM sob o número de protocolo 1.550.372. 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. Picano E, Vañó E. The radiation issue in cardiology: The time for action is now. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011 Nov 21;9:35.
2. Klein LW, Miller DL, Balter S, Laskey W, Haines D, Norbash A, et al. Occupational health hazards in the interventional laboratory: time for a safer environment. *Radiology* 2009;250(2):538-44.
3. Hamada N, Fujimichi Y. Classification of radiation effects for dose limitation purposes: history, current situation and future prospects. *J Radiat Res*. 2014;55(4):629-40.
4. Hendry JH. Radiation biology and radiation protection. *Ann ICRP*. 2012;41(3-4):64-71.
5. Klein BE, Klein R, Linton KL, Franke T. Diagnostic x-ray exposure and lens opacities: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Public Health*. 1993;83(4):588-90.
6. Cucinotta FA, Manuel FK, Jones J, Iszard G, Murrey J, Djojonegro B, et al. Space radiation and cataracts in astronauts. *Radiat Res*. 2001;156(6):811.
7. Rastegar N, Eckart P, Mertz M. Radiation-induced cataract in astronauts and cosmonauts. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(7):543-7.
8. Chodick C, Bekiroglu N, Hauptmann M, Alexander BH, Freedman DM, Doody MM, et al. Risk of cataract after exposure to low doses of ionizing radiation: a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists. *Am J Epidemiol*. 2008;168(6):620-31.
9. Hall P, Granath F, Lundell M, Olsson K, Holm LE. Lenticular opacities in individuals exposed to ionizing radiation in infancy. *Radiat Res*. 1999;152(2):190-5.
10. Nakashima E, Nerisih K, Minamoto A. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000-2002: a threshold analysis. *Health Phys*. 2006;90(2):154-60.
11. Nerisih K, Nakashima E, Minamoto A, Fujiwara S, Akahoshi M, Mishima HK, et al. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. *Radiat Res*. 2007;168(4):404-8.
12. Day R, Gorin MB, Eller AW. Prevalence of lens changes in Ukrainian children residing around Chernobyl. *Health Phys*. 1995;68(5):632-42.
13. Worgul BV, Kundiye YI, Sergiyenko NM, Chumak VV, Vitte PM, Medvedovsky C, et al. Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. *Radiat Res*. 2007;167(2):233-43.
14. Vanô E, Kleiman NJ, Duran A, Rehani MM, Echeverri D, Cabrera M. Radiation cataract risk in interventional cardiology personnel. *Radiat Res*. 2010;174(4):490-5.
15. Ciraj-Bjelac O, Rehani M, Minamoto A, Sim KH, Liew HB, Vano E. Radiation-induced eye lens changes and risk for cataract in interventional cardiology. *Cardiology*. 2012;123(3):168-71.
16. Ciraj-Bjelac O, Rehani MM, Sim KH, Liew HB, Vano E, Kleiman NJ. Risk for radiation-induced cataract for staff in interventional cardiology: is there reason for concern? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76(6):826-34.
17. Authors on behalf of ICRP, Stewart FA, Akleyev AV, Hauer-Jensen M, Hendry JH, Kleiman NJ, et al. ICRP publication 118: ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs—threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Ann ICRP*. 2012;41(1-2):1-322.
18. Vanô E, Kleiman NJ, Duran A, Romano-Muller M, Rehani MM. Radiation-associated lens opacities in catheterization personnel: results of a survey and direct assessments. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(2):197-204.

19. ICRP Annual Report 2011. International Commission on Radiological Protection. ICRP [Internet]. Ottawa: ICRP; 2011 [citado dez. 2018]. Disponível em: <http://www.icrp.org/docs/ICRP%20Annual%20Report%202011.pdf>.
20. Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(6):831-6.
21. Jacob S, Boveda S, Bar O, Brézin A, Maccia C, Laurier D, et al. Interventional cardiologists and risk of radiation-induced cataract: results of a French multicenter observational study. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1843-7.
22. Yuan M, Chien CW, Lee SK, Hsu NW, Chang SC, Chang SJ, et al. Health effects of medical radiation on cardiologists who perform cardiac catheterization. *J Chin Med Assoc*. 2010;73(4):199-204.
23. Bitarafan Rajabi A, Noohi F, Hashemi H, Haghjoo M, Mirafteb M, Yaghoobi N, et al. Ionizing radiation-induced cataract in interventional cardiology staff. *Rev Cardiovasc Med*. 2015;4(1):e25148.
24. Hammer GP, Scheidemann-Wesp U, Samkange-Zeeb F, Wicke H, Neriishi K, Blettner M. Occupational exposure to low doses of ionizing radiation and cataract development: a systematic literature review and perspectives on future studies. *Radiat Environ Biophys*. 2013;52(3):303-19.
25. Reeves RR, Ang L, Bahadorani J, Naghi J, Dominguez A, Palakodeti V, et al. Invasive cardiologists are exposed to greater left sided cranial radiation: The BRAIN Study (Brain Radiation Exposure and Attenuation During Invasive Cardiology Procedures). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(9):1197-1206.
26. O'Connor U, Walsh C, Gallagher A, Dowling A, Guiney M, Ryan JM, et al. Occupational radiation dose to eyes from interventional radiology procedures in light of the new eye lens dose limit from the International Commission on Radiological Protection. *Br J Radiol*. 2015;88(1049):20140627.
27. Elmaraezy A, Morra ME, Mohammed AT, Al-Habaa A, Elgebaly A, Ghazy AA, et al. Risk of cataract among interventional cardiologists and catheterization lab staff: a systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90(1):1-9.
28. Ciraj-Bjelac O, Carinou E, Ferrari P, Gingaume M, Merce MS, O'Connor U. Occupational exposure of the eye lens in interventional procedures: how to assess and manage radiation dose. *J Am Coll Radiol*. 2016;13(11):1347-53.
29. Barnard SG, Ainsbury EA, Quinlan RA, Bouffler SD. Radiation protection of the eye lens in medical workers-basis and impact of the ICRP recommendations. *Br J Radiol* 2016;89(1060):20151034.
30. Norma CNEN NN 3.01 [Internet]. Brasília: CNEN. Disponível em: <http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm301.pdf>
31. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria 453, de 01 de junho de 1998. Diretrizes Básicas de Proteção Radiológica em Radiodiagnóstico Médico e Odontológico. Diário Oficial da União 02 jun 1998; Seção 1.
32. Christopoulos G, Makke L, Christakopoulos G, Kotsia A, Rangan BV, Roesle M, et al. Optimizing radiation safety in the cardiac catheterization laboratory: a practical approach. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(2):291-301.



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

A Exposição Radiológica sob a “Óptica” do Cardiologista Intervencionista

The Radiological Exposure from the Perspective of the Interventional Cardiologist

Pedro Beraldo de Andrade^{1,2} e André Labrunie^{1,2}

Santa Casa de Marília,¹ Marília, SP – Brasil

Hospital do Coração de Londrina,² Londrina, PR – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Prevalência de Opacidades do Cristalino em Cardiologistas Intervencionistas e Profissionais Atuantes na Área de Hemodinâmica no Brasil

A cardiologia intervencionista representa uma área de atuação em constante evolução, avançando a passos largos na abordagem terapêutica das doenças cardiovasculares congênitas ou adquiridas. Atua-se hoje com eficácia e segurança atestadas na correção das cardiopatias congênitas septais e de *shunt*,¹ das doenças valvares, notadamente no tratamento percutâneo da estenose aórtica em pacientes de risco cirúrgico elevado ou intermediário,^{2,3} adentrando recentemente no aparato mitral e tricuspídeo.^{4,5}

A intervenção coronária percutânea assumiu protagonismo em lesões de tronco de coronária esquerda e coronariopatia multiarterial, na ausência de complexidade anatômica elevada,⁶ ultrapassando agora com resultados consistentes a fronteira das oclusões crônicas.⁷

Os desafios técnicos conferem àqueles envolvidos na rotina de um laboratório de intervenção maiores riscos à saúde de natureza ocupacional, sobretudo aos cardiologistas intervencionistas. Além de patologias ortopédicas ou músculo-esqueléticas, relacionadas ao uso do avental plumbífero, evidências atuais sugerem que a exposição radiológica prolongada acarretaria um risco 4,5 vezes maior de câncer e 9 vezes maior de catarata entre estes profissionais.⁸ Além disso, doses baixas crônicas

de radiação ionizante poderiam promover alterações na biologia celular endotelial, culminando com dano vascular, aterosclerose subclínica e consequentemente maior prevalência de doença cardiovascular.⁹

Na presente edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Barbosa AHP et al.¹⁰ ilustram, de forma pioneira, os efeitos nocivos da exposição radiológica em uma amostra voluntária de cardiologistas intervencionistas, com representatividade nacional. No grupo exposto, a prevalência de catarata subcapsular posterior, variante mais frequentemente encontrada nesse cenário, foi de 13%, comparada a 2% no grupo controle ($p = 0,0081$), em consonância com os achados da literatura internacional. De forma alarmante, os autores reportam uma frequência aquém da desejada e recomendada de utilização de blindagens de posicionamento ajustáveis, como anteparo suspenso e faixas plumbíferas posicionadas na lateral da mesa de exames, assim como de óculos de proteção. A adoção dessas medidas preventivas, comprovadamente, reduz a exposição radiológica aos operadores.¹¹

Os riscos inerentes à exposição crônica à radiação ionizante certamente configuram tópico de extrema relevância, a ser considerado nas normativas de qualidade profissional que norteiam a especialidade, bem como nas relações empregatícias. Individualmente, quantos profissionais abdicariam da escolha por essa área de atuação em virtude dessa constatação? Como inferência a esse questionamento, observamos uma recente mudança de paradigma em relação ao acesso vascular na realização de procedimentos coronários invasivos, com a adoção preferencial da técnica radial em detrimento à femoral, em prol dos pacientes, pela redução de complicações relacionadas ao sítio de punção arterial, da taxa de sangramento grave e da morbimortalidade, a despeito de uma maior e comprovada exposição radiológica ao operador.¹²

Com a palavra os cardiologistas intervencionistas.

Palavras-chave

Cardiologia Intervencionista/tendências; Cardiopatias Congênitas; Intervenção Coronária Percutânea; Doenças Cardiovasculares/prevenção e controle; Exposição à Radiação/efeitos adversos.

Correspondência: André Labrunie •

Rua Paes Leme, 1351. CEP 86010-610, Jd. Ipiranga, Londrina, PR – Brasil
E-mail: alabrunie@cardiol.br, alabrunie@hospcoracao.com.br

DOI: 10.5935/abc.20190052

Referências

1. Turner DR, Owada CY, Sang CJ Jr, Khan M, Lim DS. Closure of secundum atrial septal defects with the AMPLATZER septal occluder: a prospective, multicenter, post-approval study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(8):pii:e004212.
2. Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Lee JS, et al. 5-Year outcomes of self-expanding transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(22):2687-96.
3. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1321-31.
4. Bapat V, Rajagopal V, Meduri C, Farivar RS, Walton A, Duffy SJ, et al. Early experience with new transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(1):12-21.
5. Taramasso M, Hahn RT, Alessandrini H, Latib A, Attinger-Toller A, Braun D, et al. The international multicenter TriValve Registry: which patients are undergoing transcatheter tricuspid repair? *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(19):1982-90.
6. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Génèreux P, Puskas J, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2016;375(23):2223-35.
7. Tajti P, Karpalotis D, Alaswad K, Jaffer FA, Yeh RW, Patel M, et al. The hybrid approach to chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: update from the PROGRESS CTO Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(14):1325-35.
8. Andreassi MG, Piccaluga E, Guagliumi G, Del Greco M, Gaita F, Picano E. Occupational health risks in cardiac catheterization laboratory workers. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(4):e003273.
9. Andreassi MG, Piccaluga E, Gargani L, Sabatino L, Borghini A, Faita F, et al. Subclinical carotid atherosclerosis and early vascular aging from long-term low-dose ionizing radiation exposure: a genetic, telomere, and vascular ultrasound study in cardiac catheterization laboratory staff. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(4):616-27.
10. Barbosa AHP, Medeiros RB, Corpa AMR, Souza MT, Barbosa PL, et al. Prevalência de opacidades do cristalino m cardiologistas intervencionistas e profissionais atuantes na área de hemodinâmica no Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(4):392-399.
11. Sciahbasi A, Frigoli E, Sarandrea A, Calabrò P, Rubartelli P, Cortese B, et al. Determinants of radiation dose during right transradial access: insights from the RAD-MATRIX study. *Am Heart J.* 2018 Feb;196:113-8.
12. Plourde G, Pancholy SB, Nolan J, Jolly S, Rao SV, Amhed I, et al. Radiation exposure in relation to the arterial access site used for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2015;386(10009):2192-203.



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

Análise Comparativa entre Pacientes com IAMCSST Transferidos e Pacientes de Demanda Espontânea Submetidos à Angioplastia Primária

Comparative Analysis between Transferred and Self-Referred STEMI Patients Undergoing Primary Angioplasty

Maurício Balk,^{ID} Henrique Basso Gomes,^{ID} Alexandre Schaan de Quadros,^{ID} Marco Aurélio Lumertz Saffi,^{ID} Tiago Luiz Luz Leiria^{ID}

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

Resumo

Fundamento: Estudos mostram o benefício da terapia de reperfusão rápida no infarto agudo do miocárdio. No entanto, ainda ocorrem atrasos durante o transporte de pacientes para angioplastia primária.

Objetivo: Definir se existe uma diferença no tempo total de isquemia entre pacientes transferidos de outro hospital comparados aos que procuram o serviço espontaneamente.

Método: Estudo de coorte histórico, incluindo pacientes atendidos com infarto entre abril de 2014 e setembro de 2015. Os pacientes foram divididos em pacientes transferidos (grupo A) e por demanda espontânea (grupo B). As características clínicas dos pacientes foram retiradas do banco de dados de infarto e o tempo de transferência foi estimado tendo como base o correio eletrônico de acordo com o horário de contato. O nível de significância adotado foi um $p < 0,05\%$.

Resultados: A amostra incluiu 621 pacientes, 215 no grupo A e 406 no grupo B. As características populacionais foram semelhantes nos dois grupos. O delta T foi significativamente maior no grupo de pacientes transferidos (385 minutos vs. 307 minutos para o grupo B, $p < 0,001$) com um atraso decorrente do transporte de 147 minutos. Houve relação significativa da distância de transferência e aumento do tempo de transporte ($R = 0,55$; $p < 0,001$). Entretanto, não houve diferença na mortalidade entre os grupos.

Conclusão: Pacientes transferidos de outras cidades para tratamento de infarto tem Delta T de transferência acima do recomendado, com tempo ainda mais longo quanto maior a distância a ser percorrida. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(4):402-407)

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST/complicações; Angioplastia Coronária com Balão/métodos; Reperfusion Miocárdica/métodos; Fibrinolíticos; Unidades de Terapia Intensiva.

Abstract

Background: Studies have shown the benefits of rapid reperfusion therapy in acute myocardial infarction. However, there are still delays during transport of patients to primary angioplasty.

Objective: To evaluate whether there is a difference in total ischemic time between patients transferred from other hospitals compared to self-referred patients in our institution.

Methods: Historical cohort study including patients with acute myocardial infarction treated between April 2014 and September 2015. Patients were divided into transferred patients (group A) and self-referred patients (group B). Clinical characteristics of the patients were obtained from our electronic database and the transfer time was estimated based on the time the e-mail requesting patient's transference was received by the emergency department.

Results: The sample included 621 patients, 215 in group A and 406 in group B. Population characteristics were similar in both groups. Time from symptom onset to arrival at the emergency department was significantly longer in group A (385 minutes vs. 307 minutes for group B, $p < 0.001$) with a transfer delay of 147 minutes. There was a significant relationship between the travel distance and increased transport time ($R = 0.55$, $p < 0.001$). However, no difference in mortality was found between the groups.

Conclusion: In patients transferred from other cities for treatment of infarction, transfer time was longer than that recommended, especially in longer travel distances. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(4):402-407)

Keywords: ST Elevation Myocardial Infarction/complications; Angioplasty, Balloon, Coronary/methods; Myocardial Reperfusion/methods; Fibrinolytic Agents; Intensive Care Units.

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

Correspondência: Tiago Luiz Luz Leiria •

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

E-mail: pesquisa.leiria@gmail.com, editoracao-pc@cardiologia.org.br

Artigo recebido em 18/05/2018, revisado em 29/07/2018, aceito em 02/08/2018

DOI: 10.5935/abc.20190014

Introdução

Para pacientes se apresentando em até 12 horas do Infarto Agudo do Miocárdio com Supra do Segmento ST (IAMCSST), a terapia de reperfusão, com trombolítico ou angioplastia coronária transluminal percutânea (ACTP), deve ser oferecida tão cedo quanto possível.¹ Um tempo menor até a abertura do vaso culpado está relacionado com a quantidade de miocárdio salvo e tem repercussão na função ventricular e mortalidade.^{2,3}

A ACTP constitui-se na opção preferencial para a obtenção da reperfusão coronária, se iniciada até 90 minutos após a confirmação do diagnóstico do IAM ou até 120 minutos em caso de necessidade de transferência para um centro capaz de realizar o procedimento.^{4,5} No entanto, alguns fatores interferem para o aumento destes tempos: a) o não reconhecimento por parte dos pacientes dos sinais e sintomas relacionados ao IAM; b) o desconhecimento dos benefícios da rápida terapia de reperfusão; c) a falta de estrutura dos serviços médicos de saúde para a identificação precoce do paciente com IAMCSST; d) o atraso na definição da terapia de reperfusão mais apropriada e na transferência do paciente.⁶

Por exemplo, em hospitais de menor complexidade, a ACTP não é um procedimento disponível. Com isso, nestes hospitais, há a necessidade de gerar um atraso no tratamento do IAM transferindo o paciente para uma instituição de maior complexidade ou uso de terapia trombolítica.

Um sistema de atendimento de saúde integrado que atende pacientes com IAMCSST já existe em diversos países.⁷ Estratégias que tem como objetivo agilizar e reduzir o tempo para o diagnóstico e tratamento do IAMCSST são necessárias. No entanto, são escassos os dados sobre o tempo de transferência entre as instituições de saúde no Brasil. O presente estudo visa definir se existe uma diferença no tempo total de isquemia quando considerado o tempo recomendado pelas diretrizes,⁸⁻¹⁰ entre pacientes transferidos de outro hospital comparados aos que procuram o serviço espontaneamente.

Métodos

Delineamento

Estudo de coorte histórica.

Características das transferências interinstitucionais

O procedimento normal de aceitar um paciente para transferência e tratamento de IAMCSST envolve o recebimento de um eletrocardiograma (ECG) comprovando o diagnóstico – antigamente por Fax e nos dias atuais por correio eletrônico. Tal exigência se justifica por evitar onerar o sistema de saúde com diagnósticos incorretos e encaminhamentos de urgência desnecessários.

Amostra

Os pacientes com diagnóstico de IAMCSST do banco de dados de infarto do Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia (IC-FUC) foram avaliados e divididos em 2 grupos: Grupo A - Pacientes cujo nome e ECG constavam no correio eletrônico da emergência,

comprovando o horário aproximado de contato e o local de origem e Grupo B - demanda espontânea (todos os outros).

O tempo de transferência foi calculado subtraindo a hora e dia da chegada do e-mail com o ECG anexo da hora e dia da abertura da ficha no setor de emergência, em minutos (min).

Consideração ética

O estudo foi cadastrado na unidade de pesquisa do IC-FUC e aprovado para realização pelo comitê de ética em pesquisa de nossa instituição.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em média $\pm$ desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil quando apropriado. As variáveis categóricas foram apresentadas como número absoluto e percentual com comparações feitas com χ^2 e teste-Z. Variáveis contínuas foram analisadas com teste t de Student para amostras independentes ou Wilcoxon-Mann-Whitney conforme apropriado. O teste de normalidade utilizado foi o de D'Agostino-Pearson. Correlação entre variáveis contínuas foi realizada com utilizando o coeficiente de Pearson. O banco de dados foi elaborado no programa *Microsoft Office Excel 2010* para *Windows®* e posteriormente transferido para o programa *IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 19.0.0. O pacote estatístico SPSS, versão 18.0 foi utilizado para as análises. Um valor de p bicaudal menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Foram revisados os dados do correio eletrônico do serviço de emergência do IC-FUC de abril de 2014 até setembro de 2015. Todos os ECGs com demonstração de supra desnivelamento do segmento ST e as variáveis de identificação dos pacientes foram cruzadas com as informações do banco de dados de IAM do hospital.

No período do estudo, foram excluídas 2532 informações do correio eletrônico, correspondendo a: 68 mensagens sem possibilidade de identificação do paciente; 869 mensagens com ECGs sem supra desnivelamento do segmento ST; 381 mensagens duplicadas; 23 avisos do sistema; 491 laudos de tomografias; 408 mensagens internas do serviço e 292 ECGs com supra desnivelamento do segmento ST, mas que não vieram transferidos ou não constavam no banco de dados.

A amostra final analisada foi de 621 pacientes, sendo que 215 com transferência comprovada (grupo A), e 406 correspondentes à demanda espontânea (grupo B).

Na Tabela 1, são apresentados os resultados dos grupos A e B. Observa-se que ambos os grupos apresentaram características de fatores de risco semelhantes.

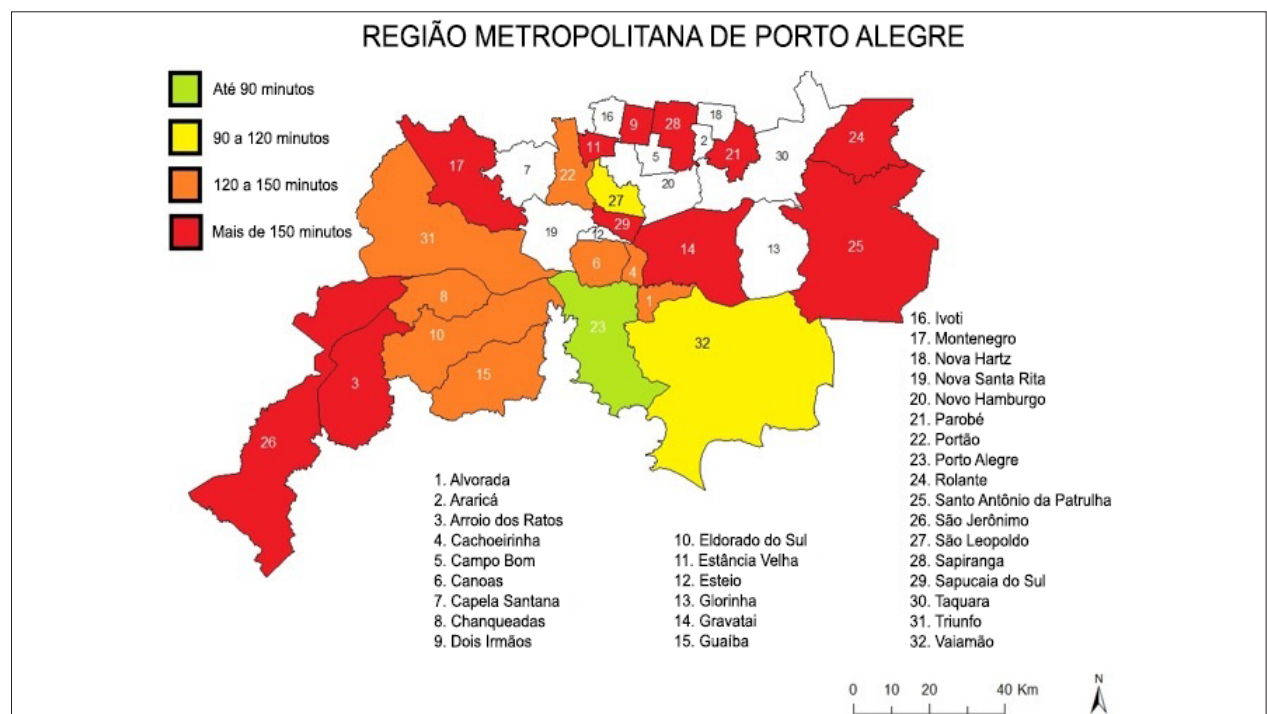
A Figura 1 ilustra a variação média do tempo entre o início dos sintomas e a apresentação na emergência (delta T) dos pacientes e as distâncias percorridas, dependendo da cidade de origem.

O tempo médio de delta T para todos os pacientes do estudo foi 334 minutos. O delta T médio dos pacientes transferidos com contato médico de emergência via secretaria

Tabela 1 – Características dos pacientes transferidos de outros centros (grupo A) e pacientes de demanda espontânea (grupo B). Porto Alegre, RS

Variável	Grupo A (n = 215)	Grupo B (n = 406)	p
Idade, anos*	58 (28-87)	60 (18-98)	0,50
Sexo, masculino†	145 (67)	283 (69)	0,67
Fatores de Risco†			
Hipertensão	128 (59)	251 (61)	0,69
Tabagismo	148 (68)	249 (61)	0,10
Dislipidemia	67 (31)	132 (32)	0,86
Diabetes	55 (25)	96 (23)	0,64
História Familiar	45 (20)	109 (26)	0,11

* Dados apresentados em mediana e intervalo interquartilico; † Frequência absoluta e relativa.

**Figura 1** – Mapa da região metropolitana de Porto Alegre, correspondendo aos dados do tempo médio de deslocamento dos pacientes até o IC-FUC.

de saúde (grupo A) foi de 385 minutos com um atraso decorrente do transporte de 147 minutos. Já o delta T médio dos pacientes do grupo B foi de 307 minutos (Figura 2).

A Figura 3 demonstra um gráfico de dispersão entre o delta T e a distância percorrida, observando-se um bom coeficiente de correlação entre estas duas variáveis ($R = 0,55$ e $p < 0,001$). No entanto, observa-se que existem cidades com distâncias menores do que a mediana e tempos de transferência maiores do que a mediana (pontos acima da reta), e o inverso, cidades com distâncias maiores do que a mediana e tempos de transferência menores do que a mediana (pontos abaixo da reta).

Apesar da diferença estatística no tempo de transporte entre os grupos, não houve diferença na mortalidade.

Discussão

O tratamento do IAMCSST é considerado uma emergência médica, com mortalidade significativa mesmo em centros de referência.¹¹ Seu principal objetivo é o reestabelecimento de fluxo sanguíneo no vaso culpado. Essa meta pode ser alcançada com o uso de fibrinolíticos para dissolver o trombo intracoronariano, ou com ACTP, realizando a recanalização percutânea da artéria culpada com ou sem implante de *stent*. Neste estudo, demonstramos a diferença no delta T no IAMCSST entre os pacientes encaminhados para ACTP de outra instituição e os que buscam o serviço da emergência do IC-FUC por demanda espontânea.

A observação de que pacientes encaminhados têm tempo aumentado de isquemia e atraso no início do

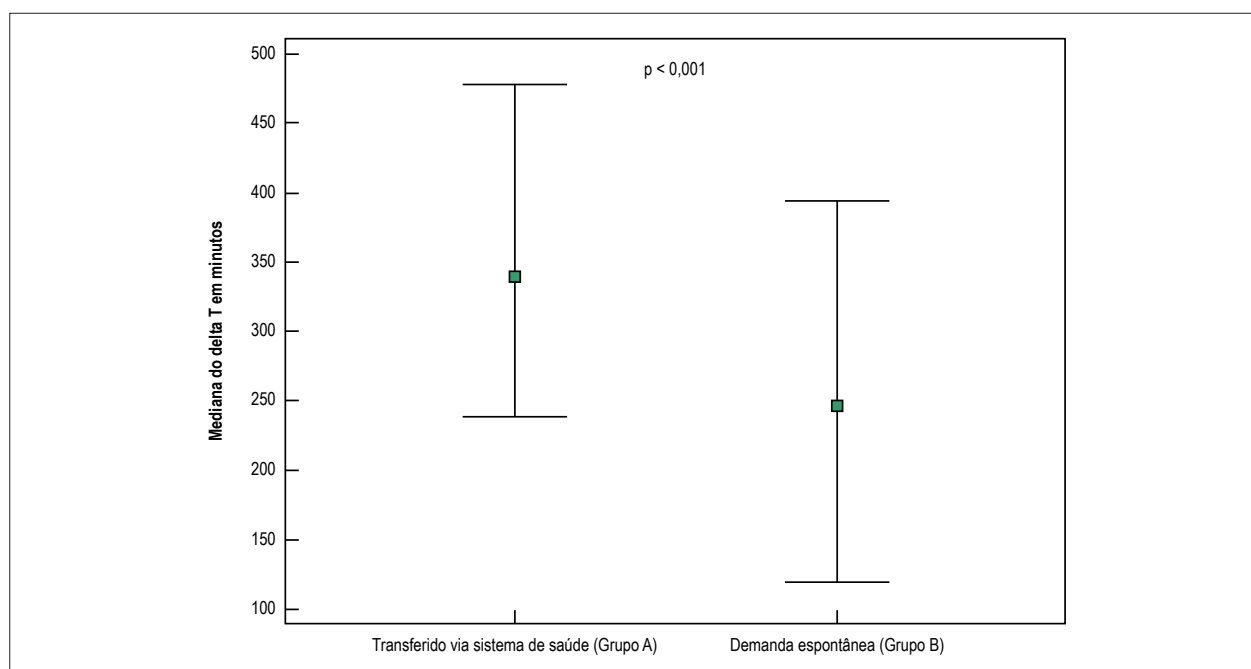


Figura 2 – Comparação da mediana do Delta T de pacientes transferidos e demanda espontânea.

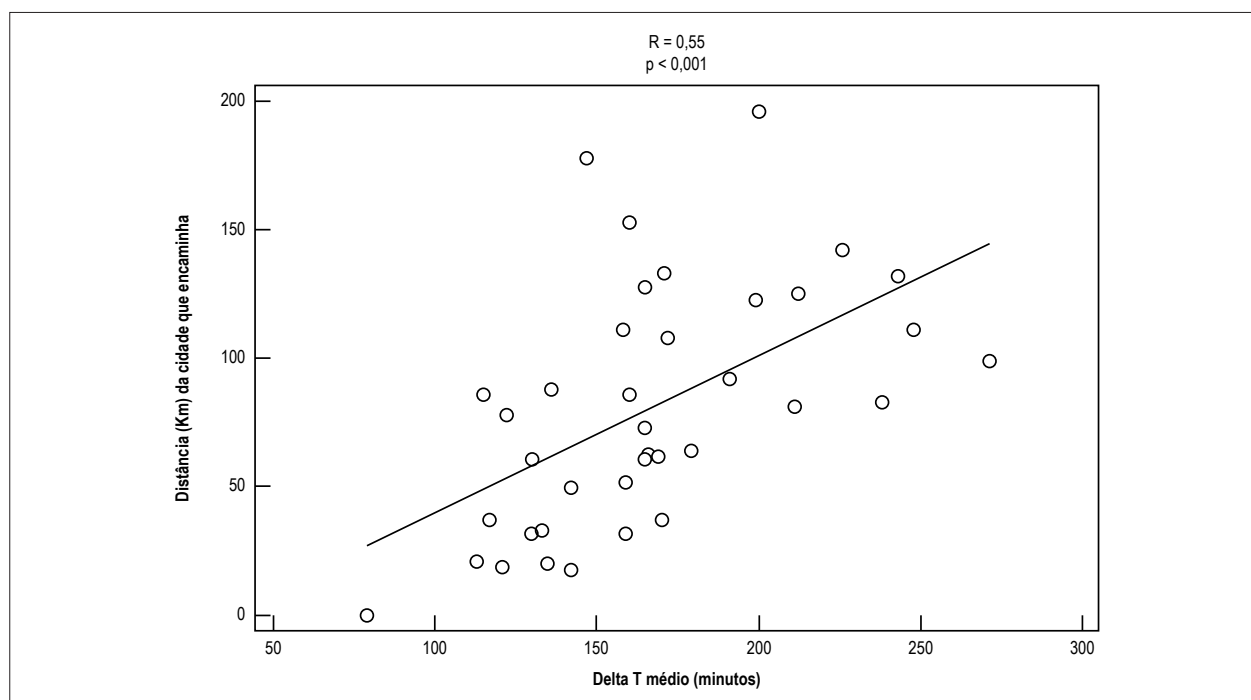


Figura 3 – Correlação entre a distância (Km) da cidade de origem e o Delta T médio (minutos).

tratamento de reperfusão coronariana não surpreende, pois para o contato médico, acionamento do serviço de transporte, autorização do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência - SAMU e deslocamento do paciente haverá atraso. Segundo as diretrizes brasileiras, a ACTP constitui-se na opção preferencial para a obtenção da reperfusão

coronária, se iniciada até 90 minutos após a confirmação do diagnóstico do IAMCSST ou até 120 minutos em caso de necessidade de transferência para centro capaz de realizar o procedimento.⁸ Destacamos que em pacientes tratados com ACTP, a cada 30 minutos de atraso o risco relativo de mortalidade aumenta em 7,5%.¹²

A ACTP primária, quando comparada aos trombolíticos em um tempo de até 2h, teve benefício superior em relação à ocorrência de eventos adversos graves (morte, acidente vascular cerebral e reinfarto).¹³ Taxa de eventos 8,5% vs. 14,2%, $p = 0,002$.

O benefício da transferência de pacientes com IAMCSST para ACTP primária sobre a mortalidade hospitalar, em comparação à realização de fibrinólise no hospital de origem, diminuiu em função do atraso no transporte. A mortalidade hospitalar foi de 2,7%, 3,6% e 5,7% no grupo ACTP e de 7,4%, 5,5% e 6,1% no grupo fibrinólise para atrasos de 0 a 60 minutos, de 60 a 90 minutos e maior que 90 minutos, respectivamente.¹⁴

O tempo médio gasto com transporte no nosso estudo foi de 141 minutos, com grande variação dependendo do local de procedência do paciente. Nas cidades de Porto Alegre, Viamão e São Leopoldo, esses tempos foram menores do que 120 minutos. Contudo, em todas as outras localidades o tempo de transferência não é adequado, perdendo-se, assim, as vantagens da transferência de urgência para angioplastia primária.

Observando-se a Figura 1, pode-se notar de forma mais clara a relação da distância com tempo de transferência prolongado. As localidades em branco no mapa não encaminharam pacientes para angioplastia primária de forma que pudessem ser adicionados no estudo ou no gráfico, mas é provável que os tempos de transferência fossem similares às localidades vizinhas e acima do previsto.

Um braço do estudo GRACE com 3959 pacientes, comparando tratamento com fibrinolítico versus angioplastia primária, demonstrou tempo porta-agulha de 35 minutos e tempo porta-balão de 78 minutos. Atrasos no tratamento foram associados com aumento de mortalidade em 6 meses para as duas terapias. Houve um aumento na mortalidade de 0,3% a cada 10 minutos no grupo trombolítico e de 0,18% a cada 10 minutos no grupo da ACTP primária.¹⁵

Em pacientes com dor torácica que receberam tratamento em menos de 3 horas do início do sintoma, não houve diferença na mortalidade entre ACTP e fibrinólise (7,3% vs. 7,4%). Contudo, para os pacientes que receberam tratamento entre 3 e 12 horas, houve aumento significativo de mortalidade no grupo fibrinólise comparado ao ACTP (6,0% vs. 15,3%, $p = 0,02$).¹⁶

Em um local onde haja a necessidade de se transferir um paciente para realizar cateterismo, a trombólise deve ser realizada, considerando-se que, nas primeiras 3 horas do IAMCSST, o benefício da angioplastia e da terapia trombolítica sobre mortalidade é o mesmo. Além disso, fora desse período, mas ainda antes de 12 horas do início da dor, em localidade onde o tempo de transferência sabidamente será maior que o ideal, a trombólise deve ser fortemente considerada.

No cálculo do tempo total de isquemia cardíaca, deve-se contabilizar a demora da procura de atendimento pelo paciente, o tempo até o diagnóstico do IAM, os atrasos com a transferência até local adequado para a ACTP e, também

o atraso interno no serviço de referência desde a abertura da ficha até a abertura do vaso culpado. Em estudo feito no próprio IC-FUC demonstrou-se um Delta T interno do serviço médio de 90 minutos em horário comercial e de 133 minutos fora deste período.¹⁷

Limitações do estudo

O delta T é uma variável quantitativa, no entanto muitas vezes é de difícil avaliação podendo ocorrer erros na sua medida. Outro fato que deve ser considerado é que este estudo é uma revisão de banco de dados, com vieses potenciais inerentes a esse tipo de análise.

Conclusão

Este estudo demonstra que pacientes com IAM transferidos de outras instituições têm um tempo de isquemia prolongado, em excesso aquele recomendado pelas diretrizes brasileiras. No entanto, observamos uma grande variação conforme a cidade, mas de modo diretamente proporcional à distância a ser percorrida. Esses resultados podem servir de auxílio aos gestores do sistema de saúde para identificar oportunidades para melhorar o sistema de transferência destes pacientes, com consequente administração mais precoce da terapia de reperfusão e diminuição da mortalidade.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Balk M. Obtenção de dados: Balk M, Gomes HB. Análise estatística: Saffi MAL, Leiria TLL. Redação do manuscrito: Saffi MAL, Leiria TLL. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gomes HB, Quadros AS, Leiria TLL.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC), sob o número de protocolo 5565/18. 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. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13-20.
2. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*. 2006;114(19):2019-25.
3. Gibson CM. Time is myocardium and time is outcomes. *Circulation*. 2001;104(22):2632-4.
4. Nielsen PH, Terkelsen CJ, Nielsen TT, Thuesen L, Krusell LR, Thayssen P, et al. System delay and timing of intervention in acute myocardial infarction (from the Danish Acute Myocardial Infarction-2 [DANAMI-2] trial). *Am J Cardiol*. 2011;108(6):776-81.
5. Sorensen JT, Terkelsen CJ, Norgaard BL, Trautner S, Hansen TM, Botker HE, et al. Urban and rural implementation of pre-hospital diagnosis and direct referral for primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2011;32(4):430-6.
6. Finnegan JR, Meischke H, Zapka JC, Leviton L, Meshack A, Benjamin-Garner R, et al. Patient delay in seeking care for heart attack symptoms: findings from focus groups conducted in five U.S. regions. *Prev Med*. 2000;31(3):205-13.
7. Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, Chavez IJ, Graham KJ, Henry CR, et al. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116(7):721-8.
8. Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, et al., Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2):1-105.
9. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
10. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(10):1235-50.
11. Mann D, Zipes D, Libby P, Bonow R. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2014. p.1133-99.
12. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*. 2004;109(10):1223-5.
13. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349(8):733-42.
14. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation*. 2011;124(23):2512-21.
15. Nallamothu B, Fox KA, Kennelly BM, Van de Werf F, Gore JM, Steg PG, et al. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2007;93(12):1552-5.
16. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J*. 2003;24(1):94-104.
17. Cardoso CO, Quadros AS, Voltolini I, Azmus AD, Cardoso CR, Sebben J, et al. Angioplastia primária no infarto agudo do miocárdio: existe diferença de resultados entre as angioplastias realizadas dentro e fora do horário de rotina? *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2010;18(3):273-80.



Tempo é Músculo

Time is Muscle

Luiz Maurino Abreu^{1,2} 

Hospital Federal dos Servidores do Estado,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Estimulocor - Avaliação Clínica e Cardiológica,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Análise Comparativa entre Pacientes com IAMCSST Transferidos e Pacientes de Demanda Espontânea*

Submetidos à Angioplastia Primária

Antes dos anos 80, o tratamento dos pacientes com infarto agudo do miocárdio com supra do segmento ST (IAMCSST) tinha como meta o controle da dor, da arritmia e a redução do trabalho cardíaco, visando limitar a extensão da necrose miocárdica. Estas medidas foram parcialmente efetivas, mas a morbidade e mortalidade do IAM permaneciam altas.¹

A partir dos achados de DeWood,² mostrando angiograficamente a presença da oclusão coronariana por trombo na artéria culpada do IAMCSST, surgiram estratégias de reperfusão tanto por trombolítico como por angioplastia coronária transluminal percutânea (ACTP). O tratamento do IAMCSST muda da contemplação para a intervenção.

Há cerca de 50 anos, Eugene Braunwald, concebeu uma hipótese revolucionária: tempo é músculo. Foi demonstrado que a gravidade e a extensão da lesão isquêmica do miocárdio, resultante da oclusão coronariana, poderiam ser radicalmente alteradas por uma intervenção adequada até 3 horas após a oclusão coronária.³

A melhor estratégia para obtenção da reperfusão coronariana tem sido, ao longo das últimas décadas, um constante tema de discussão, essencialmente prejudicado pela equivocada análise competitiva entre as possibilidades de obtenção da abertura do vaso. Na maioria se ignora o já muito bem definido e claro nas diretrizes mundiais; a melhor estratégia é a que está disponível dentro de prazos bem estabelecidos, sendo indiferentes nas primeiras duas horas de dor.

Em publicação de Balk et al.,⁴ nessa edição, os autores, em análise retrospectiva de um banco de dados, analisaram comparativamente os tempos totais de isquemia entre pacientes submetidos a ACTP transferidos de outros hospitais (grupo A = 406) comparados aos que procuraram o serviço espontaneamente (grupo B = 215).

Mesmo considerando tratar-se de estudo retrospectivo com informações de banco de dados, há vieses potenciais muito importantes. Dentre estes destaca-se que 292 pacientes

com traçados de eletrocardiograma (ECG) com supra desnivelamento do segmento ST não vieram transferidos ou não constavam no banco de dados. Quantos desses teriam sido submetidos a trombólise no local, transferidos para outro centro, ou ido a óbito enquanto aguardavam? Eram os mais graves?

O tema é de suma importância e as diretrizes mundiais estabelecem que se adote a estratégia benéfica dentro da janela limite de transferência para ACTP de no máximo 120 minutos.⁵⁻⁷ No artigo nada é mencionado quanto a trombólise no primeiro local. O tempo médio de delta T para todos os pacientes do estudo foi 334 minutos. O delta T médio dos pacientes transferidos com contato médico de emergência via Secretaria de Saúde (grupo A) foi de 385 minutos, com um atraso decorrente do transporte de 147 minutos. Já o delta T médio dos pacientes do grupo B foi de 307 minutos, refletindo valores de mundo real bem distantes dos descritos nos ensaios clínicos.

Muitos hospitais sem serviço de hemodinâmica estão transferindo pacientes com IAMCSST para uma suposta ACTP sem um protocolo de transporte garantindo tempo hábil. O ato médico é transferido para outra instituição e muitos pacientes entram na triste estatística de “chance perdida” de reperfusão, em que muitos nada recebem e outros são tratados fora das janelas de tempo ideal para o melhor resultado, fato constatado nos registros mundiais em que o Brasil colabora.⁸

A decisão da melhor estratégia no local de primeiro atendimento, em que se respeita as limitações de tratamento e os atrasos na transferência, ganhou força com a tecnologia para envio de traçados de ECG e teleconsultoria. Há exemplos de sucesso no mundo e no Brasil⁹⁻¹³ que demonstraram redução da mortalidade e maior preservação de miocárdio na reperfusão pré-hospitalar ao dar ênfase a organização de uma rede regional preestabelecida para transferências rápidas permitindo a escolha do melhor tratamento.

A estratégia fármaco-invasiva vem como proposta para situações onde não há garantia de tempo de transferência adequado e para o período fora do horário de rotina do centro de referência para angioplastia primária. Tem como grande mérito oferecer as duas terapias ao paciente. Aqueles sem tempo para transferência adequada fariam a terapia trombolítica no primeiro local de atendimento, seguindo protocolo pré-estabelecido, e com mais tempo seriam transferidos para um centro de hemodinâmica capacitado a complementar o tratamento com abordagem da artéria culpada. O estudo STREAM¹⁴ demonstrou benefício e segurança da estratégia sendo esta adotada pela última diretriz europeia.¹⁵

Palavras-chave

Infarto do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST/ fisiopatologia; Infarto do Miocárdio/mortalidade; Infarto do Miocárdio/diagnóstico; Infarto do Miocárdio/terapia; Fatores de Tempo; Taxa de Sobrevida; Terapia Trombolítica; Angioplastia.

Correspondência: Luiz Maurino Abreu •

Avenida Ataulfo de Paiva, 135 Grupo 1502. CEP 22440-901, Leblon, RJ – Brasil
E-mail: lmaurino@globo.com, lmabreu@cardiol.br

DOI: 10.5935/abc.20190059

Concordo com a conclusão dos autores de que seus resultados podem servir de auxílio aos gestores do sistema de saúde para identificar oportunidades para melhorar, mas como um todo. Na atenção básica, identificando os grupos de risco, promovendo prevenção e educando para reconhecimento precoce da dor anginosa; nos locais de primeiro atendimento adotar protocolos de infarto, quando

necessário com teleconsultoria, com a estratégia que respeite os prazos e perfil clínico, com uma estrutura de transferência (SAMU) para rede de cobertura para os casos mais graves, para intervenção de resgate, e para complementação terapêutica na linha fármaco-invasiva. Seria o Sistema Único de Saúde (SUS) pleno. Os ganhos serão de todos.

O miocárdio agradece.

Referências

1. Braunwald E. Evolution of the management of acute myocardial infarction: a 20th century saga. *Lancet*. 1998;352(9142):1771-4.
2. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1980;303(16):897-902.
3. Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE, Watanabe T, Covell JW, Ross J Jr, et al. Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation*. 1971;43(1):67-82.
4. Balk M, Gomes HB, de Quadros AS, Saffi MAL, Leiria TLL. Análise Comparativa entre Pacientes com IAMCSST Transferidos e Pacientes de Demanda Espontânea Submetidos à Angioplastia Primária. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(4):402-407.
5. Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2 Supl 1):1-105.
6. Ferez F, Costa RA, Siqueira D, Costa Jr JR, Chamié D, Staico R, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre Intervenção Coronária Percutânea. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1 Supl. 1):1-81.
7. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425.
8. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, López-Sendón J, et al. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet*. 2002;359(9304):373-7.
9. Danchin N, Blanchard D, Steg PG, Sauval P, Hanania G, Goldstein P, et al. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation*. 2004;110(14):1909-15.
10. Westerhout CM, Bonnefoy E, Welsh RC, Steg PG, Bouitrie F, Armstrong PW. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: a pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST. *Am Heart J*. 2011;161(2):283-90.
11. Abreu LM, Escosteguy CC, Amaral W, Monteiro Filho MY. Tratamento Trombolítico do Infarto na Emergência com Teleconsultoria (TIET): resultados de cinco anos. *Rev SOCERJ*. 2005;18(5):418-28.
12. Ribeiro AL, Alkmim MB, Cardoso CS, Carvalho GCR, Caiaffa WT, Andrade MV, et al. Implementation of a telecardiology system in the state of Minas Gerais: the Minas Telecardio Project. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1):70-8.
13. Caluza ACV, Barbosa AH, Gonçalves I, Oliveira CA, Mato L, Zeefried C, et al. ST-elevation myocardial infarction network: systematization in 205 cases reduced clinical events in the public health care system. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(5):1040-48.
14. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1379-87.
15. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.



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

Eficácia, Segurança e Desempenho da Estimulação Ventricular Esquerda versus Direita em Pacientes com Bradiarritmias: Ensaio Clínico Randomizado

Efficacy, Safety, and Performance of Isolated Left vs. Right Ventricular Pacing in Patients with Bradyarrhythmias: A Randomized Controlled Trial

Elizabeth Sartori Crevelari, Katia Regina da Silva,^{ID} Caio Marcos de Moraes Albertini, Marcelo Luiz Campos Vieira, Martino Martinelli Filho, Roberto Costa

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

Resumo

Fundamento: Considerando-se os potenciais efeitos deletérios da estimulação do ventrículo direito (VD), a hipótese desse estudo é que a estimulação unifocal ventricular esquerda pelo seio coronário é segura e pode proporcionar melhores benefícios clínicos e ecocardiográficos aos pacientes com bradiarritmias que apresentam função ventricular normal, necessitando apenas da correção da frequência cardíaca.

Objetivos: Avaliar a segurança, a eficácia e os efeitos da estimulação do ventrículo esquerdo (VE), utilizando um cabo-eletrodo com fixação ativa, em comparação à estimulação do VD.

Métodos: Estudo clínico, randomizado, simples-cego em pacientes adultos com indicação de marca-passo (MP) devido a bradiarritmias e função ventricular sistólica $\geq 0,40$. A randomização aleatória (VD vs VE) ocorreu antes do procedimento. Os desfechos primários do estudo foram: o sucesso, a segurança e a eficácia do procedimento proposto. Os desfechos secundários foram: a evolução clínica e alterações ecocardiográficas. Empregou-se os testes Qui-quadrado, Exato de Fisher e *t* de Student, com nível de significância de 5%.

Resultados: De junho de 2012 a janeiro de 2014 foram incluídos 91 pacientes, sendo 36 no grupo VD e 55 no grupo VE. As características basais dos pacientes dos dois grupos foram similares. O implante de MP foi realizado com sucesso e sem nenhuma intercorrência em todos os pacientes do grupo VD. Dos 55 pacientes inicialmente alocados para o grupo VE, o implante do cabo-eletrodo em veias coronárias não foi possível em 20 (36,4%) pacientes. Dentre os 35 pacientes que permaneceram com o cabo-eletrodo no VE, a estimulação frênica foi a complicação mais frequente e foi detectada em 9 (25,7%) pacientes. Na fase de seguimento clínico, não houve hospitalizações por insuficiência cardíaca. Reduções superiores a 10% na fração de ejeção do VE foram observadas em 23,5% dos pacientes do grupo VD e em 20,6% dos pacientes do grupo VE ($p = 0,767$). A análise feita pelo Doppler tecidual mostrou que 91,2% dos indivíduos do grupo VD e 68,8% dos do grupo VE apresentaram dissincronia interventricular ($p = 0,022$).

Conclusões: A taxa de sucesso do implante no VE foi baixa e a segurança do procedimento foi influenciada, principalmente, pela alta taxa de estimulação frênica no pós-operatório. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(4):410-421)

Palavras-chave: Estimulação Cardíaca Artificial; Bradicardia; Arritmias Cardíacas; Marca-Passo Artificial; Remodelamento ventricular.

Abstract

Background: Considering the potential deleterious effects of right ventricular (RV) pacing, the hypothesis of this study is that isolated left ventricular (LV) pacing through the coronary sinus is safe and may provide better clinical and echocardiographic benefits to patients with bradyarrhythmias and normal ventricular function requiring heart rate correction alone.

Objective: To assess the safety, efficacy, and effects of LV pacing using an active-fixation coronary sinus lead in comparison with RV pacing, in patients eligible for conventional pacemaker (PM) implantation.

Methods: Randomized, controlled, and single-blinded clinical trial in adult patients submitted to PM implantation due to bradyarrhythmias and systolic ventricular function ≥ 0.40 . Randomization (RV vs. LV) occurred before PM implantation. The main results of the study were procedural success, safety, and efficacy. Secondary results were clinical and echocardiographic changes. Chi-squared test, Fisher's exact test and Student's *t*-test were used, considering a significance level of 5%.

Results: From June 2012 to January 2014, 91 patients were included, 36 in the RV Group and 55 in the LV Group. Baseline characteristics of patients in both groups were similar. PM implantation was performed successfully and without any complications in all patients in the RV group. Of the 55 patients initially allocated into the LV group, active-fixation coronary sinus lead implantation was not possible in 20 (36.4%) patients. The most frequent complication was phrenic nerve stimulation, detected in 9 (25.7%) patients in the LV group. During the follow-up period, there were no hospitalizations due to heart failure. Reductions of more than 10% in left ventricular ejection fraction were observed in 23.5% of patients in the RV group and 20.6% of those in the LV group ($p = 0.767$). Tissue Doppler analysis showed that 91.2% of subjects in the RV group and 68.8% of those in the LV group had interventricular dyssynchrony ($p = 0.022$).

Conclusion: The procedural success rate of LV implant was low, and the safety of the procedure was influenced mainly by the high rate of phrenic nerve stimulation in the postoperative period. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(4):410-421)

Keywords: Cardiac Pacing, Artificial; Bradycardia; Arrhythmias, Cardiac; Pacemaker, Artificial; Ventricular remodeling.

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

Correspondência: Roberto Costa •

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

E-mail: rcosta@incor.usp.br

Artigo recebido em 11/05/2018, revisado em 03/08/2018, aceito em 05/09/2018

Introdução

A estimulação cardíaca artificial é a única alternativa para o tratamento dos bloqueios atrioventriculares adquiridos.¹⁻³ Os marca-passos (MPs) convencionais, que estimulam o ventrículo direito (VD), na forma unicameral ou atrioventricular, têm sido os dispositivos mais utilizados para o tratamento destas bradiarritmias.¹⁻⁴ Por sua comprovada efetividade na redução dos sintomas, decorrentes do baixo fluxo cerebral e sistêmico, assim como pelo aumento da taxa de sobrevivência, essa indicação clínica representa 55,1% e 83,4% de todos os implantes realizados, nos Estados Unidos da América e no Brasil, respectivamente.^{5,6}

Entretanto os efeitos deletérios da estimulação ventricular direita crônica têm sido descritos, tais como: mecanismos pró-arrítmicos, dissincronia eletromecânica intra ou interventricular, remodelamento ventricular, podendo chegar à insuficiência cardíaca refratária ao tratamento medicamentoso.⁷⁻¹⁴ A reversão desses eventos tem sido reportada pela mudança do modo de estimulação, da baseada no VD para a biventricular.¹⁵⁻²⁰

A estimulação ventricular esquerda isolada sincronizada aos batimentos atriais, tem sido utilizada para a correção da dissincronia cardíaca em pacientes com disfunção ventricular esquerda grave e bloqueio do ramo esquerdo do feixe de His, com resultados semelhantes aos obtidos pela estimulação atriobiventricular.²¹⁻²⁵ Não existem, entretanto, até o momento, evidências de que o uso da estimulação ventricular esquerda isolada, em comparação à estimulação ventricular direita, possa reduzir a taxa de remodelamento ventricular em pacientes com bloqueios atrioventriculares adquiridos, independentemente da presença ou ausência de disfunção ventricular esquerda prévia.

A despeito de possíveis benefícios clínico-funcionais que possam ser esperados pelo uso da estimulação ventricular esquerda quando comparada à direita, existem outros fatores que podem influir nessa comparação, em especial os relacionados à técnica operatória e suas complicações. Nesse sentido, a técnica de implante de MPs com estimulação no endocárdio do VD está bem estabelecida e seus resultados e complicações já são conhecidos de longa data. Por outro lado, o implante no ventrículo esquerdo (VE), por acesso epicárdico ou transvenoso, apresenta especificidades tanto no que tange à técnica anestésica, quanto às habilidades necessárias para sua realização, por toracotomia ou pelo cateterismo do seio coronário.²⁶⁻³² Dentre estes aspectos, a viabilidade do uso das veias tributárias do seio coronário em indivíduos com o coração normal ou pouco aumentado ainda é desconhecida, não obstante à grande experiência já obtida com essa via de acesso em pacientes com cardiomegalia e aumento acentuado da cavidade ventricular esquerda.

Diante da preocupação com os efeitos deletérios da estimulação crônica ventricular direita, a hipótese do presente estudo é a de que o uso de um cabo-eletrodo de fixação ativa permitirá a estimulação ventricular esquerda isolada segura para os pacientes portadores de bloqueios atrioventriculares que apresentam indicação de implante de MP convencional.

Objetivos

A finalidade do presente estudo foi avaliar a segurança, a eficácia e os efeitos da estimulação ventricular esquerda, utilizando o cabo-eletrodo com fixação ativa (*Medtronic Attain StarFix® Modelo 4195 OTW*),³³ em comparação à estimulação ventricular direita em pacientes com indicação de MP convencional e função ventricular esquerda normal ou discretamente alterada, visando determinar:

- A taxa de sucesso de implante dos cabos-eletrodos.
- A segurança e a eficácia da estimulação ventricular esquerda.
- A sincronia cardíaca e a ocorrência de remodelamento e de disfunção ventricular esquerda.

Métodos

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo clínico randomizado controlado que comparou o uso da estimulação ventricular direita (Grupo VD) em relação à estimulação ventricular esquerda unifocal (Grupo VE) em pacientes com bradiarritmias.

Esse estudo foi realizado em um hospital cardiológico de alta complexidade, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O estudo foi registrado no *ClinicalTrials.gov*.

População do estudo

Foram considerados elegíveis para o estudo, indivíduos adultos com as seguintes características: (1) Indicação de implante inicial de MP convencional definitivo pela técnica transvenosa; (2) Função ventricular sistólica $\geq 0,40$; (3) Concordância em participar do estudo, com assinatura do TCLE.

Não foram incluídos no estudo os indivíduos que apresentavam ao menos uma das seguintes situações: (1) Impedimento do acesso venoso pelas tributárias da veia cava superior por: defeitos intracardíacos não corrigidos, Ausência acesso venoso, prótese valvar tricúspide ou necessidade de radioterapia no tórax; (2) Idade > 85 anos; (3) Gestação em curso; (4) Contraindicação para o uso de contraste iodado durante o procedimento cirúrgico (creatinina sérica $\geq 3,0$ mg/dL).

Os pacientes foram selecionados de forma consecutiva dentre os que tinham indicação de implante de MP convencional. Após a indicação do tratamento cirúrgico, os indivíduos que preencheram os critérios de elegibilidade, foram submetidos a avaliação pré-operatória, constituída por levantamento do histórico, avaliação clínica, laboratorial e ecocardiográfica. (Figura 1)

Composição dos grupos estudados

Antes do procedimento cirúrgico, os pacientes foram alocados em dois grupos, por intermédio de uma lista com distribuição aleatória gerada por computador: (1) Grupo VD: composto pelos pacientes submetidos a implante de cabo-eletrodo no VD; (2) Grupo VE: composto pelos pacientes submetidos a implante de cabo-eletrodo no VE.

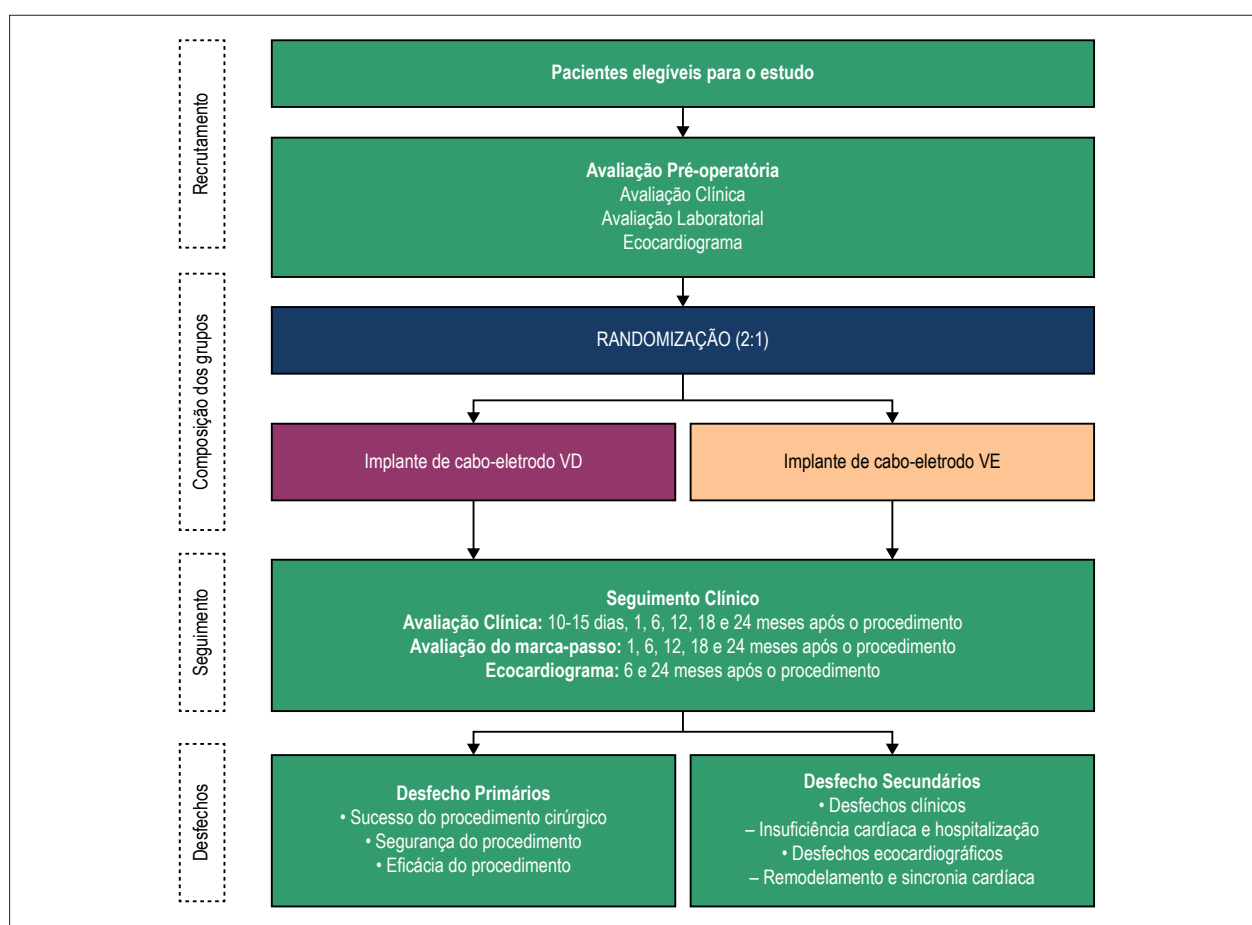


Figura 1 – Diagrama mostrando as principais fases do estudo. VD: ventrículo direito, VE: ventrículo esquerdo.

A lista de distribuição aleatória foi gerada por computador por meio do programa *Statistical Analysis System* (SAS), em proporção 2:1 para o implante no VE. Para garantir um equilíbrio na distribuição dos pacientes, optou-se pela randomização em blocos, sendo gerada uma lista com blocos de 10 para alocação dos pacientes nos dois grupos do estudo.

A alocação foi realizada por meio de envelopes opacos, selados e numerados sequencialmente. O momento da alocação do paciente sempre ocorreu na véspera do procedimento cirúrgico, após adequada avaliação dos critérios de elegibilidade para o estudo. O processo de montagem dos envelopes e a lacração foi realizado por pessoa independente, não envolvida em nenhuma das etapas do estudo.

O cegamento de todos os pacientes e do pesquisador responsável pela avaliação dos desfechos do estudo foi garantido ao longo de todas as fases do estudo. Por tratar-se de um protocolo com intervenção cirúrgica, não foi possível manter o cegamento da equipe cirúrgica e da equipe responsável pelas avaliações eletrônicas do MP.

Intervenções do estudo

As duas principais intervenções realizadas durante este estudo foram o implante de MP convencional ventricular direito (Grupo VD) ou esquerdo (Grupo VE). O procedimento

cirúrgico para implante do MP foi realizado sempre pela via transvenosa segundo as rotinas habituais da nossa Instituição.

Nos pacientes alocados no Grupo VD, o cabo-eletrodo *Medtronic CapSureFix Novus® 5076-58* foi implantado, preferencialmente, na porção intermediária do septo interventricular, sempre sob visão indireta pela fluoroscopia. Na impossibilidade de se obter boa fixação ou boas condições de estimulação ou de sensibilidade na posição intermediária, o cabo-eletrodo ventricular foi implantado no septo apical ou no de saída.

Nos pacientes alocados para o Grupo VE, com o auxílio da fluoroscopia, o cateter deflectível explorador *Medtronic 6228 CTH* foi introduzido no seio coronário, servindo de guia para a introdução do cateter-guia deflectível *Medtronic Attain 6227 DEF*. Com este último introduzido no seio coronário, foi realizada a flebografia do seio coronário em posição oblíqua anterior esquerda a 30 graus, com o auxílio do cateter-balão *Medtronic Attain 6215* e contraste iodado não iônico (*Iodixanol*, *Visipaque™*). Uma vez definida a anatomia radiológica do seio coronário e de suas veias tributárias, o cabo-eletrodo *Medtronic Attain StarFix® Model 4195 OTW* unipolar foi introduzido em uma das veias da parede lateral ou pósterolateral (Figura 2). No caso de impossibilidade de se utilizar as veias das paredes lateral ou pósterolateral por condições inadequadas de



Figura 2 – Aspecto do cabo-eletrodo de fixação ativa (Medtronic Attain StarFix® Modelo 4195 OTW).

estimulação ou de sensibilidade, por estimulação frênica ou por falta de estabilidade do cabo-eletrodo, foi utilizada a veia diagonal, não tendo sido permitido o posicionamento nos sulcos interventriculares anterior ou posterior.

Exclusão dos pacientes em que o implante pelo seio coronário não era viável

Foram excluídos do estudo todos os pacientes alocados no Grupo VE nos quais não foi possível o implante do cabo-eletrodo em veias coronárias. Após a definição, pela equipe cirúrgica, de que o implante no VE não era possível, o cabo-eletrodo Medtronic Attain StarFix® Modelo 4195 OTW foi retirado e um novo cabo-eletrodo Medtronic CapSureFix Novus® 5076-58 foi implantado no VD. Ao final do procedimento, o paciente foi excluído do estudo.

Desfechos do estudo

Os desfechos primários do estudo incluíram: (1) Sucesso do procedimento proposto, definido pela cateterização do seio coronário com implante do eletrodo na parede posterior ou lateral do VE; (2) Segurança do procedimento, definida pela ausência de complicações cirúrgicas no período do estudo (24 meses); (3) Eficácia do procedimento, definida pela manutenção de limiares crônicos de estimulação < 2,5 V com 0,4 ms no período do estudo (24 meses).

Os desfechos secundários foram a evolução clínica e alterações ecocardiográficas, tais como: (1) Alteração da função ventricular esquerda, definida pela redução de pelo menos 10% da fração de ejeção no exame realizado ao término do estudo; (2) Remodelamento positivo do VE, definido pelo aumento de 15% no diâmetro sistólico dessa câmara cardíaca (3) Dissincronia ventricular, definida pela presença de atraso eletromecânico intra ou interventricular no exame realizado ao término do estudo.

Cálculo amostral

O cálculo do tamanho amostral do estudo baseou-se na taxa de ocorrência média dos desfechos primários de acordo com a descrição da literatura, considerando-se erro alfa de 5% e poder estatístico de 80%. Em relação aos desfechos operatórios, encontramos taxas de sucesso, eficácia e segurança de 99% e

91% dos pacientes submetidos a implante de cabo-eletrodo no VD e no VE, respectivamente.^{1,2,28} O número amostral necessário para encontrarmos a equivalência entre as duas técnicas operatórias foi estimado em 188 pacientes no Grupo VE e 94 no Grupo VD, totalizando 282 casos.

Coleta eletrônica e gerenciamento dos dados

Dados demográficos, clínicos, cirúrgicos e ecocardiográficos foram coletados e armazenados em banco de dados eletrônico desenvolvido no sistema REDCap (Research Electronic Data Capture)^{34,35} que se encontra hospedado no servidor da nossa instituição.

Análise estatística

Os dados cadastrados no sistema REDCap foram exportados em formato de planilhas Excel (Microsoft Excel) e analisados pelo programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 17.0.

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, do cálculo de médias e desvios-padrão. Para as variáveis qualitativas calculou-se frequências absolutas e relativas.

Para a comparação de médias de dois grupos foi utilizado o teste *t* de Student não pareado. Quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada, a variável foi avaliada através da transformação logarítmica. Para se testar a homogeneidade entre as proporções foi utilizado o teste Qui-quadrado ou o teste Exato de Fisher. Para a comparação dos grupos ao longo das avaliações foi utilizada a Análise de Variância com medidas repetidas.

A análise dos dados foi realizada segundo o princípio de “intenção de tratar”. O nível de significância adotado nos testes estatísticos foi de 5%.

Resultados

Participantes

No período compreendido entre junho de 2012 e janeiro de 2014, 417 pacientes receberam indicação para implante de MP

convencional por bradiarritmias, sendo, portanto, potenciais candidatos a participar do estudo. Destes, 91 pacientes foram incluídos no estudo (Figura 3).

A inclusão de pacientes foi interrompida precocemente por decisão consensual do comitê de monitoramento do estudo em função de problemas relacionados com a segurança do uso do cabo-eletrodo *Medtronic Attain StarFix® Modelo 4195 OTW*. Após essa decisão, não foram incluídos outros participantes. Por outro lado, o seguimento clínico foi mantido até que o último paciente, que foi incluído em janeiro de 2014, tivesse completado 24 meses de acompanhamento pós-operatório. A interrupção precoce do estudo ocorreu pela dificuldade de se obter condições adequadas de estimulação ventricular esquerda com a técnica operatória definida no protocolo de pesquisa, em parte da população estudada.

Características demográficas e clínicas basais

A população incluída nesta análise foi composta pelos 71 indivíduos que participaram de todas as fases do estudo. Houve discreto predomínio de indivíduos do sexo feminino (52,1%), assim como dos declarados da raça branca (69,0%). No momento da inclusão, a idade média foi de $66,5 \pm 11,2$ anos, variando de 24 a 85 anos.

As características demográficas e clínicas foram similares nos dois grupos, exceto pela presença de Doença de Chagas, que foi mais frequente no Grupo VE (Tabela 1).

Características operatórias

MPs atrioventriculares foram implantados em 95,8% dos indivíduos estudados. A indicação da estimulação ventricular de câmara única em 3 (4,2%) pacientes foi consequência de serem portadores de fibrilação atrial permanente. Detalhes dos procedimentos cirúrgicos realizados nos pacientes dos Grupos VD e VE encontram-se descritos na Tabela 2.

A comparação dos dados, relacionados às operações realizadas para implante dos dispositivos utilizados no estudo, mostram diferenças significativas entre os grupos. O tempo para implante do cabo-eletrodo ventricular esquerdo foi maior do que o tempo gasto para o implante do cabo de VD, em média, 32,4 minutos a mais. A duração total do procedimento, entretanto, foi ainda maior, em média, 36,3 minutos a mais nos pacientes do Grupo VE.

A via de acesso utilizada para introdução dos cabos-eletrodos também diferiu significativamente entre os dois grupos, sendo mais frequente o uso da dissecação da veia cefálica, isoladamente ou em associação com uma punção na veia subclávia, em pacientes alocados para o Grupo VE. A análise

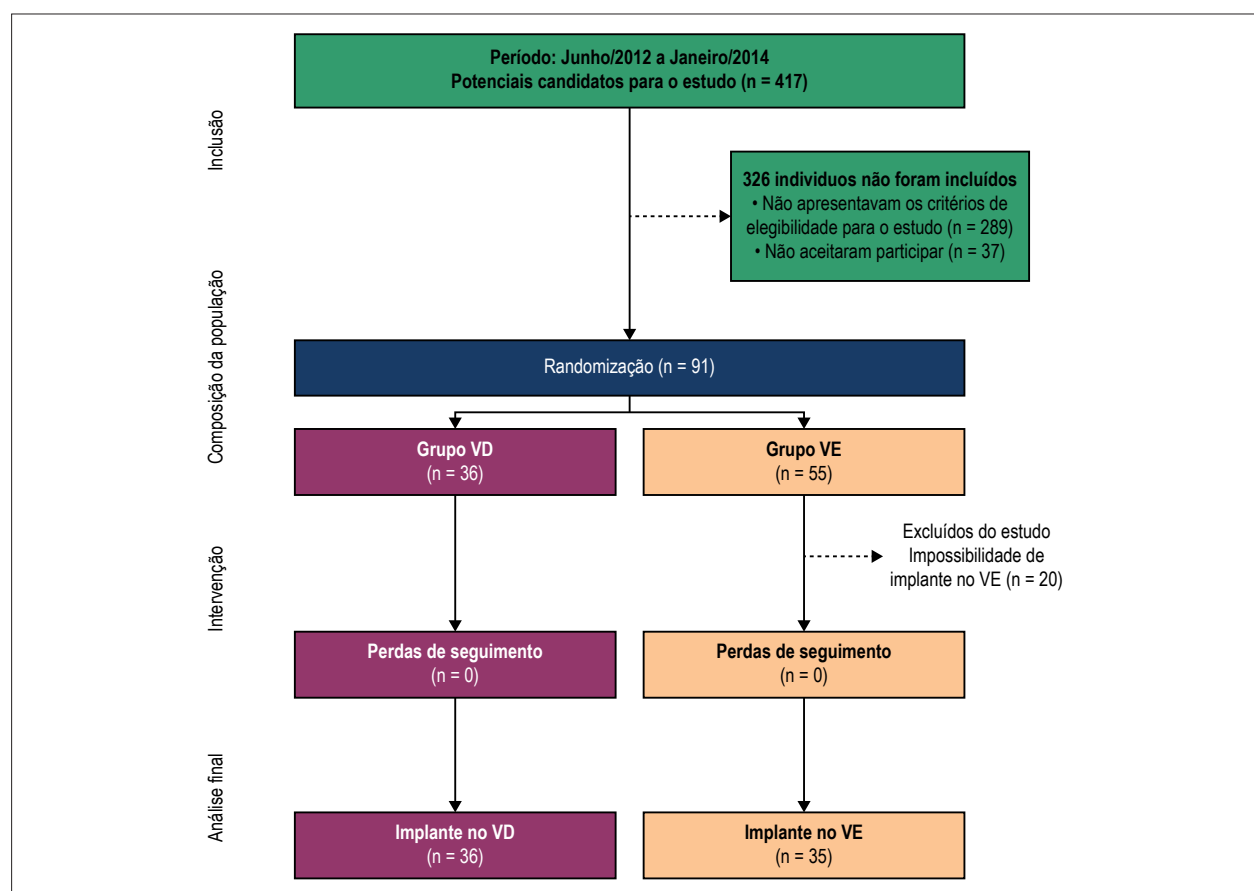


Figura 3 – Composição da população estudada. VD: ventrículo direito, VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos participantes da pesquisa

Características	Todos (n= 71)	Grupo VE (n= 35)	Grupo VD (n= 36)	p
Gênero feminino, n (%)	37 (52,1)	19 (54,3)	18 (50,0)	0,717 ⁽¹⁾
Idade (anos), média ± DP	66,5 ± 11,2	68,4 ± 9,2	64,8 ± 12,8	0,179 ⁽²⁾
Raça branca, n (%)	49 (69,0)	24 (68,6)	25 (69,4)	0,936 ⁽¹⁾
Classe Funcional (NYHA), n (%)				
I	22 (31,0)	12 (34,3)	10 (27,8)	0,544 ⁽¹⁾
II	33 (46,5)	15 (42,9)	18 (50,0)	
III	14 (19,7)	8 (22,9)	6 (16,7)	
IV	2 (2,8)	-	2 (5,6)	
Doença cardíaca estrutural, n (%)				
Nenhuma	52 (73,2)	25 (71,4)	27 (75,0)	0,063 ⁽³⁾
Doença de Chagásica	12 (16,9)	9 (25,7)	3 (8,3)	
Cardiopatía isquêmica	6 (8,5)	1 (2,9)	5 (13,9)	
Cardiopatía hipertrófica	1 (1,4)	-	1 (2,8)	
Comorbidades associadas				
Nenhuma	2 (2,8)	1 (2,9)	1 (2,8)	1,000 ⁽³⁾
Hipertensão arterial sistêmica	59 (83,1)	28 (80,0)	31 (86,2)	0,492 ⁽¹⁾
Doença de Chagas	8 (11,3)	5 (14,3)	3 (8,3)	0,710 ⁽³⁾
Diabetes	19 (26,8)	10 (28,6)	9 (25,0)	0,734 ⁽¹⁾
Dislipidemia	23 (32,4)	10 (28,6)	13 (36,1)	0,497 ⁽¹⁾
Medicamentos de ação cardiovascular, n (%)				
Não utilizados	4 (5,6)	2 (5,7)	2 (5,6)	1,000 ⁽³⁾
IECA/BRA	52 (73,2)	28 (80,0)	24 (66,7)	0,204 ⁽¹⁾
Diuréticos	29 (40,8)	12 (34,3)	17 (47,2)	0,267 ⁽¹⁾
Betabloqueador	8 (11,3)	6 (17,1)	2 (8,3)	0,151 ⁽³⁾
Duração do QRS antes do implante > 120 ms, n (%)	53 (74,6)	26 (74,3)	27 (75,0)	0,944 ⁽¹⁾
Fração de ejeção do VE, média ± DP	59,9 ± 6,8	61,1 ± 4,4	58,1 ± 8,4	0,069 ⁽²⁾
Volume sistólico final VE, média ± DP	42,1 ± 16,1	39,5 ± 15,4	44,8 ± 16,5	0,168 ⁽²⁾
Volume diastólico final VE, média ± DP	100,7 ± 24,7	97,1 ± 27,2	104,3 ± 21,7	0,223 ⁽²⁾
BNP, média ± DP	83,2 ± 111,8	72,3 ± 77,6	93,8 ± 137,6	0,482 ⁽²⁾
TNF alfa, média ± DP	50,7 ± 186,6	74,9 ± 265,1	27,2 ± 13,5	0,388 ⁽²⁾
IL6, média ± DP	11,3 ± 16,0	9,1 ± 12,4	13,4 ± 18,8	0,092 ⁽²⁾

BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; DP: desvio padrão; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; NYHA: New York Heart Association; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito. (1) Teste qui-quadrado. (2) Teste t de Student não pareado. (3) Teste exato de Fisher

da Tabela 2 mostra que duas punções da veia subclávia foi a técnica preferida para os pacientes do Grupo VD (p = 0,002).

Desfechos primários do estudo

Sucesso do procedimento cirúrgico proposto

O implante de MP foi realizado com sucesso e sem nenhuma intercorrência em todos os pacientes do Grupo VD. No Grupo VE, entretanto, dos 55 pacientes inicialmente alocados, o implante do cabo-eletrodo em veias coronárias não foi possível em 20 (36,4%) pacientes.

A causa mais frequente de insucesso do implante do cabo-eletrodo ventricular esquerdo foi a estimulação

indesejada do nervo frênico, nas regiões passíveis à estimulação da parede livre do VE. Este problema ocorreu em 12 pacientes, o que representou 60% das causas de insucesso para o implante em VE. Dificuldade para a canulação do seio coronário (n = 3), impossibilidade de acessar as veias coronárias (n = 5), e posicionamento considerado instável (n = 2) impediram o uso da estimulação ventricular esquerda nos demais casos de falha do uso do seio coronário.

Segurança do procedimento cirúrgico

Complicações pós-operatórias foram detectadas apenas no Grupo VE. A complicação mais frequente foi a estimulação frênica, observada em 9 (25,7%) pacientes.

Tabela 2 – Dados operatórios dos participantes da pesquisa

Características	Todos (n = 71)	Grupo VE (n = 35)	Grupo VD (n = 36)	p
Tipo de marca-passo, n (%)				
Unicameral	3 (4,2)	2 (5,7)	1 (2,8)	0,614 ⁽³⁾
Dupla câmara	68 (95,8)	33 (94,3)	35 (97,2)	
Via de acesso para implante dos eletrodos				
Punção de veia subclávia	44 (62,0)	16 (45,7)	28 (77,8)	0,002 ⁽³⁾
Dissecção de veia cefálica	6 (8,5)	2 (5,7)	4 (11,1)	
Ambas	21 (29,6)	17 (48,6)	4 (11,1)	
Tempo de posicionamento do eletrodo ventricular				
Média ± DP (minutos)	22,2 ± 21,4	38,5 ± 19,8	6,4 ± 3,6	< 0,001 ⁽²⁾
Variação (minutos)	2 - 119	8 - 119	2 - 15	
Duração total do procedimento				
Média ± DP (minutos)	84,8 ± 29,9	103,3 ± 27,9	66,9 ± 19,0	< 0,001 ⁽²⁾
Variação (minutos)	34 - 167	45 - 167	34 - 113	
Sítio de estimulação no VD, n (%)				
Ponta	-	-	4 (11,1)	NA
Septo	-	-	32 (88,9)	
Sítio de estimulação no VE, n (%)				
Anterolateral	-	6 (17,1)	-	NA
Lateral	-	26 (74,3)	-	
Pósterolateral	-	3 (8,6)	-	

DP: desvio-padrão; NA: não aplicável; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo. (2) Teste t de Student não pareado. (3) Teste exato de Fisher.

Durante o período de seguimento clínico, 4 (11,4%) pacientes do grupo VE foram reoperados, sendo: um caso de fratura do cabo-eletrodo ventricular esquerdo (358 dias após o implante inicial) e 3 (8,6%) casos por estimulação frênica não passível de correção por reprogramação (42, 55 e 70 dias do procedimento inicial). Em todos os quatro casos o procedimento cirúrgico foi realizado com sucesso e sem complicações. Houve, entretanto, a decisão da equipe cirúrgica de realizar o implante dos novos cabos-eletrodos no VD, motivando o cruzamento (*crossover*) dos pacientes do grupo VE para o grupo VD.

Eficácia do procedimento cirúrgico proposto

Uma vez corrigidas as complicações já relatadas, as condições de estimulação e de sensibilidade foram consideradas adequadas em todas as fases do estudo para 100% dos pacientes do Grupo VD e para 31 (88,6%), do Grupo VE (Tabela 3). Dentre os quatro pacientes que apresentaram limiares de estimulação ventricular acima dos valores considerados adequados no estudo, dois casos ocorreram no momento intraoperatório (fase aguda); um paciente apresentou alteração do limiar de estimulação no 6º, 12º, 18º e 24º meses de seguimento clínico e o último, apresentou alteração no 18º e no 24º mês de seguimento clínico.

Desfechos secundários do estudo

Desfechos clínicos

Houve dois óbitos no estudo, ambos de pacientes do grupo VD. As causas declaradas foram infarto agudo do miocárdio, 13,2 meses após o implante e choque séptico por pneumonia, 20,9 meses após o implante.

Durante o período de seguimento do estudo, não houve hospitalizações por insuficiência cardíaca. Ao final do primeiro mês de observação, 100% dos pacientes do Grupo VD e 97,1% dos do Grupo VE estavam oligossintomáticos, em classe funcional (CF) I ou II. A análise da Figura 4 mostra que não houve diferença de comportamento entre os grupos em todo o período de seguimento. Poucos pacientes apresentaram sintomas aos pequenos esforços e foram classificados em CF III. Não houve casos classificados como CF IV.

Desfechos ecocardiográficos

O estudo ecocardiográfico realizado nos momentos basal e aos 24 meses de seguimento, mostrou que houve remodelamento ventricular esquerdo e modificações da fração de ejeção ao longo do tempo em ambos os grupos. Mostrou ainda, a presença de diferenças da mecânica dos dois ventrículos decorrentes da estimulação ventricular direita ou esquerda.

Tabela 3 – Desfechos ecocardiográficos, derivado da comparação entre o ecocardiograma basal e o exame realizado aos 24 meses de seguimento clínico

Desfechos ecocardiográficos	Grupo VE (n=34)	Grupo VD (n=34)	p
FEVE			
Redução de 10%	7 (20,6%)	8 (23,5%)	0,767 ⁽¹⁾
Sem redução de 10%	27 (79,4%)	26 (76,5%)	
VSFVE			
Aumento de 15%	10 (29,4%)	9 (27,3%)	0,846 ⁽¹⁾
Sem aumento de 15%	24 (70,6%)	24 (72,7%)	
Alteração na FEVE e/ou VSFVE			
Presente	12 (35,3%)	11 (32,3%)	0,798 ⁽¹⁾
Ausente	22 (64,7%)	23 (67,7%)	
Dissincronia intraventricular			
Atraso ≥ 65 ms	14 (43,7%)	19 (55,9%)	0,324 ⁽¹⁾
Atraso < 65 ms	18 (56,3%)	15 (44,1%)	
Dissincronia interventricular			
Atraso ≥ 100 ms	22 (68,7%)	31 (91,2%)	0,022 ⁽¹⁾
Atraso < 100 ms	10 (31,3%)	3 (8,8%)	

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito. (1) Teste qui-quadrado.

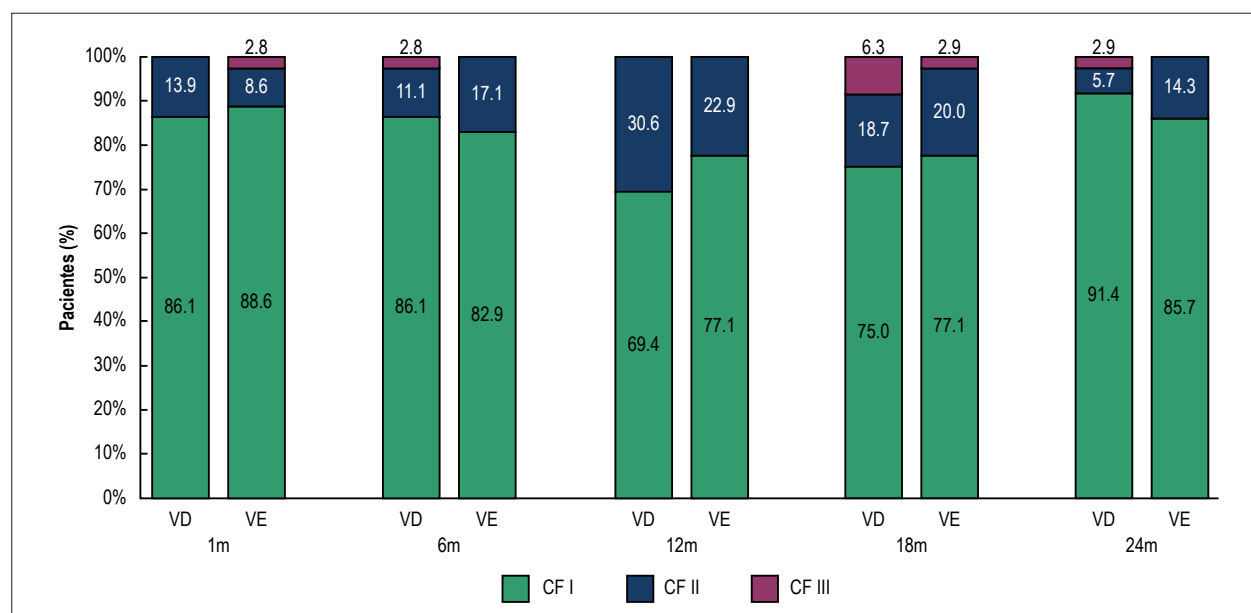


Figura 4 – Comportamento da classe funcional de insuficiência cardíaca (NYHA) durante as avaliações da fase de seguimento clínico. CF: classe funcional; VD: ventrículo direito, VE: ventrículo esquerdo.

A análise da tabela 3, permite observar-se que: (1) o desfecho redução maior do que 10% na fração de ejeção do VE foi observado em 23,5% dos pacientes do grupo VD e em 20,6% dos do grupo VE ($p = 0,767$); (2) o desfecho aumento do volume sistólico final maior do que 15% foi observado em 27,3% dos indivíduos do Grupo VD e em 29,4% dos do

Grupo VE ($p = 0,846$) e que ambos os desfechos ocorreram ao mesmo tempo em 32,3% e em 35,3%, respectivamente para os Grupos VD e VE ($p = 0,798$).

De acordo com os critérios definidos para o presente estudo, a análise feita pelo Doppler tecidual mostrou que 55,9% dos indivíduos do Grupo VD e 43,7% dos

do Grupo VE apresentaram dissincronia intraventricular ventricular esquerda ($p = 0,324$). Pelo mesmo método, foi detectado que 91,2% e 68,7% dos pacientes dos Grupos VD e VE, respectivamente, apresentavam dissincronia interventricular ($p = 0,022$).

Discussão

O presente estudo foi o primeiro projetado com a finalidade específica de comparar os efeitos clínicos e funcionais da estimulação ventricular esquerda aos da estimulação ventricular direita, em pacientes com bloqueios avançados da condução atrioventricular, assim como, de avaliar a viabilidade de se usar o acesso pelo seio coronário como alternativa segura para a estimulação artificial de pacientes dependentes desse tipo de terapia.

Considerando-se as evidências de que existem efeitos deletérios relacionados à estimulação ventricular direita de pacientes com bloqueios atrioventriculares avançados com função ventricular preservada no momento do implante do primeiro MP⁷⁻¹⁴ e que novas técnicas transvenosas para implante de cabos-eletrodos no VE estão sendo desenvolvidas, julgamos importante avaliar se existiriam diferenças clínicas e funcionais para justificar a mudança da forma clássica de estimulação ventricular pelo endocárdio do VD para o VE, assim como, se existe viabilidade técnica para o uso rotineiro da estimulação ventricular esquerda pelo seio coronário em pacientes com bloqueios atrioventriculares.

Houve dificuldades para a inclusão de pacientes no estudo principalmente pela alta taxa de disfunção renal crônica na população de indivíduos com bloqueio atrioventricular adquirido e pela urgência em se tratar a bradicardia, o que dificultou a realização de exames fundamentais para a seleção e inclusão dos pacientes no estudo. A principal razão para que apenas 91 pacientes fossem incluídos, foi a determinação de interrupção do estudo pelo comitê de monitoramento, pelos problemas relacionados à segurança do cabo-eletrodo *Medtronic Attain StarFix® Modelo 4195 OTW* no presente projeto de pesquisa. Em mais de um terço dos indivíduos alocados para implante no VE, não foram obtidas condições consideradas seguras para a estimulação artificial de pacientes dependentes desse tipo de terapia. Dessa forma, após terem sido esgotadas as tentativas para o implante ventricular esquerdo pelo seio coronário, em 20 dos 55 pacientes inicialmente alocados para o Grupo VE, a equipe cirúrgica optou por realizar o implante no VD. A despeito de, ao final da operação, esses 20 pacientes terem ficado com o cabo-eletrodo no VD, esses indivíduos foram excluídos da fase de comparação dos resultados da efetividade da estimulação e dos efeitos clínicos e funcionais. Entretanto, quanto à análise da segurança, os 36,4% de falha para se obter condições seguras para estimulação ventricular esquerda foram decisivos para se concluir que o cabo-eletrodo *Medtronic Attain StarFix® Modelo 4195 OTW*, a despeito de sua utilidade para pacientes submetidos a implante biventricular para resincronização cardíaca, não é uma opção adequada para a estimulação ventricular unifocal em pacientes dependentes de MP.

O motivo mais frequente para a falha da estimulação ventricular esquerda nos pacientes do presente estudo foi a estimulação do nervo frênico. Embora essa complicação seja relatada em 2 a 37% em pacientes com disfunção ventricular esquerda grave,^{31-33,36} no presente estudo este problema ocorreu em 12 pacientes, o que representou a principal causa de insucesso para o implante em VE. Não obstante, 25,7% dos pacientes apresentaram estimulação frênica no pós-operatório. Acreditamos que a pequena superfície epicárdica da parede lateral do VE dos pacientes com função ventricular preservada, quando comparada à área epicárdica de pacientes com disfunção grave, fez com que as regiões onde o eletrodo ventricular esquerdo foi implantado estivessem muito próximas do nervo frênico. A associação dessa condição à configuração unipolar do cabo-eletrodo *Starfix*, implicou na falta de alternativa para a correção da estimulação frênica que não fosse a redução da energia de estimulação. A redução da energia de estimulação, por sua vez, impediu que margem de segurança adequada para pacientes dependentes de estimulação cardíaca artificial fosse mantida.

A despeito da interrupção precoce do estudo, os desfechos observados para a avaliação da segurança e da efetividade da estimulação ventricular foram suficientes para que conclusões robustas fossem obtidas.

A análise dos parâmetros intraoperatórios dos cabos-eletrodos ventriculares demonstrou que o limiar de estimulação, a impedância de estimulação e a sensibilidade para os complexos QRS apresentaram diferenças significativas entre os grupos. À exceção de dois casos do Grupo VE, os valores obtidos, tanto para estimulação do VD quanto do VE, estavam dentro da faixa que se considera ideal para a estimulação ventricular segura.

Embora a taxa de complicações pós-operatórias tenha sido expressivamente maior no Grupo VE, a estimulação indesejada do nervo frênico foi a mais frequente delas, tendo ocorrido em 9 dos 35 pacientes desse grupo. Destes, 3 casos necessitaram de correção cirúrgica, pela impossibilidade de resolução do problema por reprogramação da energia. Um quarto paciente precisou ser reoperado por fratura do condutor do cabo-eletrodo *Starfix*. Nestes quatro casos a equipe médica optou por realizar implante de novo cabo-eletrodo no VD, o que resultou nos quatro casos de *crossover* no estudo.

Pelos critérios estabelecidos para análise do desfecho, a eficácia, as condições de estimulação e de sensibilidade foram consideradas adequadas em todas as avaliações realizadas para todos os pacientes do Grupo VD. No Grupo VE, entretanto, apenas 31 dos 35 pacientes estudados apresentaram condições adequadas de estimulação ventricular em todas as fases do estudo. Em dois, os parâmetros não atenderam às condições estabelecidas como adequadas no estudo no momento intraoperatório, mas houve melhora nas condições de estimulação no pós-operatório. Em outros dois casos, a falha ocorreu a partir do 6º e do 18º meses de seguimento.

A interrupção precoce do estudo prejudicou a análise dos desfechos secundários, uma vez que o cálculo amostral havia definido que deveriam ser incluídos 282 sujeitos de pesquisa no estudo, 188 pacientes no Grupo VE e 94 no Grupo VD.

Durante o período de seguimento do estudo, não houve hospitalizações por insuficiência cardíaca. Por outro lado, foi observada a ocorrência de remodelamento ventricular esquerdo e redução da fração de ejeção quando se comparou o ecocardiograma realizado no momento basal com o obtido aos 24 meses de seguimento. Embora a taxa de pacientes com piora da fração de ejeção do VE tenha sido maior dentre os pacientes do Grupo VD (23,5% vs 20,6%), o número de indivíduos incluídos no estudo não permitiu que a amostra tivesse poder para analisar esse desfecho. A taxa de remodelamento ventricular foi discretamente maior entre pacientes do Grupo VE (29,4% vs 27,3%).

A análise da sincronia cardíaca mostrou que havia diferença importante entre o tempo de ativação das paredes do VE mais frequentemente em pacientes do Grupo VD (55,9% vs 43,8%). No mesmo sentido, pacientes do Grupo VD apresentaram, mais frequentemente, retardo da ativação entre os VD e VE (91,2% vs 68,8%). A despeito do pequeno número de pacientes avaliados, a diferença na taxa de ocorrência de dissincronia interventricular entre os grupos apresentou significância estatística ($p = 0,022$).

Limitações do estudo

Embora o estudo tenha atingido seus objetivos primários, existem algumas limitações inevitáveis. A principal limitação se refere à interrupção precoce do estudo que não permitiu que o número amostral necessário para os desfechos clínicos e ecocardiográficos fosse alcançado. Além disso, foi incluído um número pequeno de indivíduos com fração de ejeção do VE entre 0,40 e 0,50 que, possivelmente, teriam maiores chances de sofrer os efeitos deletérios da estimulação do VD. Não obstante, os resultados de segurança e eficácia referem-se exclusivamente ao uso de cabos-eletrodos unipolares, os quais não representam mais o estado da arte da estimulação do VE pelo seio coronário, visto que, nos últimos três anos, foram desenvolvidos cabos-eletrodos quadripolares que facilitam o posicionamento em um local de estimulação ideal, distante do nervo frênico.^{36,37}

Independentemente dos problemas metodológicos que ocorreram, foi possível observar que a sincronia interventricular se mostrou significativamente melhor nos pacientes estimulados pelo VE, abrindo perspectivas para que novos estudos, com cabos-eletrodos quadripolares, sejam conduzidos com vistas a prevenir os efeitos deletérios da estimulação ventricular convencional.

Conclusões

A utilização rotineira da estimulação ventricular esquerda exclusiva, em indivíduos dependentes de MP com o uso do cabo-eletrodo *Medtronic Attain StarFix® Modelo 4195 OTW* pelo seio coronário, mostrou-se impraticável pelas baixas taxas de sucesso, segurança e eficácia do procedimento.

A comparação dos efeitos clínicos e ecocardiográficos da estimulação ventricular esquerda, aos da ventricular direita, não foi possível pelo pequeno número de casos estudados, embora a sincronia interventricular tenha se mostrado significativamente melhor nos pacientes estimulados pelo VE.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito: Crevelari ES, da Silva KR, Costa R; obtenção de dados: Crevelari ES, Albertini CMM, Vieira MLC; obtenção de financiamento: Costa R; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Crevelari ES, da Silva KR, Albertini CMM, Vieira MLC, Martinelli Filho M, Costa R.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Empresa Medtronic.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Elizabeth Sartori Crevelari pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Comissão para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob protocolo 00610412.2.0000.0068 (Plataforma Brasil CAAE). 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. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Heart Rhythm Society. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2013;127(3):e283-352.
2. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA). 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2013;15(8):1070-118.
3. Martinelli Filho M, Zimmerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JT, Rassi A Jr. Guidelines for implantable electronic cardiac devices of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(6):e210-38.
4. Lamas GA, Lee KL, Sweney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, et al; Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1854-62.
5. Mond H, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009 - A World Society of Arrhythmia's project. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(8):1013-27.
6. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Secretaria Executiva. [Citado em 2018 mar 25]. Disponível em: <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php>.
7. Khurshid S, Epstein AE, Verdino RJ, Lin D, Goldberg LR, Marchlinski FE, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014;11(9):1619-25.
8. Zhang XH, Chen H, Siu CW, Yiu KH, Chan WS, Lee KL, et al. New-onset heart failure after permanent right ventricular apical pacing in patients with acquired high-grade atrioventricular block and normal left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(2):136-41.
9. Fang F, Chan Jy, Yip GW, Xie JM, Zhang Q, Fung JW, et al. Prevalence and determinants of left ventricular systolic dyssynchrony in patients with normal ejection fraction received right ventricular apical pacing: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(2):109-18.
10. Fang F, Zhang Q, Chan Jy, Razali O, Azlan H, Chan HC, et al. Early pacing-induced systolic dyssynchrony is a strong predictor of left ventricular adverse remodeling: analysis from the pacing to Avoid Cardiac Enlargement (PACE) trial. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):723-8.
11. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al; Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1585-93.
12. Curtis AB, Worley SJ, Chung ES, Li P, Christman SA, St John Sutton M. Improvement in clinical outcomes with biventricular versus right ventricular pacing: the BLOCK HF study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(18):2148-57.
13. Pastore G, Noventa F, Piovesana P, Cazzin R, Aggio S, Verlato R, et al. Left ventricular dyssynchrony resulting from right ventricular apical pacing: relevance of baseline assessment. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31(11):1456-62.
14. Silva RT, Martinelli Filho M, de Oliveira JC, de Lima CE, Martins DG, Guirao CI, et al. Ventricular remodeling in right ventricular apical pacing. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(2):152-8.
15. Horwich T, Foster E, De Marco T, Tseng Z, Saxon L. Effects of resynchronization therapy on cardiac function in pacemaker patients "upgraded" to biventricular devices. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(11):1284-9.
16. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, Baker CM, Mera FV, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(8):1258-63.
17. Hoijer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *Europace*. 2006;8(1):51-5.
18. Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jais P, Haissaguerre M, et al. Interventricular and intra-left ventricular electromechanical delays in right ventricular paced patients with heart failure: implications for upgrading to biventricular stimulation. *Heart*. 2003;89(12):1401-5.
19. Vatankulu MA, Goktekin O, Kaya MG, Ayhan S, Kucukdurmaz Z, Sutton R, et al. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodeling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. *Am J Cardiol*. 2009;103(9):1280-4.
20. Silva RT, Martinelli Filho M, Lima CE, Martins DG, Nishioka SA, Pedrosa AA, et al. Functional behavior of patients with conventional pacemakers undergoing cardiac resynchronization. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(2):138-43.
21. Martinelli Filho M, de Siqueira SF, Costa R, Greco OT, Moreira LF, D'Ávila A, et al. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT Study. *J Card Fail*. 2010;16(4):293-300.
22. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Böhm M, Fröhlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol*. 2006;16:47(10):1927-37.
23. Saito M, Iannaccone A, Kaye G, Negishi K, Kosmala W, Marwick TH; PROTECT-PACE investigators. Effect of Right Ventricular Pacing on Right Ventricular Mechanics and Tricuspid Regurgitation in Patients With High-Grade Atrioventricular Block and Sinus Rhythm (from the Protection of Left Ventricular Function During Right Ventricular Pacing Study). *Am J Cardiol*. 2015;116(12):1875-82.
24. Funck RC, Mueller HH, Lunati M, Piorkowski C, De Roy L, Paul V, et al. BioPace study group. Characteristics of a large sample of candidates for permanent ventricular pacing included in the Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study (BioPace). *Europace*. 2014;16(3):354-62.
25. Liang Y, Pan W, Su Y, Ge J. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing isolated left ventricular and biventricular pacing in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;108(8):1160-5.
26. Mair H, Sachweh J, Meuris B, Nollert G, Schmoekel M, Schuetz A, et al. Surgical epicardial left ventricular lead versus coronary sinus lead placement in biventricular pacing. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 27(2):235-42.
27. Rossillo A, Verma A, Saad EB, Corrado A, Gasparini G, Marrouche NF, et al. Impact of coronary sinus lead position on biventricular pacing: mortality and echocardiographic evaluation during long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(10):1120-5.
28. Tamaki WT, Costa R, Martinelli Filho M, Crevelari ES, Pedrosa AA, Nishioka SA, Stolf NA. Ressincronização ventricular no tratamento da insuficiência cardíaca dilatada: prevalência de toracotomias - InCor-HCFMUSP (1997-2005). *Reblampa*. 2007;20(1):7-12.
29. Johnson WB, Abraham WT, Young JB, Wheelan K, Smith AL, Chang Y, et al; InSync Registry Investigators. Long-term performance of the attain model 4193 left ventricular lead. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(9):1111-6.
30. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation*. 2011;123(11):1159-66.
31. Moubarak G, Bouzeman A, Ollitrault J, Anselme F, Cazeau S. Phrenic nerve stimulation in cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;41(1):15-21.

32. Biffi M, Boriani G. Phrenic stimulation management in CRT patients: are we there yet? *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(1):12-6.
33. Crossley GH, Exner D, Mead RH, Sorrentino RA, Hokanson R, Li S, et al; Medtronic 4195 Study Investigators. Chronic performance of an active fixation coronary sinus lead. *Heart Rhythm*. 2010;7(4):472-8.
34. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research Electronic Data Capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-81.
35. da Silva KR, Costa R, Crevelari ES, Lacerda MS, de Moraes Albertini CM, Filho MM, et al. Glocal Clinical Registries: pacemaker registry design and implementation for global and local integration - methodology and case study. *PLoS One*. 2013;8(7):e71090.
36. van Everdingen WM, Cramer MJ, Doevendans PA, Meine M. Quadripolar leads in cardiac resynchronization therapy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(4):225-37.
37. Lin AC, Biffi M, Exner DV, Johnson WB, Gras D, Hussin A, et al. Long-term electrical performance of Attain Performa quadripolar left ventricular leads with all steroid-eluting electrodes: results from a large worldwide clinical trial. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018 May 29. [Epub ahead of print].



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

Estimulação Ventricular dos Marca-passos Convencionais em Tempos de TRC

Ventricular Pacing of Conventional Pacemakers in the Era of CRT

Silas dos Santos Galvão Filho^{ID}

Centro Avançado de Ritmologia e Eletrofisiologia (CARE), São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Eficácia, Segurança e Desempenho da Estimulação Ventricular Esquerda versus Direita em Pacientes com Bradiarritmias: Ensaio Clínico Randomizado

Com o advento da terapia de ressincronização cardíaca (TRC), e a conscientização do prejuízo na função sistólica ventricular causado pelos distúrbios de condução intraventricular, principalmente o bloqueio de ramo esquerdo, após mais de 50 anos de utilização rotineira, passou-se a questionar a estimulação cardíaca artificial univentricular direita convencional principalmente em seu sítio clássico, a região apical. Na realidade, a estimulação univentricular direita convencional gera na maioria das vezes um QRS largo (frequentemente superior a 150 ms), com padrão eletrocardiográfico de bloqueio do ramo esquerdo, sinais maiores para o diagnóstico de dissincronia ventricular passível de indicação de TRC.¹

Alguns estudos mostraram o prejuízo da estimulação univentricular direita nos portadores de marca-passos, quando comparados a ativação ventricular normal,²⁻⁴ o que motivou o desenvolvimento de algoritmos de mínima estimulação ventricular, privilegiando a estimulação atrial exclusiva nos marca-passos de dupla câmara atuais, tendo mostrado alguns benefícios. Entretanto quando o restabelecimento da frequência cardíaca pressupõe a estimulação ventricular (nos casos de bloqueios atriais ventriculares) esses algoritmos não podem ser utilizados. Outros estudos mostraram a deterioração da função sistólica ventricular após o início da estimulação univentricular direita.^{5,6} Objetivando minimizar o eventual prejuízo da estimulação univentricular direita nos casos em que esta é necessária, vários sítios de estimulação foram tentados:⁷ (via de saída, médio-septal, septal-inferior etc.) e, apesar de não se ter conseguido maiores evidências, hoje a estimulação médio-septal é a mais utilizada nos

implantes de marca-passo convencional, em detrimento da estimulação apical.

A estimulação especial Hissiana apresenta bons resultados⁸ e vem se mostrando como o melhor sítio de estimulação univentricular em termos de sincronia da ativação. Entretanto, alguns problemas como: limiares altos de estimulação, baixos potenciais endocavitários, oversensing de potencial atrial e dificuldades de implante nessa região, ainda precisam ser equacionados para essa modalidade de estimulação ventricular ser utilizada rotineiramente nos pacientes com indicação de marca-passo.

A estimulação ventricular esquerda exclusiva foi proposta como alternativa à TRC em pacientes com ICC e necessidade de estimulação ventricular,⁹ não tendo mostrado grandes benefícios nesses pacientes. O trabalho “Eficácia, Segurança e Desempenho da Estimulação Ventricular Esquerda versus Direita em Pacientes com Bradiarritmias: Ensaio Clínico Randomizado”¹⁰ é um estudo original bem desenhado para fazer a comparação entre esses dois tipos de estimulação em pacientes com função cardíaca preservada e indicação convencional de marca-passo. Os resultados desse estudo mostraram baixa taxa de sucesso e segurança no implante do eletrodo de VE via seio coronariano, contrariando a hipótese inicial e questionando a correção de se propor a estimulação ventricular esquerda via seio coronariano como opção da estimulação ventricular direita endocárdica convencional em pacientes com indicação de marca-passo. Esses resultados, entretanto, foram prejudicados pelo pequeno número de pacientes incluídos e pelo uso de um único eletrodo para estimulação de VE de baixa performance e muito relacionado a complicações, não reproduzindo resultados bem melhores apresentados na literatura para esse tipo de procedimento.^{11,12}

Apesar de ser contestada, principalmente em pacientes portadores de disfunção sistólica cardíaca, onde algumas diretrizes já orientam a preferência pela estimulação biventricular,¹ a estimulação univentricular direita persiste, sendo utilizada rotineiramente nos pacientes com indicação de marca-passos convencionais que apresentem função ventricular preservada, não existindo ainda consenso de qual o melhor sítio de estimulação, dando-se, entretanto, preferência à região septal.

Palavras-chave

Estimulação Cardíaca Artificial/métodos; Bradicardia; Arritmias Cardíacas; Marca-passo Artificial/utilização; Remodelamento Atrial.

Correspondência: Silas dos Santos Galvão Filho •
Rua Martiniano de Carvalho, 864/702. CEP 01321-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: sdsantos@uol.com.br

DOI: 10.5935/abc.20190074

Referências

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.
2. Wilkoff BL, Cook JR, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: The Dual-chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) trial. *JAMA*. 2002;288(24):3115-23.
3. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, et al. MODe Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*. 2003;107(23):2932-7.
4. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(4):614-23.
5. Pastore G, Noventa F, Piovesana P, Cazzin R, Aggio S, Verlato R, et al. Left ventricular dyssynchrony resulting from right ventricular apical pacing: relevance of baseline assessment. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31(11):1456-62.
6. Khurshid S, Epstein AE, Verdino RJ, Lin D, Goldberg LR, Marchlinski FE, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014;11(9):1619-25.
7. Kaye GC, Linker NJ, Marwick TH, Pollock L, Graham L, Pouliot E, et al. Effect of right ventricular pacing lead site on left ventricular function in patients with high-grade atrioventricular block: results of the Protect-Pace study. *Eur Heart J*. 2015;36(14):856-62.
8. Vijayaraman P, Chung MK, Dandamudi G, Upadhyay GA, Krishnan K, Crossley G, et al. ACC's Electrophysiology Council. His Bundle Pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(8):927-47.
9. Liang Y, Pan W, Su Y, Ge J. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing isolated left ventricular and biventricular pacing in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;108(8):1160-5.
10. Crevelari ES, da Silva KR, Albertini CMM, Vieira MLC, Martinelli Filho M, Costa R. Eficácia, Segurança e Desempenho da Estimulação Ventricular Esquerda versus Direita em Pacientes com Bradiarritmias: Ensaio Clínico Randomizado. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(4):410-421.
11. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 352(15):1539-49.
12. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C; REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(23):1834-43.



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

Mulheres com Síndrome do Ovário Policístico Apresentam menor Sensibilidade Barorreflexa, a Qual Pode Estar Associada ao Aumento da Gordura Corporal

Women with Polycystic Ovarian Syndrome Exhibit Reduced Baroreflex Sensitivity That May Be Associated with Increased Body Fat

Stella Vieira Philbois,^{1b} Ada Clarice Gastaldi,^{1b} Tábata de Paula Facioli,^{1b} Ana Carolina Sanches Felix,^{1b} Rosana Maria dos Reis,^{1b} Thauane Hanna Fares, Hugo Celso Dutra de Souza^{1b}

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: As mulheres com síndrome do ovário policístico (SOP) apresentam alta prevalência de obesidade e alterações no controle autonômico cardiovascular, principalmente modificações na modulação autonômica da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). No entanto, existem poucos estudos sobre outros parâmetros de controle autonômico, como a variabilidade da pressão arterial (VPA) e a sensibilidade barorreflexa (SBR). Além disso, ainda há dúvidas sobre a real contribuição da obesidade na alteração do controle autonômico dessas mulheres.

Objetivo: Investigar as alterações da modulação autonômica da VPA e SBR em mulheres com SOP, bem como avaliar se essas alterações se devem à SOP ou ao aumento da gordura corporal.

Métodos: Foram estudadas 30 voluntárias com peso normal [índice de massa corporal (IMC) < 25 kg/m²] sem SOP (grupo controle) e 60 voluntárias com SOP, divididas em: mulheres com peso normal (IMC < 25 kg/m², N = 30) e mulheres obesas (IMC > 30 kg/m², N = 30). Todas as voluntárias foram submetidas à avaliação antropométrica, com registro de parâmetros hemodinâmicos e cardiorrespiratórios em repouso e durante exercício físico, e análise da VFC, VPA e SBR espontânea. As diferenças de p < 5% (p < 0,05) foram consideradas estatisticamente significantes.

Resultados: Em relação aos grupos com peso normal, não houve diferenças nos parâmetros autonômicos avaliados. A comparação entre os grupos SOP mostrou que ambos os grupos não diferiram na análise da VPA. No entanto, o grupo SOP obeso apresentou menores valores de SBR espontânea e VFC nas oscilações de baixa e alta frequências, em unidades absolutas.

Conclusão: Nossos resultados sugerem que a obesidade pouco influenciou a VFC em mulheres com SOP, mas pode afetar a SBR espontânea. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(4):424-429)

Palavras-chave: Obesidade; Hipertensão; Síndrome de Ovário Policístico/fisiopatologia; Adiposidade; Distribuição da Gordura Corporal; Sistema Nervoso Autônomo; Frequência Cardíaca.

Abstract

Background: Polycystic ovarian syndrome (PCOS) women have a high prevalence of obesity and alterations in cardiovascular autonomic control, mainly modifications in heart rate variability (HRV) autonomic modulation. However, there are few studies about other autonomic control parameters, such as blood pressure variability (BPV) and baroreflex sensitivity (BRS). In addition, there are still doubts about the obesity real contribution in altering autonomic control in these women.

Objective: To investigate BPV and BRS autonomic modulation alterations in PCOS women, as well as, to evaluate whether these alterations are due PCOS or increased body fat.

Methods: We studied 30 eutrophic volunteers [body mass index (BMI) < 25 kg/m²] without PCOS (control group) and 60 volunteers with PCOS divided into: eutrophic (BMI < 25 kg/m², N = 30) and obese women (BMI > 30 kg/m², N = 30). All volunteers were submitted to anthropometric evaluation, hemodynamic and cardiorespiratory parameters record at rest and during physical exercise, analysis of HRV, BPV and spontaneous BRS. The differences in p less than 5% (p < 0.05) were considered statistically significant.

Results: Related to eutrophics groups, there were no differences in autonomic parameters evaluated. The comparison between the PCOS groups showed that both PCOS groups did not differ in the BPV analysis. Although, the obese PCOS group presented lower values of spontaneous BRS and HRV, in low frequency and high frequency oscillations in absolute units.

Conclusion: Our results suggest that obesity did little to alter HRV in women with PCOS, but it may influence the spontaneous BRS. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(4):424-429)

Keywords: Obesity; Hypertension; Polycystic Ovary Syndrome/physiopathology; Adiposity; Body Fat Distribution; Autonomic Nervous System; Heart Rate.

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

Correspondência: Hugo Celso Dutra de Souza •

Rua Luís Basso, 130. CEP 14040-150, Jardim Recreio, Ribeirão Preto, SP – Brasil
E-mail: hugocds@fmrp.usp.br, hugousp@gmail.com

Artigo recebido em 08/05/2018, revisado em 25/07/2018, aceito em 15/08/2018

DOI: 10.5935/abc.20190031

Introdução

Mulheres com síndrome do ovário policístico (SOP) frequentemente apresentam comprometimento do controle autonômico cardiovascular, caracterizado principalmente por um desequilíbrio autonômico cardíaco na determinação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).¹⁻⁴ Esse desequilíbrio é um importante preditor de risco para doenças cardiovasculares.⁵⁻⁷ As causas da deficiência autonômica ainda não estão bem estabelecidas. Alguns estudos sugerem que ela é causada por distúrbios hormonais e metabólicos decorrentes da SOP, como a resistência insulínica aumentada.^{2,3,8} Por outro lado, é possível que ocorra simplesmente devido ao aumento percentual de gordura corporal, o que desencadeia uma série de alterações sistêmicas que afetam o controle autonômico cardíaco, incluindo alterações metabólicas e cardiovasculares.^{4,9,10}

Outro aspecto importante é que apenas a VFC é comumente investigada nessas mulheres, e pouco se sabe sobre os efeitos da SOP sobre outros parâmetros autonômicos, como a sensibilidade barorreflexa (SBR) e a variabilidade da pressão arterial (VPA). Mais especificamente, não há estudos associando a SOP à VPA e, no caso da SBR, os estudos são incipientes. Sobre esse assunto, apenas um estudo foi realizado, sem encontrar diferenças.¹¹ Entretanto, esse estudo avaliou apenas as mulheres com e sem SOP, o que limitou achados adicionais.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a SBR espontânea e a VPA em mulheres com SOP e peso normal e investigar a contribuição da obesidade para esses parâmetros autonômicos nessas mulheres.

Métodos

Participantes

Com uma amostra de conveniência, foram incluídas 90 voluntárias com idade entre 18 e 39 anos, 30 mulheres sem SOP, como grupo controle, e 60 mulheres com SOP, segundo o consenso de Rotterdam,¹² e subdivididas de acordo com o índice de massa corporal (IMC): grupo com peso normal (30 mulheres) e grupo obeso (30 mulheres). Todas eram sedentárias, não utilizavam qualquer medicação e foram selecionadas no ambulatório da Clínica de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP/USP).

Diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos

A ultrassonografia pélvica transvaginal foi realizada com o equipamento Voluson 730 Expert Machine (GE Medical Systems, ZIEF, Áustria) para analisar a presença ou ausência de cistos. Avaliou-se o volume ovariano e o número/tamanho dos folículos, e para calcular o volume ovariano foi utilizada a fórmula do elipsoide prolato (profundidade x largura x comprimento x 0,5).¹³

Além disso, foram feitos testes laboratoriais para medir a testosterona sérica total, androstenediona, globulina de ligação a hormônios sexuais e andrógenos livres, prolactina, 17-hidroxiprogesterona e tirotropina para diagnosticar as causas de exclusão. Amostras de sangue foram coletadas

durante a fase folicular em mulheres com ciclos ovulatórios regulares e a qualquer momento naquelas com ciclos irregulares. Todos os exames acima foram realizados no Laboratório de Ginecologia do HC-FMRP, entre as 07h00 e as 09h00, após jejum de 12 horas.

Teste ergoespiométrico

O pico de consumo de oxigênio ($\text{VO}_{2\text{pico}}$) foi avaliado por meio de teste de esforço submáximo em esteira rolante (Super ATL Millenium®, Inbramed/Inbrasport, Brasil), utilizando o protocolo de Bruce Modificado. A análise dos gases expirados (VO_2 e VCO_2) foi realizada utilizando-se um analisador metabólico (Ultima™ Cardio2, Medical Graphics Corp., EUA).

Parâmetros antropométricos

O peso corporal e a estatura foram obtidos utilizando-se uma balança analógica com estadiômetro (Welmy), enquanto os valores do IMC foram obtidos pela fórmula P/E^2 , onde 'P' é o peso em quilogramas e 'E' é a estatura do indivíduo em metros. A composição corporal foi avaliada pelo método da impedância bioelétrica (Quantum BIA 101; Q-RJL Systems, Clinton Township, Michigan, EUA). Os grupos foram subdivididos pelo IMC, onde os grupos com peso normal apresentaram $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$ e o grupo obeso apresentou $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$.¹⁴

Análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e da variabilidade da pressão arterial (VPA)

A análise espectral da VFC foi registrada entre as 09h00 e as 10h00 de acordo com o seguinte protocolo: após permanecerem em decúbito dorsal em repouso ortostático por 20 min, as voluntárias foram passivamente posicionadas em posição inclinada (ângulo de 75°) por mais 10 minutos. A VFC para as posições supina e inclinada (isto é, o tilt test) foi registrada utilizando um eletrocardiograma (AD Instruments, Sydney, Austrália), sendo obtida uma série temporal de intervalos RR (RRi, do inglês *RR intervals*).

A VFC foi obtida utilizando os RRi a partir do registro eletrocardiográfico (ECG), através da derivação MC5 modificada em uma frequência de amostragem de 1000Hz. Os valores da VPA foram obtidos da pressão arterial sistólica (PAS), registrada batimento a batimento, em um equipamento para registro de pletismografia digital, FINOMETER (Finometer Pro, Finapres Medical System, Amsterdam, Holanda). A temperatura ambiente foi mantida a 21°C, a luz ambiente e o ruído foram controlados, para evitar qualquer interferência na gravação dos dados.

As análises de VPA e VFC foram realizadas utilizando-se um software customizado (CardioSeries v2.0, <http://sites.google.com/site/cardioseries>). Os valores dos RRi e intervalos PAS foram redesenhados em interpolação com *spline* cúbico de 3 Hz, para normalizar o intervalo de tempo entre os batimentos. As séries de RRi interpolados e PAS seguem o Protocolo de Welch;¹⁵ elas foram divididas em conjuntos de sobreposição de 256 pontos de dados, com sobreposição de 50%. O segmento estacionário foi visualmente inspecionado e aqueles com artefatos ou transientes foram excluídos. Cada segmento estacionário RRi e PAS foi submetido à análise espectral por Transformada Rápida de Fourier (FFT),

após a janelamento de Hanning. Os espectros de RRI foram integrados nas bandas de baixa frequência (LF, do inglês *low frequency*; 0,04 - 0,15 Hz) e alta frequência (HF, do inglês *high frequency*; 0,15 - 0,5 Hz), e os resultados foram expressos em unidades absoluta (ms^2) e normalizadas (un), enquanto os espectros da PAS foram integrados apenas na banda de baixa frequência (LF; 0,04 - 0,15 Hz), sendo os resultados expressos em unidades absolutas (mmHg^2).

Os valores normalizados da VFC foram obtidos calculando-se os percentuais das potências de LF e HF relacionados ao espectro de potência total menos a banda de frequência muito baixa (VLF; $< 0,2$ Hz).^{16,17} Além disso, foi realizado o procedimento de normalização para minimizar as variações da potência total nos valores absolutos de LF e HF.¹⁸ Para avaliar o balanço simpático-vagal, também foi calculada a razão LF/HF da variabilidade dos RRI.¹⁹

Sensibilidade barorreflexa espontânea

A SBR foi avaliada no domínio do tempo utilizando o método da sequência, como descrito por Di Rienzo et al.,²⁰ O software CardioSeries v2.4 analisou as séries temporais batimento a batimento dos valores de RRI e PAS procurando sequências de pelo menos três batimentos consecutivos nas quais aumentos progressivos na PAS foram seguidos por aumentos progressivos nos RRI (respostas bradicárdicas) e decréscimos progressivos na PAS foram seguidos por decréscimos progressivos nos RRI (respostas taquicárdicas), com um coeficiente de correlação (r) entre valores de RRI e PAS superiores a 0,8. A inclinação média da linha da regressão linear entre os valores de PAS e RRI de cada sequência encontrada determinou a SBR espontânea.

Análise estatística

Na comparação entre dois grupos foi utilizado o teste t de Student, na comparação entre três grupos foi realizada a análise de variância *one way* (ONE WAY ANOVA). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade dos dados; quando a distribuição mostrou ser não-normal, foram utilizados testes não paramétricos; o teste de Mann-Whitney foi usado para comparação entre dois grupos e, na comparação de três grupos, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis. Quando as variáveis apresentavam distribuição normal, foram descritas como média ($\pm$ desvio padrão), e aquelas com distribuição não paramétrica foram descritas como mediana ($\pm$ intervalo interquartil). As diferenças de $p < 5\%$ ($p < 0,05$) foram consideradas estatisticamente significativas. Todos os testes estatísticos foram realizados com o software Sigma Stat 3.5 (Systat Software Inc., San Jose, Califórnia, EUA).

Resultados

As características antropométricas e os parâmetros hemodinâmicos das voluntárias são apresentadas na Tabela 1. O grupo SOP obeso apresentou maior IMC, peso e percentual de gordura corporal que os demais grupos. Por outro lado, o $\text{VO}_{2\text{pico}}$ foi menor no grupo SOP obeso. Em relação à pressão arterial, o grupo obeso apresentou maiores valores de pressão arterial diastólica e pressão arterial média em comparação com os grupos controle e SOP com peso normal.

A Tabela 2 apresenta a análise espectral dos resultados da VFC e da VPA durante o repouso em todos os grupos estudados. A análise da VFC em repouso mostra que o grupo SOP obeso apresentou menor variância. Além disso, os grupos Controle e SOP com peso normal apresentaram

Tabela 1 – Características hemodinâmicas e valores em mulheres saudáveis e mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP), subdivididas em grupo SOP com peso normal ($\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$) e grupo SOP obeso ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$)

	Controle	SOP peso normal	SOP obeso	p ⁱ	p ⁱⁱ
Características					
Idade, anos	31,2 $\pm$ 6,6	28,5 $\pm$ 5,2	30,2 $\pm$ 5,3	0,053	0,107
Altura, metros	1,64 $\pm$ 5,0	1,62 $\pm$ 5,8	1,62 $\pm$ 7,9	0,102	0,649
Peso, kg	64 $\pm$ 10	60,6 $\pm$ 5,7	90,3 $\pm$ 10,9 [†]	0,09	< 0,001
IMC, kg/m^2	23,5 $\pm$ 3	22,9 $\pm$ 1,6	33,9 $\pm$ 2,4 [†]	0,494	< 0,001
Percentual de gordura corporal, %	25,6 $\pm$ 3,6	26,4 $\pm$ 3,4	44,3 $\pm$ 3,3 [†]	0,325	< 0,001
$\text{VO}_{2\text{pico}}$, L/min/kg	35,5 $\pm$ 3,3	31,9 $\pm$ 3,9	25,3 $\pm$ 3,3 [†]	0,05	< 0,001
Valores Hemodinâmicos					
FC (bpm)	76 $\pm$ 2,6	74,6 $\pm$ 2	77 $\pm$ 2	0,764	0,416
PAS (mmHg)	105 $\pm$ 8,9	101 $\pm$ 11,8	111 $\pm$ 9,5 [†]	0,057	< 0,001
PAD (mmHg)	70 $\pm$ 10,3	66 $\pm$ 9,6	76 $\pm$ 7,4 [†]	0,05	< 0,001
PAM (mmHg)	84 $\pm$ 9	80 $\pm$ 9,8	90 $\pm$ 7,5 [†]	0,05	< 0,001

Valores expressos em média $\pm$ DP: desvio padrão; m: Metros; Kg: quilograma; IMC: índice de massa corporal; $\text{VO}_{2\text{pico}}$: volume de oxigênio consumido no pico do exercício; L/min/kg: litros por minuto por quilo; FC: frequência cardíaca; bpm: batida por minuto; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; mmHg: milímetros de mercúrio; diferença estatística quando $p < 0,05$; (*) vs. Controle; (†) versus grupo SOP com peso normal; pⁱ: grupo controle com peso normal vs. grupo SOP com peso normal; pⁱⁱ: grupo SOP com peso normal vs. grupo SOP obeso.

Tabela 2 – Parâmetros da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca calculada a partir da série temporal dos intervalos RR e da variabilidade da pressão arterial sistólica calculada pelo intervalo de batimentos cardíacos entre as mulheres sem e com a síndrome dos ovários policísticos (SOP), divididas de acordo com o índice de massa corporal: normal < 25 kg/m² e obeso > 30 kg/m²

	Repouso				
	Controle	SOP peso normal	SOP obeso	p ⁱ	p ⁱⁱ
Variabilidade da FC					
RRi, ms	872 ± 31	879 ± 20,6	812 ± 18,5 [†]	0,961	0,049
Variância, ms ²	2389 ± 310	2654 ± 341	1851 ± 405 [†]	0,971	0,010
LF, ms ²	697 ± 105	720 ± 93	413 ± 80 [†]	0,855	0,002
LF, un	40,3 ± 3,8	45,5 ± 3,5	46,4 ± 2,9	0,350	0,850
HF, ms ²	1134 ± 188	1180 ± 229	968 ± 204 [†]	0,502	0,014
HF, un	59,6 ± 3,8	54,4 ± 3,5	53,4 ± 2,9	0,350	0,850
Relação LF/HF	0,79 ± 0,1	0,92 ± 0,1	0,94 ± 0,1	0,474	0,99
Variabilidade da PA					
Variância, mmHg ²	22,9 ± 4,3	24,9 ± 2,2	21 ± 2	0,168	0,052
LF, mmHg ²	6,7 ± 1,4	7,6 ± 0,8	5,7 ± 0,7	0,196	0,054

Valores expressos em média ± DP: desvio padrão; FC: frequência cardíaca; RRi: intervalo entre as ondas R no eletrocardiograma; un: unidades normalizadas; ms²: milissegundos ao quadrado; LF: banda de baixa frequência; HF: banda de alta frequência; PA: pressão arterial; diferença significativa p < 0,05; (†) vs. grupo controle em repouso, (†) vs. grupo SOP com peso normal em repouso; Pⁱ: grupo controle com peso normal vs. grupo SOP com peso normal; Pⁱⁱ: grupo SOP com peso normal vs. grupo SOP obeso.

maiores oscilações de LF e HF em valores absolutos do que o grupo SOP obeso. Não houve diferenças entre os grupos na análise da VPA.

Os resultados das análises da SBR obtidas durante o repouso em todos os grupos estudados – controle, SOP com peso normal e SOP obeso – são apresentados na Tabela 3, onde observa-se que, em repouso, o grupo SOP obeso apresentou menor SBR espontânea que os demais grupos. Além disso, é importante notar que o grupo controle demonstrou maior índice de efetividade do barorreflexo.

Discussão

No presente estudo, os principais achados foram que, em repouso, o grupo SOP obeso apresentou menor VFC e SBR do que os outros dois grupos. A VPA foi semelhante entre os grupos.

Em relação aos valores hemodinâmicos, o grupo SOP obeso apresentou os maiores valores de PAS, diastólica e média em comparação aos demais grupos, apesar de todas as mulheres serem normotensas; alguns estudos também mostraram uma associação com o aumento da gordura corporal e aumento dos valores de PA.^{9,10,21,22} Para o VO_{2pico}, o grupo SOP obeso apresentou o menor valor, em concordância com a literatura, onde alguns autores encontraram uma correlação negativa entre obesidade e VO_{2pico}.^{21,22}

Existem poucos estudos na literatura sobre obesidade e SOP, e eles são contraditórios, com alguns apontando essa associação como um fator negativo na VFC,^{3,4} enquanto outros relatam que não há associação entre o aumento do peso e SOP.^{11,23} Nesse sentido, no presente estudo, a menor VFC encontrada no grupo SOP obeso sugere que essa alteração ocorre devido à obesidade. A literatura indica

que os mecanismos de obesidade podem estar associados à redução da resposta do sistema simpático na região pós-sináptica, uma vez que encontraram alta atividade simpática na fenda pré-sináptica, representada pela alta concentração de noradrenalina.^{24,25} Além disso, um estudo recente realizado em o nosso laboratório apresentou diferenças nas bandas de baixa frequência (LF) e alta frequência (HF), em unidades absolutas e normalizadas, em mulheres saudáveis e sedentárias com IMC normal, sobrepeso e obesidade, e os autores verificaram que o grupo obeso apresentava menores oscilações de LF e HF.¹⁰

Em relação à SBR, os grupos SOP com peso normal e controle apresentaram valores semelhantes, em concordância com Lambert, 2015, em cujo trabalho os grupos apresentaram valores semelhantes de IMC e SBR. Em relação ao grupo SOP obeso, o mesmo apresentou menores valores em todos os parâmetros de SBR em comparação com os outros dois grupos com peso normal, sugerindo que a obesidade pode ser responsável por uma redução na SBR. Nesse sentido, um estudo comparando a SBR em mulheres divididas de acordo com o IMC, indicou uma redução da SBR com o aumento de peso, observado pelo valor do ganho da SBR; dessa forma, a diminuição da SBR pode se correlacionar ao aumento de peso.²⁶ Entretanto, sabe-se que a SBR também é influenciada por muitos outros fatores, como resistência à insulina, glicemia, sensibilidade ao sódio, marcadores genéticos e hormônios ovarianos.^{27,28} No presente estudo, nenhum desses outros fatores foi mensurado. Desse modo, é possível sugerir que a obesidade pode influenciar os valores de SBR, como observado em outro estudo,²⁶ embora sejam necessários mais estudos para confirmar esses achados em mulheres com SOP.

Por fim, em relação à semelhança da VPA entre os grupos estudados, há poucas informações, pois não há estudos

Tabela 3 – Parâmetros da análise do barorreflexo pela série sequencial calculada de intervalos RR obtidas em mulheres com e sem síndrome dos ovários policísticos (SOP), divididas de acordo com o índice de massa corporal: normal < 25 kg/m² e obeso > 30 kg/m²

	Repouso				
	Controle	SOP peso normal	SOP obeso	p ^I	p ^{II}
Sensibilidade barorreflexa					
Números de rampas	85 ± 40,7	84,3 ± 39,8	93,7 ± 42,4	0,853	0,379
BEI	0,74 ± 0,13	0,63 ± 0,12*	0,58 ± 0,15*	0,005	0,225
Ascendente, ms/mmHg	15,1 ± 6	18 ± 11	11,7 ± 6,7 [†]	0,738	0,008
Descendente, ms/mmHg	16,5 ± 5,6	18,3 ± 8,8	12,7 ± 7,5 [†]	0,738	0,004
GANHO, ms/mmHg	16,1 ± 5,5	18,3 ± 9,3	12,3 ± 7,2 [†]	0,687	0,003

Valores expressos em média ± DP: desvio padrão; BEI: índice de efetividade do barorreflexo; GANHO: ganho total; Descendente: respostas hipotensivas associadas a respostas taquicárdicas; Ascendente: respostas hipertensivas associadas a respostas bradicárdicas; diferença significativa $p < 0,05$; (*) vs. grupo controle em repouso, (†) vs. grupo SOP com peso normal em repouso; P^I: grupo controle com peso normal vs. grupo SOP com peso normal; P^{II}: grupo SOP com peso normal vs. grupo SOP obeso.

na literatura sobre o comportamento da VPA em mulheres com SOP, e aqueles encontrados estão associados a doenças cardiovasculares não relacionadas à SOP.²⁹⁻³¹ Embora as mulheres com SOP tenham uma maior predisposição para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, a população do presente estudo era saudável e não utilizava medicação, sugerindo que a SOP não altera a VPA. Além disso, o grupo SOP obeso também não apresentou diferenças em relação aos grupos com peso normal. Os estudos encontrados sobre a VPA e a obesidade são contraditórios, alguns sugerindo um aumento^{24,32} enquanto outros apontam uma redução da VPA.³³ No entanto, ambos sugerem que o barorreflexo poderia justificar essas alterações. Enquanto isso, em nosso estudo, embora o grupo obeso com SOP apresentasse uma diminuição na SBR, a VPA, aparentemente, não foi afetada. Desta forma, precisamos de mais estudos para elucidar esses achados.

Limitações do estudo

O presente estudo apresentou algumas limitações, como a ausência da dosagem de insulina, glicose e marcadores inflamatórios, o que poderia contribuir para a discussão dos resultados; outra limitação foi que as medidas da VFC e da VPA foram realizadas apenas na posição supina. É possível que durante uma manobra de provocação autonômica, como no teste de inclinação, pudéssemos encontrar respostas diferentes na modulação autonômica entre os grupos estudados. No entanto, é importante notar que as limitações do estudo não invalidam os principais achados na posição supina e suas implicações clínicas.

Conclusão

Embora a SOP seja uma doença endócrino-metabólica que causa diversas alterações corporais, ela não altera o controle autonômico cardiovascular. No entanto, a associação com a obesidade resultou em diminuição dos valores da SBR e atenuou os valores da VFC, sugerindo que a obesidade pode desempenhar um papel na alteração dos parâmetros

hemodinâmicos e controle autonômico cardiovascular. Entretanto, novos estudos devem ser realizados para investigar os efeitos das alterações metabólicas e hormonais nessas mulheres e a associação dessas alterações com o controle autonômico cardiovascular.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Philbois SV, Souza HCD; obtenção de dados: Philbois SV, Facioli TP, Felix ACS; análise e interpretação dos dados e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Philbois SV, Gastaldi AC, Souza HCD; análise estatística: Philbois SV, Facioli TP; obtenção de financiamento: Souza HCD; redação do manuscrito: Gastaldi AC, Souza HCD.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq 457216/2014-0.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Stella Vieira Philbois pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto sob o número de protocolo 11487/2014. 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. Yildirim A, Aybar F, Kabakci G, Yarli H, Oto A. Heart rate variability in young women with polycystic ovary syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2006;11(4):306-12.
2. Tekin G, Tekin A, Kiliçarslan EB, Haydardedeoğlu B, Katircibaşı T, Koçum T, et al. Altered autonomic neural control of the cardiovascular system in patients with polycystic ovary syndrome. *Int J Cardiol.* 2008;130(1):49-55.
3. de Sá JC, Costa EC, da Silva E, Zutin RS, da Silva EP, Lemos TM, et al. Analysis of heart rate variability in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(6):443-7.
4. Saranya K, Pal GK, Habeebullah S, Pal P. Assessment of cardiovascular autonomic function in patients with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(1):192-9.
5. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998;351(9101):478-84.
6. Tank J, Jordan J, Diedrich A, Obst M, Plehm R, Luft FC, et al. Clonidine improves spontaneous baroreflex sensitivity in conscious mice through parasympathetic activation. *Hypertension.* 2004;43(5):1042-7.
7. Kouchaki Z, Butlin M, Qasem A, Avolio AP. Assessment of baroreflex sensitivity by continuous noninvasive monitoring of peripheral and central aortic pressure. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014;2014:2940-3.
8. Kuppusamy S, Pal GK, Habeebullah S, Ananthanarayanan PH, Pal P. Association of sympathovagal imbalance with cardiovascular risks in patients with polycystic ovary syndrome. *Endocr Res.* 2015;40(1):37-43.
9. Sztajzel J, Golay A, Makoundou V, Lehmann TN, Barthassat V, Sievert K, et al. Impact of body fat mass extent on cardiac autonomic alterations in women. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(8):649-56.
10. Thaisa HRDS, Gastaldi AC, Izabela CC, João EA, Suenimeire V, Hugo CDS. Effects of Physical Training on Cardiac Modulation in Normal Weight, Overweight, and Obese Individuals: A Comparative Study. *J Nutr Food Sci.* 2015;5(6):1-7.
11. Lambert EA, Teede H, Sari CI, Jona E, Shorakae S, Woodington K, et al. Sympathetic activation and endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome are not explained by either obesity or insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(6):812-9.
12. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-7.
13. Griffin JJ, Cole TJ, Duncan KA, Hollman AS, Donaldson MD. Pelvic ultrasound measurements in normal girls. *Acta Paediatr.* 1995;84(5):536-43.
14. World Health Organization (WHO). Global status report on noncommunicable diseases 2010: Description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants. Geneva: World Health Organization; 2011.
15. Welch Be, Riendeau Rp, Crisp Ce, Isenstein Rs. Relationship of maximal oxygen consumption to various components of body composition. *J Appl Physiol.* 1958;12(3):395-8.
16. van de Borne P, Montano N, Zimmerman B, Pagani M, Somers VK. Relationship between repeated measures of hemodynamics, muscle sympathetic nerve activity, and their spectral oscillations. *Circulation.* 1997;96(12):4326-32.
17. Billman GE. Heart rate variability - a historical perspective. *Front Physiol.* 2011 Nov 29;2:86.
18. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.
19. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation.* 1994;90(4):1826-31.
20. Di Rienzo M, Bertinieri G, Mancia G, Pedotti A. A new method for evaluating the baroreflex role by a joint pattern analysis of pulse interval and systolic blood pressure series. *Med Biol Eng Comput.* 1985;23:313-4.
21. Rowland TW. Effects of obesity on aerobic fitness in adolescent females. *Am J Dis Child.* 1991;145(7):764-8.
22. Ozelik O, Aslan M, Ayar A, Kelestimur H. Effects of body mass index on maximal work production capacity and aerobic fitness during incremental exercise. *Physiol Res.* 2004;53(2):165-70.
23. Di Domenico K, Wiltgen D, Nickel FJ, Magalhães JA, Moraes RS, Spritzer PM. Cardiac autonomic modulation in polycystic ovary syndrome: does the phenotype matter? *Fertil Steril.* 2013;99(1):286-92.
24. Piccirillo G, Vetta F, Viola E, Santagada E, Ronzoni S, Cacciafesta M, et al. Heart rate and blood pressure variability in obese normotensive subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22(8):741-50.
25. Piccirillo G, Vetta F, Fimognari FL, Ronzoni S, Lama J, Cacciafesta M, et al. Power spectral analysis of heart rate variability in obese subjects: evidence of decreased cardiac sympathetic responsiveness. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996;20(9):825-9.
26. Indumathy J, Pal GK, Pal P, Ananthanarayanan PH, Parija SC, Balachander J, et al. Decreased baroreflex sensitivity is linked to sympathovagal imbalance, body fat mass and altered cardiometabolic profile in pre-obesity and obesity. *Metabolism.* 2015;64(12):1704-14.
27. Skrapari I, Tentolouris N, Katsilambros N. Baroreflex function: determinants in healthy subjects and disturbances in diabetes, obesity and metabolic syndrome. *Curr Diabetes Rev.* 2006; 2(3):329-38.
28. De Melo VU, Saldanha RR, Dos Santos CR, De Campos Cruz J, Lira VA, Santana-Filho VJ, et al. Ovarian Hormone Deprivation Reduces Oxytocin Expression in Paraventricular Nucleus Preautonomic Neurons and Correlates with Baroreflex Impairment in Rats. *Front Physiol.* 2016 Oct 13;7:461.
29. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res.* 1983;53(1):96-104.
30. Heusser K, Tank J, Engeli S, Diedrich A, Menne J, Eckert S, et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension.* 2010;55(3):619-26.
31. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet.* 2010;375(9718):895-905.
32. Lucini D, de Giacomi C, Tosi F, Malacarne M, Respizzi S, Pagani M. Altered cardiovascular autonomic regulation in overweight children engaged in regular physical activity. *Heart.* 2013;99(6):376-81.
33. Quilliot D, Fluckiger L, Zannad F, Drouin P, Ziegler O. Impaired autonomic control of heart rate and blood pressure in obesity: role of age and of insulin-resistance. *Clin Auton Res.* 2001;11(2):79-86.



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

A Síndrome do Ovário Policístico e as Doenças Cardiovasculares: Uma Porta Ainda Aberta

Polycystic Ovary Syndrome and Cardiovascular Diseases: Still an Open Door

Marcus Vinicius Bolivar Malachias^{1,2} 

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais,¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Instituto de Hipertensão Arterial,² Belo Horizonte, MG – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Mulheres com Síndrome do Ovário Policístico Apresentam menor Sensibilidade Barorreflexa, a Qual Pode Estar Associada ao Aumento da Gordura Corporal

Esta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC Cardiol) traz o artigo “Mulheres com Síndrome do Ovário Policístico Apresentam menor Sensibilidade Barorreflexa, a Qual Pode Estar Associada ao Aumento da Gordura Corporal”, de Philbois, SV et al., que nos desperta para essa condição clínica tão prevalente em nosso meio e seus muitos aspectos relacionados ao cardiometabolismo, à neuroregulação e ao risco cardiovascular.¹

A síndrome do ovário policístico (SOP) é o distúrbio endócrino mais comum entre as mulheres em idade reprodutiva,² com prevalência estimada entre 6 e 10% desta população.³ De acordo com os Critérios de Rotterdam, a SOP é diagnosticada na presença de pelo menos dois dos três critérios: distúrbios menstruais ou amenorréia com falta crônica de ovulação, características clínicas e/ou bioquímicas do hiperandrogenismo e a presença de ovários policísticos na ultrassonografia após a exclusão de outras desordens endócrinas.⁴ Geralmente, a SOP tem sido considerada como um distúrbio reprodutivo, contudo, é também uma condição de risco significativamente aumentado para distúrbios cardiometabólicos.² O impacto sobre a reprodução é predominante durante os anos reprodutivos, enquanto as alterações cardiometabólicas tornam-se preponderantes nos estágios posteriores da vida da mulher.²

As mulheres com SOP apresentam maior risco de ocorrência de obesidade, hipertensão arterial, intolerância à glicose, dislipidemia e apneia obstrutiva do sono.⁵ A obesidade está presente em cerca de 50%,⁴ a resistência à insulina ocorre em 60% a 95%,⁶ levando à intolerância à glicose em 31% a 35%⁷ e diabetes melito tipo 2 em 7,5% a 20%⁸ dessas mulheres. Contudo, a dislipidemia é a anormalidade metabólica mais comum na SOP, apresentando-se geralmente com o fenótipo de baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e altas concentrações de triglicérides, consistente com a resistência à insulina, podendo também cursar com aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL).^{7,8}

A prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica e a apneia obstrutiva do sono estão também elevadas em mulheres com SOP. Mesmo depois de controlar o índice de massa corporal (IMC), as mulheres com SOP ainda são trinta vezes mais propensas

a ter distúrbios respiratórios do sono.^{9,10} Marcadores sub-clínicos de doença cardiovascular, como o aumento da espessura íntima-média da carótida,¹¹ maior calcificação das artérias coronárias,¹² e mais elevadas concentrações séricas de proteína C-reativa¹³ têm sido também associados à SOP.

Há evidências de que o sistema nervoso autônomo (SNA) desempenha um papel importante na regulação da fisiologia ovariana.¹⁴ Estima-se que uma maior atividade simpática em mulheres com SOP possa estar associada às suas características hormonais e metabólicas.¹⁵ Embora a disfunção autonômica seja considerada um preditor de eventos cardiovasculares e mortalidade,¹⁶ há limitadas evidências sobre alterações neste parâmetro fisiopatológico entre mulheres com SOP.

Um estudo demonstrou que ratos com ovários policísticos induzidos por estrogênio tiveram uma alta captação de norepinefrina, e um alto grau de liberação do neurotransmissor com a estimulação elétrica ovariana.¹⁷ Yildirim et al. analisaram as variações da frequência cardíaca (VFC) em mulheres com SOP demonstrando um aumento significativo no componente de baixa frequência do espectro e uma diminuição no componente de alta frequência em relação ao grupo controle.¹⁸ Tekin et al. mostraram uma diminuição na recuperação da frequência cardíaca e da pressão arterial após esforço em comparação com controles.¹⁹ Drag et al. demonstraram disfunção dos componentes simpático e parassimpático do SNA em mulheres com SOP utilizando eletromiografia.²⁰ Os autores não encontraram associação entre o aumento de peso, avaliado pelo IMC, e as alterações nos testes de resposta simpática da pele e a variação do intervalo R-R, parâmetro da resposta parassimpática, atribuindo ao hiperandrogenismo e à resistência à insulina a provável causa da disfunção.²⁰ Utilizando a análise espectral da VFC, o estudo de Philbois SV et al., publicado neste número dos ABC Cardiol, não encontrou alterações no controle autonômico cardiovascular em mulheres com SOP.¹ Contudo, os autores correlacionam a diminuição da sensibilidade do barorreflexo, uma importante medida da função autonômica cardiovascular, assim como a atenuação dos valores da VFC, com o aumento da gordura corporal em mulheres com SOP.¹

Embora os resultados dos estudos sejam conflitantes, conclui-se que a resistência à insulina, o hiperandrogenismo e a obesidade possam resultar em disfunção autonômica na SOP.^{1,17-21} Essa desregulação autonômica é reconhecida como fator de pior prognóstico,^{16,22} podendo se somar à plêiade de alterações metabólicas,⁵⁻⁸ clínicas^{9,10} e estruturais¹¹⁻¹³ relacionadas à síndrome na determinação de um maior risco cardiovascular. Apesar de todas essas demonstrações de disfunções subclínicas, faltam ainda estudos conclusivos de acompanhamento dessas mulheres em longo prazo para demonstrar evidências definitivas do aumento de desfechos clínicos cardiovasculares associados à SOP.²³

Palavras-chave

Síndrome do Ovário Policístico; Doenças Cardiovasculares/fisiopatologia; Obesidade/metabolismo; Sistema Nervoso Autônomo/anormalidades; Barorreflexo.

Correspondência: Marcus Vinicius Bolivar Malachias •

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais - Alameda Ezequiel Dias, 275, CEP 30130-110, Centro, Belo Horizonte. MG – Brasil
E-mail: mbolivar@cardiol.br

DOI: 10.5935/abc.20190062

Referências

1. Philbois SV, Gastaldi AC, Facioli TP, Felix ACS, Reis RM, Fares TH, et al. Women with polycystic ovarian syndrome exhibit reduced baroreflex sensitivity that may be associated with increased body fat. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(4):424-429.
2. Yau TT, Ng NY, Cheung LP, Ma RC. Polycystic ovary syndrome: a common reproductive syndrome with long-term metabolic consequences. *Hong Kong Med J.* 2017; 23(6):622-34.
3. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2745-9.
4. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The androgen excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456-88.
5. Sartor BM, Dickey RP. Polycystic ovarian syndrome and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci.* 2005;330(6):336-42.
6. Colilla S, Cox NJ, Ehrmann DA. Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):2027-31.
7. Legro RS, Gnatuk CL, Kunselman AR, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3236-42.
8. Boudreaux MY, Talbott EO, Kip KE, Brooks MM, Witchel SF. Risk of T2DM and impaired fasting glucose among PCOS subjects: results of an 8-year follow-up. *Curr Diab Rep.* 2006;6(1):77-83.
9. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):517-20.
10. Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Med.* 2002;3(5):401-4.
11. Luque-Ramirez M, Mendieta-Azcona C, Alvarez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. Androgen excess is associated with the increased carotid intima-media thickness observed in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2007;22(12):3197-203.
12. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5454-61.
13. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, et al. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2160-5.
14. Aguado LI. Role of the central and peripheral nervous system in the ovarian function. *J Microsc Res Tech.* 2002;59(6):462-73.
15. Sverrisdottir YB, Mogren T, Kataoka J, Janson PO, Stener-Victorin E. Is polycystic ovary syndrome associated with high sympathetic nerve activity and size at birth? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;294(3):E576-81.
16. Tsuji H, Larson MG, Venditti Jr FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1996;94(11):2850-5.
17. Lara HE, Ferruz JL, Luza S, Bustamante DA, Borges Y, Ojeda SR. Activation of ovarian sympathetic nerves in polycystic ovary syndrome. *Endocrinology.* 1993;133(6):2690-5.
18. Yildirim A, Aybar F, Kabakci G, Yerali H, Oto A. Heart rate variability in young women with polycystic ovary syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2006;11(4):306-12.
19. Tekin G, Tekin A, Kilicarslan EB, Haydardedeoglu B, Katircibasi T, Kocum T, et al. Altered autonomic neural control of the cardiovascular system in patients with polycystic ovary syndrome. *Int J Cardiol.* 2008;130(1):49-55.
20. Dag ZO, Alpua M, Turkel Y, Isik Y. Autonomic dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(4):381-4.
21. Di Domenico K, Wiltgen D, Nickel FJ, Magalhães JA, Moraes RS, Spritzer PM. Cardiac autonomic modulation in polycystic ovary syndrome: does the phenotype matter? *Fertil Steril.* 2013;99(1):286-92.
22. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol.* 2010;141(2):122-31.
23. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, and Androgen Excess and Pcos Society Disease State Clinical Review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of Polycystic Ovary Syndrome - part 2. *Endocr Pract.* 2015;21(12):1415-26.



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

Análise Retrospectiva de Fatores de Risco para Complicações Relacionadas com Ablação Química na Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva

Retrospective Analysis of Risk Factors for Related Complications of Chemical Ablation on Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy

Cheng-Yang Li¹ e Yun-Qi Shi²

Department of Cardiology - Liaoning Provincial Jin Qiu Hospital,¹ Liaoning Province – China

Department of Cardiology - Liaoning Provincial People's Hospital,² Liaoning Province – China

Resumo

Fundamento: A análise dos fatores de risco para previsão de complicações relacionadas não foi relatada até o momento.

Objetivo: Este estudo tem como objetivo investigar retrospectivamente os fatores de risco de complicações relacionadas da ablação miocárdica septal transluminal percutânea (PTSMA) para cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (CMHO).

Método: Dados clínicos e resultados de acompanhamento de um ano de pacientes com CMHO submetidos a PTSMA entre janeiro de 2000 e julho de 2013 no Departamento de Cardiologia do Hospital Popular da Província de Liaoning, província de Liaoning, China, foram analisados retrospectivamente para determinar fatores de risco para complicações operatórias com análise de regressão logística múltipla. Todos os valores de *p* são bilaterais, com valores de *p* < 0,05 sendo considerados estatisticamente significativos.

Resultados: Entre os 319 pacientes com CMHO, a PTSMA foi realizada em 224 pacientes (120 homens e 104 mulheres, com idade média de 48,20 ± 14,34 anos). A incidência de complicações relacionadas ao procedimento PTSMA foi de 36,23% (66/224), incluindo três mortes cardíacas, dois choques cardíacos, um infarto do miocárdio com supradesnívelamento de ST, duas fibrilações ventriculares e 20 bloqueios atrioventriculares (AV) de terceiro grau (quatro pacientes receberam implantes de marca-passo permanente), 32 bloqueios completos de ramo direito, dois bloqueios completos de ramo esquerdo e quatro complicações relacionadas com a punção. Após análise de regressão logística multivariada, verificou-se que idade, sexo, doenças coronarianas, diabetes, frequência cardíaca, função cardíaca à admissão, número de ablações septais e volume de álcool não foram fatores de risco independentes correlacionados com as complicações totais, exceto para hipertensão (OR: 4,856; IC 95%: 1,732-13,609). A experiência principiante parece estar associada à ocorrência de complicações.

Conclusão: A hipertensão arterial foi um fator de risco independente para complicações relacionadas com o procedimento de PTSMA. Pode ser muito mais seguro e eficiente se os procedimentos de PTSMA forem restritos a centros experientes, de acordo com os resultados da análise para a curva de aprendizado. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(4):432-438)

Palavras-chave: Cardiomiopatia Hipertrófica/prevenção e controle; Ablação Miocárdica Transluminal Percutânea; Disfunção Ventricular Esquerda/complicações.

Abstract

Background: The analysis of risk factors for predicting related complications has not been reported to date.

Objective: This study aims to investigate the risk factors of related complications of percutaneous transluminal septal myocardial ablation (PTSMA) for hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) retrospectively.

Method: Clinical data, and one-year follow-up results of patients with HOCM, who underwent PTSMA between January 2000 and July 2013 in the Department of Cardiology, Liaoning Province People's Hospital, Liaoning Province, China, were retrospectively analyzed to determine risk factors for operative complications with multiple logistic regression analysis. All *p* values are two-sided, with values of *p* < 0.05 being considered statistically significant.

Results: Among 319 patients with HOCM, PTSMA was performed in 224 patients (120 males and 104 females, mean age was 48.20 ± 14.34 years old). The incidence of PTSMA procedure-related complications was 36.23% (66/224), which included three cardiac deaths, two cardiac shocks, one ST-segment elevated myocardial infarction, two ventricular fibrillations, 20 third-degree atrioventricular (AV) blocks (four patients were implanted with a permanent pacemaker (PPM)), 32 complete right bundle branch blocks, two complete left bundle branch blocks, and four puncture-related complications. After multivariate logistic regression analysis, it was found that age, gender, coronary artery diseases, diabetes, heart rate, cardiac function on admission, the number of septal ablations, and the volume of alcohol were not independent risk factors correlated to the whole complications, except for hypertension (OR: 4.856; 95% CI: 1.732-13.609). Early experience appears to be associated with the occurrence of complications.

Conclusion: Hypertension was an independent risk factor for PTSMA procedure-related complications. It might be much safer and more efficient if PTSMA procedures are restricted to experienced centers, according to the analysis results for the learning curve. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(4):432-438)

Keywords: Cardiomyopathy, Hypertrophic/prevention and control; Myocardial, Percutaneous Transluminal Septal Myocardial Ablation (PTSMA); Ventricular Dysfunction Left/complications.

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

Correspondência: Cheng-Yang Li •

Nº. 317 XIAONAN Street. 110016, Shenhe District, Shenyang City, Liaoning Province – China

E-mail: chengyanglisvip@163.com

Artigo recebido em 23/03/2018, revisado em 19/07/2018, aceito em 15/08/2018

DOI: 10.5935/abc.20190060

Introdução

A cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (CMHO) é definida como hipertrofia miocárdica primária com obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE). A CMHO, que induz sintomas de angina, dispneia e síncope, é um distúrbio geneticamente determinado, causado por mutações em genes que codificam proteínas contráteis sarcoméricas.¹ A miectomia tem provado ser capaz de melhorar a sobrevida em curto e médio prazo em pacientes com CMHO com sintomas refratários a fármacos.^{2,3} Com o desenvolvimento de técnicas e equipamentos para intervenção coronária percutânea, a ablação miocárdica septal transluminal percutânea (PTSMA) tornou-se uma alternativa à miectomia com uma década de história.^{4,5} Entretanto, apesar dos avanços no julgamento da indicação, habilidade operacional, tratamento clínico ideal e manejo de complicações, as complicações relacionadas com a PTSMA permanecem elevadas durante o período perioperatório. A complicação mais comum é o bloqueio de ramo direito. As complicações mais significativas incluem bloqueio de condução de alto grau que necessita de marca-passo definitivo, infarto agudo do miocárdio, choque cardíaco, morte cardíaca, complicações no local da punção.⁶⁻⁸ Infelizmente, apenas os preditores de desfecho em acompanhamento de longo prazo foram analisados.^{7,9} A análise dos fatores de risco para prever complicações relacionadas não foi relatada até o momento. Neste relatório, tentamos identificar os fatores de risco relacionados com as complicações do procedimento PTSMA, realizando uma revisão retrospectiva de 319 pacientes com CMHO.

Métodos

A população do estudo foi composta por 319 pacientes com CMHO, que foram encaminhados ao Departamento de Cardiologia do Hospital da Província de Liaoning na China e foram considerados para terapia de redução de septo com PTSMA entre janeiro de 2000 e julho de 2013. Entre esses 319 pacientes, 258 atenderam aos critérios de inclusão para terapia de redução septal com gradiente de VSVE (GVSVE) em repouso ≥ 30 mmHg ou GVSVE induzida por exercício ≥ 50 mmHg.⁹ Os critérios diagnósticos para CMHO foram espessura da parede diastólica final > 15 mm e VE não dilatado com fração de ejeção (FE) $\geq 50\%$.¹⁰ Os critérios de exclusão foram hipertrofia decorrente de outras causas ($n = 17$), história de infarto do miocárdio ($n = 10$) e intervenção prévia com PTSMA ($n = 7$) ou miectomia septal ($n = 0$). Pacientes com doença arterial coronariana (DAC) (estenose de artéria coronariana $\geq 50\%$ avaliada na cineangiocoronariografia) sem infarto do miocárdio, doença cardíaca valvular leve ou moderada sem relação com CMHO e pacientes sob tratamento anti-hipertensivo não foram excluídos.

O diabetes foi definido de acordo com as diretrizes.¹¹ Hipertensão foi definida como elevação sistólica ou diastólica da pressão arterial ($> 140/90$ mmHg) ou tratamento anti-hipertensivo em andamento. A hipercolesterolemia foi definida como um nível de colesterol total $> 5,0$ mmol/L ou tratamento atual com medicamentos hipolipemiantes.

O presente estudo respeitou a Declaração de Helsinque. O Comitê de Ética Local do Hospital da Província de Liaoning aprovou o protocolo do estudo e todos os pacientes forneceram um consentimento informado.

Ecocardiografia

Antes e durante o procedimento e no acompanhamento, todos os pacientes foram submetidos a ecocardiografia transtorácica usando um ecocardiógrafo da Hewlett-Packard Sonos 1500 (Hewlett-Packard Co., Andover, Massachusetts, EUA) com um transdutor de 2.5-MHz MHz com interface. Os seguintes parâmetros foram medidos: espessura do septo intraventricular (SIV), espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo (PPVE) e dimensões sistólica final e diastólica final do modo-M do eixo menor do VE obtidas a partir de uma incidência bidimensional paraesternal esquerda padrão. VSVE foi medida por uma sonda Doppler de onda contínua posicionada no ápice cardíaco. A FE foi calculada automaticamente.

Ecocardiografia sob estresse com dobutamina

A dobutamina foi administrada utilizando uma bomba de infusão com uma taxa inicial de $5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, com incrementos de $5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ a cada três minutos até uma dose máxima de $40 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, se necessário. O desfecho da ecocardiografia induzida por estresse é o fim da oitava etapa do protocolo de dobutamina, ou após dor torácica, dispneia, queda da pressão arterial de 20 mmHg ou mais e desvio do segmento ST de 1 mm ou mais.

Cateterismo cardíaco, determinação de gradiente e procedimento de ablação

As artérias radial direita e femoral direita, bem como a veia femoral direita, foram canuladas usando a técnica padrão de Judkins. Após um bolus intravenoso de 100-150 U/kg de heparina, um eletrodo de marca-passo temporário de 6F foi colocado no ventrículo direito, um cateter pigtail de 6F foi posicionado no ápice do VE, e um cateter guia Judkins de 6F foi colocado na artéria coronária esquerda. A VSVE em repouso foi determinada pelo registro simultâneo de pressão. A provocação após contração ventricular prematura causada pelo cateter pigtail (Terumo, Japão) foi realizada quando necessário. O ramo septal adequado foi identificado no angiograma coronário; depois disso, um fio-guia de 0,014 polegadas (Bmw; Bebi Inc., Índia) foi inserido no ramo septal. Em seguida, um cateter balão guiado por fio (over-the-wire) (1,5/2,0/2,5 mm de diâmetro, 10/20 mm de comprimento; Medtronic, EUA) foi colocado na parte proximal do ramo septal. Após a insuflação do balão a 2-6 atm, a posição correta do balão foi determinada pela injeção do meio de contraste através do cateter-guia na artéria coronária esquerda e pela injeção através do cateter-balão no ramo septal. Para determinação do ramo septal alvo, insuflou-se o balão temporário e/ou realizou-se ecocardiografia com contraste miocárdico (ECM). Quando uma diminuição suficiente na VSVE foi observada através da insuflação do balão temporário, o ramo septal foi identificado como alvo. A ECM foi rotineiramente realizada de acordo com os métodos de

rotina.¹² Quando o ramo septal alvo foi determinado, após a administração intravenosa de 5 mg de diamorfina, 1-2 mL de álcool absoluto foram injetados lentamente através da haste do cateter balão. Dez minutos depois, o balão foi desinsuflado e o meio de contraste foi injetado pelo cateter-guia para verificar se o ramo septal estava completamente bloqueado. Os pacientes foram monitorados na Unidade Coronariana por três dias após a remoção das bainhas vasculares. Após 48 horas, quando o paciente parecia ter condução cardíaca normal, o marca-passo temporário foi removido. Se distúrbios de condução AV de alto grau fossem observados nos dias seguintes, o implante de marca-passo permanente (MPP) era oferecido. Os pacientes receberam alta e foram acompanhados em nossos ambulatórios.

Complicações

As complicações durante os procedimentos de PTSMA e o monitoramento hospitalar foram registradas. Os eventos foram insuficiência cardíaca aguda, choque cardíaco, morte cardíaca e eventos arrítmicos (bradicardia, assistolia, taquicardia ventricular sustentada e não sustentada e fibrilação ventricular). As complicações da artéria coronária foram dissecação coronariana, perfuração coronariana, infarto agudo do miocárdio, derrame pericárdico agudo, tamponamento pericárdico e deslocamento de álcool. Bloqueio de ramo e bloqueio AV incluindo bloqueio cardíaco avançado, que levou à implantação de MPP, foram registrados. O bloqueio cardíaco avançado foi definido como bloqueio bifascicular e bloqueio AV de segundo ou terceiro grau. A assistolia devido ao bloqueio AV de terceiro grau foi classificada como bloqueio AV de terceiro grau (ou seja, bloqueio cardíaco avançado). Complicações relacionadas com punção também foram incluídas para a análise final.

Acompanhamento do paciente

Os pacientes foram cuidadosamente monitorados na Unidade Coronariana por pelo menos três dias após o procedimento, e a estimulação de apoio foi continuada pela veia femoral quando necessário. A avaliação intra-hospitalar foi realizada para todos os desfechos clínicos, incluindo complicações hemorrágicas e vasculares (pseudoaneurisma da artéria femoral e hematoma de punção também foram incluídos para análise). Após a alta, os exames mensais de acompanhamento clínico foram realizados em ambulatório, com o objetivo de monitorar a ocorrência de eventos adversos.

Exames por cateterismo não foram realizados rotineiramente e foram realizados apenas quando sintomas residuais ou recorrentes foram observados após a alta. O PTSMA foi repetido quando necessário. Um desfecho com falhas após PTSMA foi definido como a necessidade de reintervenção devido à ausência de melhora clínica ou recorrência dos sintomas e VSVE significativa. Para analisar a influência da curva de aprendizado em relação às complicações da PTSMA, os pacientes foram separados em três grupos cronológicos (experiência principiante: de 2000 a 2004; experiência intermediária: de 2005 a 2009; experiência avançada: de 2010 a 2013) segundo sua experiência com PTSMA.

Análise estatística

Todas as análises dos dados foram realizadas com o sistema SPSS (versão 19.0; SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). O teste de Kolmogorov-Smirnov de uma amostra e o teste de Levene foram utilizados para testar a distribuição de normalidade e a igualdade de variância dos dados. Os dados com distribuição normal foram expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP). As diferenças entre os grupos foram analisadas quanto à significância estatística usando o teste *t* de Student não pareado. A frequência foi comparada pelo teste do qui-quadrado (χ^2). A regressão logística multivariada por etapas foi utilizada para selecionar variáveis independentes. Um valor de $p < 0,05$ (bicaudal) foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Um total de 224 indivíduos, com idades entre 9 e 82 anos, foram incluídos neste estudo para análise final (Figura 1). As características demográficas e ecocardiográficas detalhadas dos pacientes foram apresentadas na Tabela 1.

Resultados agudos

Alterações nos resultados hemodinâmicos durante a intervenção

Um paciente de 82 anos faleceu durante a injeção de álcool para tamponamento pericárdico agudo. A média de $1,17 \pm 0,45$ (intervalo: 1-2) dos ramos septais foi ocluída por injeção de $2,07 \pm 0,89$ ml (variação: 0,5-3,0 ml) de álcool. A redução na VSVE foi atingida para todos os pacientes.

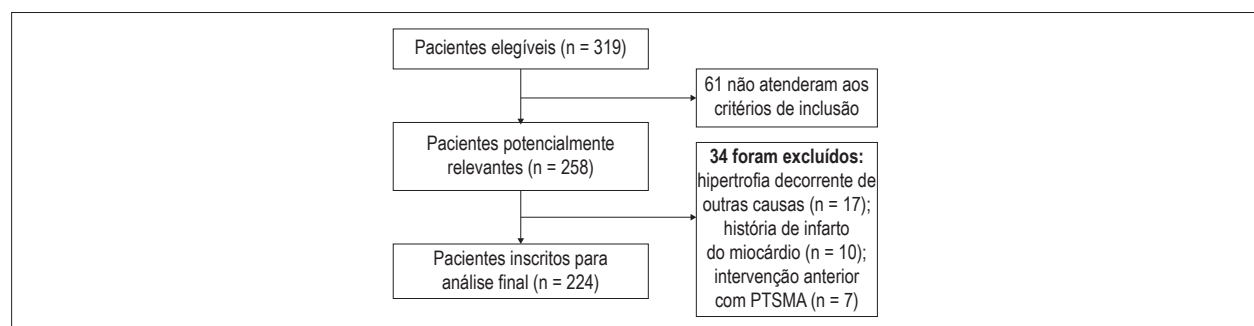


Figura 1 – Diagrama de fluxo da seleção de pacientes.

A diferença média de pressão sistólica na VSVE em repouso diminuiu de $67,91 \pm 37,23$ para $16,24 \pm 19,13$ ($p < 0,01$). O gradiente pós-prematureto foi reduzido de $119,42 \pm 38,44$ para $40,83 \pm 22,61$ ($p < 0,01$).

Melhora do curso clínico

Todos os pacientes queixaram-se de dor torácica acentuada durante a injeção de álcool, e uma sensação de desconforto no tórax esquerdo durou até 30 horas (10-30 horas). Os sintomas clínicos melhoraram muito em 190 pacientes (85%). Diferenças na classe funcional da New York Heart Association (de $1,08 \pm 0,36$ a $1,01 \pm 0,09$) não foram estatisticamente significantes.

Tabela 1 – Características clínicas de 224 pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (CMHO) na admissão

	Pacientes à admissão (n = 224)
Idade (anos)	$48,20 \pm 14,34$
Masculino/Feminino	120/104
Classe funcional da New York Heart Association	$1,08 \pm 0,36$
DAC	13
Hipertensão	47
DM	3
AVC	1/
FC (batimentos/min)	$70,92 \pm 11,66$
DVSVE (mm)	$9,38 \pm 2,52$
FE	$0,65 \pm 0,07$

DAC: doença arterial coronariana; DM: diabetes melito; FC: frequência cardíaca; AVC: acidente vascular cerebral DVSVE: diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo; FE: fração de ejeção.

Complicações

Dois pacientes desenvolveram fibrilação ventricular após injeção de álcool e o ritmo sinusal foi restabelecido em 200 J de desfibrilação. Dois pacientes apresentaram choque cardíaco devido à oclusão prolongada das artérias septais. Um caso de trombose na artéria descendente anterior esquerda durante o procedimento PTSMA foi observado. O paciente foi tratado com sucesso e os fluxos coronarianos foram normalizados. Bloqueio temporário de ramo direito e bloqueio de ramo esquerdo ocorreram em 32 pacientes e dois pacientes, respectivamente. Além disso, 20 pacientes desenvolveram bloqueio atrioventricular de terceiro grau, mas apenas quatro pacientes desenvolveram bloqueio AV completo, necessitando de implante de MPP. Complicações relacionadas com a punção ocorreram em quatro pacientes (pseudoaneurisma da artéria femoral em dois pacientes e hematoma por punção em dois pacientes), que foram tratados com sucesso com bandagem de compressão.

Acompanhamento não invasivo de um ano

Nenhum dos pacientes foi perdido no seguimento. Nenhuma outra complicação ou eventos cardíacos adversos graves ocorreram durante o acompanhamento clínico, exceto que o PTSMA foi novamente realizado com sucesso em um paciente devido a recorrência de angina pectoris.

A análise univariada dos fatores de risco para complicações relacionadas com a PTSMA é mostrada na Tabela 2. Idade, sexo feminino, volume de álcool, número de ablações septais, comorbidades com DAC, hipertensão e diabetes melito (DM) foram associadas ao aumento da ocorrência de complicações. Os resultados da análise de regressão logística múltipla são apresentados na Tabela 3. Em múltiplos modelos logísticos, exceto para hipertensão (OR: 4,856; IC95%: 1,732-13,609), idade, sexo, volume de álcool, número de ablações septais, comorbidades com DAC e DM não foram fatores de risco potenciais para prever complicações relacionadas com PTSMA.

Tabela 2 – Análise univariada dos fatores de risco para complicações relacionadas com PTSMA

	Complicações (n = 66)	Sem Complicações (n = 158)	Valor de p
Idade (anos)	$51,27 \pm 14,13$	$46,91 \pm 14,28$	0,038
Masculino/Feminino	27/39	92/66	0,000
New York Heart Classe funcional da New York Heart Association	$1,10 \pm 0,40$	$1,08 \pm 0,33$	0,566
DAC	5	8	0,000
Hipertensão	19	27	0,000
DM	3	0	0,000
AVC	1	0	0,122
FC (batimentos/min)	$71,55 \pm 11,92$	$71,08 \pm 12,29$	0,792
DVSVE (mm)	$9,13 \pm 2,64$	$9,33 \pm 2,54$	0,604
FE	$0,63 \pm 0,13$	$0,66 \pm 0,08$	0,506
Volume de álcool	$2,14 \pm 0,88$	$1,85 \pm 0,91$	0,023
Número de ablação septal	$1,19 \pm 0,43$	$1,07 \pm 0,27$	0,034

DAC: doença arterial coronariana; DM: diabetes melito; AVC: acidente vascular cerebral FC: frequência cardíaca; DVSVE: diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo; FE: fração de ejeção.

A Tabela 4 mostra as comparações das características clínicas entre pacientes com e sem histórico de hipertensão. Pacientes do sexo feminino pareciam ter mais fatores de risco cardiovascular, como hipertensão, envelhecimento, DM e história de insuficiência cardíaca no presente estudo.

Conforme listado na Tabela 5, os pacientes foram cronologicamente divididos em três grupos de acordo com sua experiência com PTSMA. Além disso, as complicações intra-hospitalares foram mais frequentes em pacientes submetidos a procedimentos de PTSMA na fase inicial (de 2000 a 2004) e menos frequentemente em pacientes submetidos a procedimentos de PTSMA mais tardiamente e em períodos de tempo com maior experiência (2010-2013) ($p = 0,022$).

Discussão

A PTSMA é uma técnica não cirúrgica para reduzir a massa septal através da produção de um infarto septal usando as técnicas de cateteres relatadas por Sigwart.⁴ A necrose septal permanente é criada por meio de injeção de álcool nos ramos septais que suprem o miocárdio e são responsáveis

pela obstrução da VSVE induzida por anormalidades de estrutura e função. Isso efetivamente reduz os gradientes de pressão em pacientes com CMHO. Essa técnica tem a vantagem de micro-trauma e alta taxa de sucesso, bem como baixa mortalidade (0–1,8%).^{13,14} Na presente coorte, uma redução bem-sucedida no GVSVE foi alcançada na maioria dos pacientes durante o procedimento (85%) (em repouso: de $67,91 \pm 37,23$ para $16,24 \pm 19,13$ mmHg, $p < 0,01$; pós-batimento prematuro: $119,42 \pm 38,44$ a $40,83 \pm 22,61$ mmHg, $p < 0,01$) e na alta (96%).

No entanto, a ocorrência de complicações relacionadas com o procedimento PTSMA foi notável. No presente estudo, 14,35% (32/223) dos pacientes apresentaram bloqueio de ramo completo transitório (32/223) e 0,90% (2/223) dos pacientes apresentaram bloqueio completo do ramo esquerdo. Este fenômeno foi compatível com um relatório anterior.¹⁵ O ramo direito é geralmente suprido por perfurantes septais proximais. Assim, a PTSMA frequentemente leva ao bloqueio completo do ramo direito. Além disso, a miectomia septal causa bloqueio completo do ramo esquerdo na maioria dos pacientes. Esta é a razão

Tabela 3 – Regressão logística multivariada para potenciais fatores de risco para complicações de PTSMA

	Valor de p	Odds ratio	IC
Idade (anos)	0,767	0,995	0,959-1,031
Masculino	0,198	0,527	0,198-1,399
DAC	0,761	0,761	0,132-4,407
Hipertensão	0,003	4,856	1,732-13,609
DM	0,176	6,620	0,428-12,527
Volume de álcool	0,385	0,757	0,403-1,420
Número de ablação septal	0,436	0,682	0,370-2,253

DAC: doença arterial coronariana; DM: diabetes mellito.

Tabela 4 – Comparações das características clínicas e ecocardiográficas entre pacientes com e sem histórico de hipertensão.

	Hipertensão (n = 46)	Sem Hipertensão (n = 178)	Valor de p
Idade	$58,13 \pm 10,10''$	$45,23 \pm 13,95$	0,000
Feminino	28''	75	0,025
DM	3''	0	0,007
DAC	5	8	0,000
História de insuficiência cardíaca	7''	8	0,010
DVSVE (mm)	$9,56 \pm 2,76$	$9,24 \pm 2,62$	0,480
FC (batimentos/min)	$70,57 \pm 11,13$	$71,37 \pm 12,46$	0,692
FE	$0,63 \pm 0,07$	$0,65 \pm 0,07$	0,113

DAC: doença arterial coronariana; DM: diabetes mellito; DVSVE: diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo FC: frequência cardíaca; FE: fração de ejeção.

Tabela 5 – Complicações intra-hospitalares e falência intervencionista tardia de acordo com a experiência

	Experiência principiante (n = 75)	Experiência Intermediária (n = 93)	Experiência avançadas (n = 56)	Valor de p
Eventos	31	22	13	0,022
Sem eventos	44	71	43	

pela qual o PTSMA causou bloqueio mais completo de ramo direito e bloqueio de ramo esquerdo menos completo em nosso estudo. Não mais que 10% dos pacientes tiveram bloqueio atrioventricular de alto grau. No entanto, o implante de MPP só foi realizado em quatro pacientes (1,79%), o que foi superior quando comparado a outros centros de PTSMA (46% e 38%).^{16,17} Complicações graves não foram incomuns. Com exceção da morte do paciente por tamponamento agudo durante o procedimento, a complicação mais significativa do procedimento foi o bloqueio cardíaco,⁹ que levou à morte de dois pacientes em nosso estudo. Um paciente apresentou disfunção ventricular esquerda aguda grave durante o procedimento, enquanto o outro paciente apresentou insuficiência cardíaca durante o acompanhamento na Unidade Coronariana. Além disso, relatos de fibrilação ventricular intra-hospitalar em relação ao PTSMA têm atraído atenção considerável.^{18,19} Encontramos dois (0,89%) casos de fibrilação ventricular intra-hospitalar. De acordo com nossa experiência, a monitorização cuidadosa foi indispensável para reduzir eventos adversos cardíacos causados por arritmia ventricular. Quanto a outras complicações graves não fatais, o infarto agudo do miocárdio, causado pelo derrame de álcool na artéria coronária descendente anterior, ocorreu em um paciente. No entanto, não houve dissecação coronariana e tamponamento cardíaco não fatal.

As características demográficas dos pacientes devem ser os riscos potenciais para complicações do procedimento de PTSMA. No entanto, de acordo com um relatório anterior,¹⁸ nenhuma das características ecocardiográficas, clínicas e relacionadas com PTSMA em momento basal estudadas foram úteis na previsão da taxa de sucesso de PTSMA e suas complicações. Um relatório sobre os resultados de acompanhamento de nove anos do estudo SZEGED revelou que a reserva de velocidade de fluxo coronariano (VFC) foi um preditor independente de sobrevida livre de eventos cardiovasculares para pacientes com CMHO.¹³ No entanto, a VFC foi estimada por ecocardiografia transesofágica, o que é inconveniente na prática clínica. Na análise univariada de nosso estudo, idade, sexo, volume de álcool, número de ablações septais, comorbidades com DAC, hipertensão e DM foram associadas ao aumento da ocorrência de complicações. No entanto, apenas a hipertensão, e não as outras características, mostrou-se um fator potencial para prever complicações (OR: 4,856; IC 95%: 1,732-13,609) após análise de regressão logística multivariada. Os pacientes com hipertensão eram mais velhos, apresentaram alterações mais significativas no ecocardiograma, apresentaram mais comorbidades (Tabela 4). Podemos apresentar uma hipótese de que pacientes com hipertensão apresentavam menor função de reserva cardíaca devido a mais riscos cardiovasculares nessa coorte. Assim, esta pode ser a razão pela qual a hipertensão pode ser um fator de risco potencial para complicações de PTSMA.

Sabe-se bem que a experiência clínica influencia os resultados de um procedimento. Semelhante aos resultados observados em intervenções coronarianas percutâneas,²⁰ uma carga de alto volume para operadores e instituições mostrou-se associada a melhores desfechos de procedimento. A importância de uma curva de aprendizado para PTSMA foi confirmada em nosso estudo, porque uma alta incidência de falência tardia de PTSMA foi observada no grupo de experiência principiante de pacientes, enquanto este número foi significativamente reduzido com maior experiência. Em uma

frequência de aproximadamente 16 pacientes tratados por ano, a incidência de complicações tardias de PTSMA foi reduzida de 41,33% para 23,21%, o que não foi diferente de outros centros experientes.^{7,21} Portanto, os procedimentos de PTSMA podem ser mais seguros e mais eficientes em centros experientes.

Limitações

Houve várias limitações importantes no presente estudo. (1) Uma das limitações mais importantes foi que apenas um número limitado de pacientes com CMHO foi examinado. (2) Neste estudo, esses procedimentos de PTSMA foram eleitos com base nas preferências dos pacientes e do médico. Portanto, os pacientes não foram inscritos consecutivamente. Se o paciente fosse uma pessoa idosa ou tivesse comorbidades significativas, o PTSMA não era tão fortemente sugerido. Para pacientes mais velhos, especialmente aqueles com doença concomitante e sem seguro suficiente, a medicação ou uma abordagem menos agressiva da PTSMA pode ser uma escolha melhor ou única, mesmo com a eliminação incompleta da obstrução da VSVE. (3) A decisão sobre a artéria septal alvo foi tomada com base nas imagens angiográficas disponíveis, bem como a assistência do ECM. No entanto, ainda não pudemos descartar que imagens mais direcionadas poderiam ter gerado valores mais anatomicamente corretos.

Conclusão

Em resumo, o PTSMA foi efetivo na redução do GVSVE em pacientes com CMHO. A hipertensão foi o único fator de risco independente para complicações relacionadas com o procedimento PTSMA após análise de regressão logística multivariada. Além disso, procedimentos de PTSMA podem ser muito mais seguros e eficientes em centros experientes, de acordo com os resultados da análise para a curva de aprendizado.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise estatística, Obtenção de financiamento, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Cheng-Yang L; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Cheng-Yang L e Yun-Qi S.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital da Província de Liaoning. 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

- Kimura A. Contribution of genetic factors to the pathogenesis of dilated cardiomyopathy: the cause of dilated cardiomyopathy: genetic or acquired? (genetic-side). *Circ J*. 2011;75(7):1756-65.
- Parry DJ, Raskin RE, Poynter JA, Ribero IB, Bajona P, Rakowski H, et al. Short and medium term outcomes of surgery for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(4):1213-9.
- Efthimiadis GK, Pitsis A, Pagourelas ED, Kamperidis V, Kelpis T, Meditskou S, et al. Surgical septal myectomy for hypertrophic cardiomyopathy in Greece: a single-center initial experience. *Hellenic J Cardiol*. 2014;55(2):132-8.
- Rigopoulos AG, Seggewiss H. A decade of percutaneous septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 2011;75(1):28-37.
- Butz T, Horstkotte D, Koerfer J, Langer C, Seggewiss H, Faber L. Assessment of myocardial scarring by contrast enhanced magnetic resonance imaging in a patient 11 years after percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2010;145(1):e3-5.
- Jensen MK, Havndrup O, Hassager C, Helqvist S, Kelbaek H, Jorgensen E, et al. Survival and sudden cardiac death after septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Scand Cardiovasc J*. 2011;45(3):153-60.
- Jensen MK, Almaas VM, Jacobsson L, Hansen PR, Havndrup O, Aakhus S, et al. Long-term outcome of percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a Scandinavian multicenter study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(3):256-65.
- Chikkabasavaiah NA, Puttegowda B, Panneerselvam A, Ananthakrishna R, Kapanigowda AP, Basavappa R. Remote infarction following percutaneous transluminal septal myocardial ablation: a report of two cases. *Cardiovasc Interv Ther*. 2011;26(2):142-6.
- Nemes A, Balázs E, Soliman OI, Sepp R, Csanády M, Forster T. Long-term prognostic value of coronary flow velocity reserve in patients with hypertrophic cardiomyopathy: 9-year follow-up results from SZEGED study. *Heart Vessels*. 2009;24(5):352-6.
- Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(25):e212-60.
- Caselli S, Maron MS, Urbano-Moral JA, Pandian NG, Maron BJ, Pelliccia A. Differentiating left ventricular hypertrophy in athletes from that in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2014;114(9):1383-9.
- Rosella LC, Lebenbaum M, Fitzpatrick T, Zuk A, Booth GL. Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes in Canada (2007-2011) According to Fasting Plasma Glucose and HbA1c Screening Criteria. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1299-305.
- Moon J, Cho JJ, Shim CY, Ha JW, Jang Y, Chung N, et al. Abnormal myocardial capillary density in apical hypertrophic cardiomyopathy can be assessed by myocardial contrast echocardiography. *Circ J*. 2010;74(10):2166-72.
- Madsen LH, Lund T, Grieg Z, Nygaard S, Holmvang L, Jurlander B, et al. Cardiac troponin I degradation in serum of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy undergoing percutaneous septal ablation. *Cardiology*. 2009;114(3):167-73.
- Gomes OM, Coelho AA, Osterne EC, Abrantes RD. Coronary morphology and conduction system disturbance induced by therapeutic embolization of the coronary septal artery. *Heart Surg Forum*. 2010;13(1):E45-8.
- Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H. Percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: managing the risk of procedure-related AV conduction disturbances. *Int J Cardiol*. 2007;119(2):163-7.
- El-Jack SS, Nasif M, Blake JW, Dixon SR, Grines CL, O'Neill WW. Predictors of complete heart block after alcohol septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy and the timing of pacemaker implantation. *J Interv Cardiol*. 2007;20(1):73-6.
- van der Lee C, Scholzel B, ten Berg JM, Geleijnse ML, Idzerda HH, van Domburg RT, et al. Usefulness of clinical, echocardiographic, and procedural characteristics to predict outcome after percutaneous transluminal septal myocardial ablation. *Am J Cardiol*. 2008;101(9):1315-20.
- Veselka J, Zemánek D, Tomasov P, Duchonová R, Linhartová K. Alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: ultra-low dose of alcohol (1 ml) is still effective. *Heart Vessels*. 2009;24(1):27-31.
- Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124(24): 2761-96.
- Qiao SB, Yuan JS. How to improve the safety of percutaneous transluminal septal myocardial ablation. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2011;39(3):193-5.



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

Ablação Septal na Miocardiopatia Hipertrófica Obstrutiva (MCHO)

Septal Ablation in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (oHCM)

Dirceu Rodrigues Almeida^{ID}

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

Minieditorial referente ao artigo: *Análise Retrospectiva de Fatores de Risco para Complicações Relacionadas com Ablação Química na Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva*

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a doença cardíaca genética mais comum, com uma prevalência de 1 caso para 500 indivíduos.¹ A doença apresenta-se de forma muito heterogênea no tocante ao seu fenótipo, sendo a principal causa de morte súbita em atletas que morrem em competição.^{1,2} Felizmente, a maioria dos pacientes se apresentam assintomáticos ou com poucos sintomas e terão uma expectativa de vida muito próxima dos indivíduos sem a doença.² Entretanto, alguns pacientes vão desenvolver sintomas como angina, dispneia, palpitações, síncope e mesmo a morte súbita causada, geralmente, por arritmia ventricular. Aproximadamente, 2/3 dos pacientes portadores de CMH apresentam significante gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo (VE) em repouso ou durante manobras provocativas com drogas ou esforço.³ A presença de gradiente significativo, principalmente em repouso, caracteriza a MCHO e a presença do gradiente está relacionada com maior intensidade de sintomas e maior risco de morte.¹⁻³

O tratamento padrão dos pacientes sintomáticos e a utilização de fármacos como os betabloqueadores e/ou bloqueadores dos canais de cálcio, que reduzem gradiente e melhora a angina, a função diastólica e aumenta a tolerância ao esforço.¹⁻³ Entre 5 a 10% dos pacientes com MCHO são refratários ao tratamento farmacológico e devem receber consideração para tratamento invasivo: miomectomia cirúrgica (MC) ou ablação (alcoólização) septal (AS) com o objetivo de reduzir a massa muscular septal e aliviar a obstrução da via de saída do VE.^{4,5} Desde a sua introdução em 1995 por Sigwart et al.,⁵ a AS passou a ser uma alternativa ao tratamento cirúrgico, (que era considerado tratamento padrão-ouro para os pacientes com MCHO e refratários ao tratamento clínico). Após a introdução da AS, por ser atrativa para o paciente e para o médico se verificou um rápido e progressivo crescimento no número de procedimentos realizados, principalmente nos países

da Europa e rapidamente superou o número de cirurgias realizadas anualmente em todo o mundo e com resultados a curto e médio prazo semelhantes aos resultados obtidos com a cirurgia em centros de excelência, conforme dados de coortes de pacientes, registros e metanálises,^{6,7} já que não existem estudos randomizados comparando as duas formas de intervenção. Mas a despeito do crescimento expressivo no número de AS realizadas e após duas décadas de experiência, ainda existe certa controvérsia sobre a escolha do procedimento invasivo (AS ou MC?).^{4,8-11}

Por ter mais de 4 décadas de experiência, resultados consistentes a mais longo prazo e ser mais efetiva em reduzir o gradiente (elimina o gradiente em >90% dos casos), a diretriz europeia recomenda a cirurgia (miomectomia septal) realizada em centros especializados (mortalidade <2,0% e taxa de complicações <5%) como o procedimento de escolha (grau de recomendação Ia e nível de evidência B) e a AS como alternativa, com grau de recomendação IIa e nível de evidência C para pacientes selecionados, com contraindicação a cirurgia ou com alto risco cirúrgico ou ainda nos casos de insucesso da miomectomia.⁹

Cabe ressaltar que o fator determinante para se ter bons resultados com ambos os procedimentos e a experiência dos centros que devem ser medidas por mais de 50 procedimentos realizados/ano e mais de 20 procedimentos realizados por operador (cirurgião ou hemodinamicista), buscando taxas de mortalidade inferior a 2,0% e taxas de complicações abaixo de 5%.^{10,11}

Neste volume, Li et al.,¹² relatam a experiência de um único centro na China com a AS para tratamento da MCHO sintomática. O autor apresenta os resultados do procedimento em 224 pacientes, realizados de acordo com a preferência do paciente e/ou do médico assistente, em um período de 13 anos e após o segmento de 1 ano eles analisam de forma retrospectiva os fatores de risco para as complicações relacionadas ao procedimento (fase hospitalar). A taxa de complicações relacionadas ao procedimento foi de 36,23%, incluindo 4 mortes, 3 choques cardiogênicos, 6 episódios de fibrilação ventricular, 1 infarto do miocárdio, 20 bloqueios AV avançados e 4 implantes de marca-passo definitivo e mais 28 complicações menores. Na análise multivariada, apenas a hipertensão arterial se destacou como um forte preditor de complicações. A taxa de complicações graves reportada pelo autor é muito elevada quando comparada às grandes séries, de centros especializados e com alto volume de procedimentos.^{4,6-8,13}

No estudo de Li et al.,¹² fica claro que um dos fatores associados as elevadas taxas de complicações pode ter sido o relativo baixo número de procedimentos por ano, inclusão de pacientes mais idosos e com comorbidades e inclusão

Palavras-chave

Cardiomiopatia Hipertrófica/fisiopatologia; Cardiomiopatia Hipertrófica/terapia; Septos Cardíacos/patologia; Septos Cardíacos/efeito de drogas; Etanol/administração & dosagem; Pressão Sanguínea.

Correspondência: Dirceu Rodrigues Almeida •

Rua Viza, 400 apto 415. CEP 04633-050, Jardim Aeroporto, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: dirceu-almeida@uol.com.br

DOI: 10.5935/abc.20190066

de 46 pacientes hipertensos, que geralmente tem septo interventricular sigmoide, menos espesso; e a hipertrofia pode ser secundária a hipertensão e não necessariamente são portadores de MCHO, além de piorar a função diastólica e mais comorbidades como diabetes, doença coronária e fibrilação atrial.

Nas grandes séries que avaliaram complicações, sempre se destacam como preditores de baixas taxas de complicações fatores relacionados a experiência do centro e do operador e também à seleção dos pacientes para AS, destacando-se idade, comorbidades, bloqueios de ramos preexistentes e fatores anatômicos e funcionais como determinante de complicações e também da taxa de sucesso do procedimento.¹³

Na seleção dos pacientes para tratamento invasivo devemos nos assegurar da real refratariedade ao tratamento clínico (presente em 5% dos pacientes no nosso centro), avaliar a presença e impacto das comorbidades, avaliação criteriosa do gradiente, principalmente o gradiente em repouso, já que não sabemos a real influência do gradiente provocado por estímulo inotrópico na gênese dos sintomas e no risco de morte. O gradiente em repouso deve ser >30 mmHg ou idealmente >50 mmHg, a espessura septal basal >15 mm ou

idealmente >18 mm, se assegurar que o gradiente está na via de saída e não na porção médio ventricular (10 a 15% dos casos), presença do movimento sistólico anterior do folheto mitral, grau e mecanismo da insuficiência mitral, anatomia do músculo papilar e, fundamentalmente, a anatomia da artéria septal dominante, a dependência de colateral, fonte de colateral, risco de infarto remoto e, por fim, fatores técnicos com material apropriado, teste com balão para ver se há redução do gradiente, quantidade de álcool a ser injetada e monitoração do procedimento com eco com contraste para se evitar grandes infartos.^{1,3,4,13}

Na escolha do tipo de procedimento invasivo, MC ou AS, além da criteriosa seleção dos pacientes, o que tem de se considerar com muito rigor e que mesmo pacientes sintomáticos tem risco de morte anual <3%, assim, a disponibilidade de centros especializados e operadores com experiência nos dois procedimentos é mandatória, visto que ambos os procedimentos invasivos só demonstraram até aqui impacto e reduzir sintomas e melhorar qualidade de vida e nenhum se mostrou capaz de reduzir o risco da morte súbita, que é a grande preocupação, principalmente nos pacientes mais jovens.^{8,13} Lembrando sempre que o mais importante é “tratar o paciente e não apenas o gradiente”.

Referências

1. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(20):655-68.
2. Marian AJ, Braunwal E. Hypertrophic cardiomyopathy genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res*. 2017;121(7):749-70.
3. Maron BJ, Ommem SR, Sensarian C, Spirito P, Maron S. Hypertrophic cardiomyopathy present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):83-99.
4. Nishimura RA, Seggewiss H, Schaff HV. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: surgical myectomy and septal ablation. *Circ Res*. 2017;121(7):771-83.
5. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 1995;346(8969):211-4.
6. Veselka J, Faber L, Liebrechts M, Cooper R, Januska J, Krejci J, et al. Outcome of alcohol septal ablation in mildly symptomatic patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a long-term follow-Up study based on the Euro-Alcohol Septal Ablation Registry. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):1-6.
7. Osman M, Kheiri B, Osman K, Barbarawi M, Alhamoud H, Alqahtani F, et al. Alcohol septal ablation vs myectomy for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2019; 42(1):190-7.
8. Vriesendorp PA, Liebrechts M, Steggerda RC, Schinkel AFL. Long-Term outcomes after medical and Invasive Treatment in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Heart Fail*. 2014;2(6):630-6.
9. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA. Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
10. Liebrechts M, Faber L, Jansen MK, Vriesendorp A, Januska J, Krejci J, et al. Outcomes of alcohol septal ablation in younger patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;10(11):1134-43.
11. Spirito P, Rossi J, Maron BJ. Alcohol septal ablation: in which patients and why? *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(4):369-75.
12. Li CY, Shi YQ. Análise retrospectiva de fatores de risco para complicações relacionadas com ablação química na cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(4):432-438.
13. Rigopoulos AG, Seggewiss H. Twenty years of alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev*. 2016;12(4):285-96.



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

Dessincronia Intra-atrial à Ressonância Magnética Cardíaca para Quantificação da Remodelação Tecidual em Pacientes com Fibrilação Atrial

Intra-Atrial Dyssynchrony Using Cardiac Magnetic Resonance to Quantify Tissue Remodeling in Patients with Atrial Fibrillation

Luisa Allen Ciuffo,^{1,2} João Lima,³ Henrique Doria de Vasconcellos,² Muhammad Balouch,² Susumu Tao,² Saman Nazarian,² David D. Spragg,² Joseph E. Marine,² Ronald D. Berger,² Hugh Calkins,² Hiroshi Ashikaga²

University of New Mexico,¹ New Mexico - Estados Unidos da América

The Johns Hopkins University,² Baltimore - Estados Unidos da América

Johns Hopkins Hospital and Health System,³ Baltimore - Estados Unidos da América

Resumo

Fundamento: Estudos recentes sugerem que o realce tardio com gadolínio (RTG) no átrio esquerdo (AE) pode quantificar a remodelação tecidual subjacente que abriga a fibrilação atrial (FA). No entanto, a quantificação do RTG-AE requer um trabalho intenso de aquisição por ressonância magnética e pós-processamento em centros experientes. A avaliação da dessincronia intra-atrial no AE é uma técnica de imagem emergente que prediz a recorrência da FA após ablação por cateter. Nós levantamos as hipóteses de que 1) a dessincronia intra-atrial está associada ao RTG-AE em pacientes com FA e 2) a dessincronia intra-atrial é maior em pacientes com FA persistente do que naqueles com FA paroxística.

Método: Realizamos um estudo transversal comparando a dessincronia intra-atrial no AE e o RTG-AE em 146 pacientes com história de FA (60,0 ± 10,0 anos, 30,1% com FA não paroxística) submetidos à ressonância magnética cardíaca (RMC) durante ritmo sinusal antes da ablação da FA. Com utilização de RMC com tissue tracking, medimos o strain longitudinal do AE em cortes de duas e quatro câmaras. Definimos a dessincronia intra-atrial como o desvio padrão (DP) do tempo até o pico do strain longitudinal (DP-TPS, em %) e o DP do tempo até o pico do strain antes da contração atrial corrigido pela duração do ciclo (DP-TPS_{preA}, em %). Utilizamos a razão da intensidade da imagem (RIM) para quantificar o RTG-AE.

Resultados: A análise da dessincronia intra-atrial levou 9 ± 5 minutos por caso. A análise multivariada mostrou que a dessincronia intra-atrial no AE esteve independentemente associada ao RTG-AE. Além disso, a dessincronia intra-atrial no AE foi significativamente maior em pacientes com FA persistente do que naqueles com FA paroxística. Por outro lado, não houve diferença significativa no RTG-AE entre pacientes com FA persistente e paroxística. A dessincronia intra-atrial no AE mostrou excelente reprodutibilidade e sua análise foi menos demorada (5 ± 9 minutos) do que o RTG-AE (60 ± 20 minutos).

Conclusão: A dessincronia intra-atrial no AE é um índice rápido, reprodutível e independentemente associado ao RTG-AE para indicar remodelação tecidual subjacente. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(4):441-450)

Palavras-chave: Átrios do Coração; Fibrilação Atrial; Diagnóstico por Imagem; Ecocardiografia/métodos; Espectroscopia de Ressonância Magnética.

Abstract

Background: Recent studies suggest that left atrial (LA) late gadolinium enhancement (LGE) can quantify the underlying tissue remodeling that harbors atrial fibrillation (AF). However, quantification of LA-LGE requires labor-intensive magnetic resonance imaging acquisition and postprocessing at experienced centers. LA intra-atrial dyssynchrony assessment is an emerging imaging technique that predicts AF recurrence after catheter ablation. We hypothesized that 1) LA intra-atrial dyssynchrony is associated with LA-LGE in patients with AF and 2) LA intra-atrial dyssynchrony is greater in patients with persistent AF than in those with paroxysmal AF.

Method: We conducted a cross-sectional study comparing LA intra-atrial dyssynchrony and LA-LGE in 146 patients with a history of AF (60.0 ± 10.0 years, 30.1% nonparoxysmal AF) who underwent pre-AF ablation cardiac magnetic resonance (CMR) in sinus rhythm. Using tissue-tracking CMR, we measured the LA longitudinal strain in two- and four-chamber views. We defined intra-atrial dyssynchrony as the standard deviation (SD) of the time to peak longitudinal strain (SD-TPS, in %) and the SD of the time to the peak pre-atrial contraction strain corrected by the cycle length (SD-TPS_{preA}, in %). We used the image intensity ratio (IIR) to quantify LA-LGE.

Results: Intra-atrial dyssynchrony analysis took 5 ± 9 minutes per case. Multivariable analysis showed that LA intra-atrial dyssynchrony was independently associated with LA-LGE. In addition, LA intra-atrial dyssynchrony was significantly greater in patients with persistent AF than those with paroxysmal AF. In contrast, there was no significant difference in LA-LGE between patients with persistent and paroxysmal AF. LA intra-atrial dyssynchrony showed excellent reproducibility and its analysis was less time-consuming (5 ± 9 minutes) than the LA-LGE (60 ± 20 minutes).

Conclusion: LA Intra-atrial dyssynchrony is a quick and reproducible index that is independently associated with LA-LGE to reflect the underlying tissue remodeling. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(4):441-450)

Keywords: Heart Atria; Atrial Fibrillation; Diagnostic Imaging; Echocardiography/methods; Magnetic Resonance Spectroscopy.

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

Correspondência: Luisa Allen Ciuffo •

University of New Mexico, 2211. 87131-1466, Lomas Blvd NE Albuquerque, Novo México – EUA

E-mail: iallem@hotmail.com

Artigo recebido em 21/10/2018, revisado em 05/01/2019, aceito em 21/01/2019

DOI: 10.5935/abc.20190064

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais prevalente¹ e um fator preditor independente de acidente vascular cerebral² e demência.³ O tratamento de base para a FA refratária a medicamentos é a terapia invasiva de ablação por cateter com isolamento das veias pulmonares (IVP), mas a taxa de recorrência após IVP é relativamente alta.⁴ A avaliação pré-procedimento do realce tardio com gadolínio (RTG) no átrio esquerdo (AE) é um preditor de recorrência de FA após IVP.^{5,6} O RTG-AE pode ser considerado um indicador de remodelação tecidual subjacente, representada pela substituição fibrótica que promove a FA. Embora o RTG-AE tenha potencial para melhorar os desfechos clínicos do IVP ao refinar a seleção de pacientes, sua principal limitação é a exigência de trabalhosa aquisição por ressonância magnética (RM) e pós-processamento, que nem sempre são compatíveis com o fluxo de trabalho clínico. Além disso, o RTG-AE requer administração de contraste endovenoso, o que é contraindicado em subgrupos de candidatos ao IVP, como indivíduos com insuficiência renal ou reações alérgicas a contrastes à base de gadolínio. Com isto, o RTG-AE não faz parte da prática clínica padrão, exceto em centros experientes.⁷

Nós demonstramos recentemente que a avaliação pré-procedimento da dessincronia intra-atrial no AE prediz recorrência de FA após IVP.⁸ A avaliação utiliza a tecnologia de *tissue tracking* que pode ser aplicada a qualquer cinerressonância rotineira e que não requer administração endovenosa de contraste.⁹ É simples e rápida, baseada apenas em dois cortes de eixo longo (duas e quatro câmaras) de cinerressonância de rotina. Como a estrutura e a função do AE refletem a fibrose tecidual subjacente,¹⁰ é possível que a dessincronia intra-atrial no AE sirva como um substituto para o RTG-AE.

Neste estudo, nós levantamos a hipótese de que a dessincronia intra-atrial no AE está associada ao RTG-AE em pacientes com FA. Além disso, supomos que a dessincronia intra-atrial no AE é maior em pacientes com FA persistente do que naqueles com FA paroxística. Para testar estas hipóteses, realizamos um estudo transversal para avaliar a dessincronia intra-atrial no AE e o RTG-AE em pacientes com FA paroxística ou persistente. Também quantificamos o tempo necessário para o pós-processamento e a reprodutibilidade interleitor e intra-leitor da dessincronia intra-atrial no AE.

Métodos

População do estudo

Foram incluídos 146 pacientes consecutivos com FA sintomática e refratária a medicamentos, encaminhados para ablação por cateter no *Johns Hopkins Hospital* entre junho de 2010 e dezembro de 2015 e submetidos a RM cardíaca (RMC) antes do procedimento. Pacientes com prévia ablação de FA ou procedimento cirúrgico no AE foram excluídos. Com base nas diretrizes mais recentes da *Heart Rhythm Society*, a FA paroxística foi definida como FA com reversão espontânea ou por intervenção dentro de 7 dias do seu início. A FA persistente foi definida como FA contínua, sustentada além de 7 dias.⁷ Pacientes em FA no momento da RMC também foram excluídos. O protocolo foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional do *Johns Hopkins Hospital*, e todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito.

Protocolo de RMC

A RMC foi realizada com um aparelho de 1,5 Tesla (Avanto; Siemens Medical Systems, Erlangen, Alemanha), uma bobina de corpo do tipo arranjo de fase (*phased array*) de 6 canais em combinação com uma bobina de coluna de 6 canais. As imagens de cine-RMC foram adquiridas em sincronia com o ECG (*gated*) no eixo longo de duas e quatro câmaras por sequência *true fast imaging with steady-state precession* (TrueFISP) com os seguintes parâmetros: TE/TR 3,0/1,5 ms; ângulo de inclinação 78°; dimensão do pixel no plano de 1,5 × 1,5 mm²; espessura do corte 8 mm; intervalo entre cortes 2 mm; 30 imagens por intervalo R-R no ECG com uma resolução temporal de 20-40 ms. Os pacientes também foram submetidos ao RTG com navegador respiratório e em sincronia com o ECG (*gated*) para quantificação da fibrose no AE (Figura 3). As imagens de RTG foram adquiridas dentro de 15-25 minutos após a injeção de gadopentetato de dimeglumina (0,2 mmol/kg; Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Montville, NJ, EUA) com utilização de uma sequência 3D do tipo *fast spoiled gradient-recalled echo* com saturação de gordura e inversão-recuperação com os seguintes parâmetros: TE/TR 1,52/3,8 ms; ângulo de inclinação 10°; dimensão do pixel no plano de 1,3 × 1,3 mm²; espessura do corte 2,0 mm. O tempo de disparo para as imagens tridimensionais (3D) do RTG foi otimizado para a aquisição de dados de imagem durante a diástole do AE, conforme determinado pelas imagens de cine-RMC. O tempo de inversão ideal foi determinado por uma sequência *scout* para o tempo de inversão (mediana 270 ms, intervalo 240-290 ms) para maximizar a anulação do miocárdio no AE. A razão da intensidade de imagem (RIM),¹¹ foi medida para quantificar o RTG-AE com utilização do QMass MR (versão 7.2; Medis Medical Imaging Systems bv, Leiden, Holanda) em imagens axiais de dados de imagem axial 3D. Resumidamente, a RIM é uma intensidade de sinal do RTG-AE normalizada pela média da intensidade do sinal do *pool* de sangue do AE. O limiar da RIM de 1,22, que corresponde à voltagem bipolar de 0,3 mV no eletrograma intracardíaco, foi utilizado para definir a fibrose miocárdica.^{12,13} As imagens de RMC obtidas antes do procedimento foram adquiridas dentro de um intervalo de 15 a 25 minutos (média 18,8 ± 2,4 minutos).

Análise da ressonância magnética

Dessincronia intra-atrial no átrio esquerdo

O programa *Multimodality Tissue Tracking* (MTT, versão 6.1, Toshiba, Japão) foi utilizado para quantificar no AE o *strain* longitudinal e os *strain rates* em cortes de duas e quatro câmaras. A acurácia e a reprodutibilidade do MTT foram validadas anteriormente.^{9,14} Resumidamente, um operador experiente, cego para o tipo de FA, definiu as bordas endocárdica e epicárdica do AE ao final da diástole do AE (Figura 1). A confluência das veias pulmonares e o apêndice atrial esquerdo foram excluídos conforme apropriado. O programa propaga automaticamente as bordas endocárdicas/epicárdicas durante todo o ciclo cardíaco através de um algoritmo de correspondência de modelos.¹⁴ Por último, o operador verificava a qualidade do *tracking* gerado pelo MTT. O programa divide automaticamente o AE em seis segmentos de comprimento igual em cada um dos cortes de duas e quatro

câmaras, resultando em um total de 12 segmentos (Figura 1). O *strain* longitudinal e o *strain rate* foram calculados dentro de cada um dos 12 segmentos (Figura 2). Com base nestas curvas, definimos cinco índices de dessincronia intra-atrial no AE, da seguinte forma:^{15,16}

- DP-tempo até o pico do *strain* (DP-TPS): desvio padrão do tempo até o pico do *strain* longitudinal em 12 segmentos. Este índice quantifica a dessincronia intra-atrial da função de reservatório do AE.
- DP-tempo até o pico do *strain* antes da contração atrial (DP-TPS_{preA}): Desvio padrão do tempo até o pico do *strain* antes da contração atrial nos 12 segmentos. Este índice quantifica a dessincronia intra-atrial do reservatório e da função de condução do AE.

Um valor mais alto de cada índice reflete um grau maior de dessincronia intra-atrial. Também apresentamos os valores da dessincronia do AE em porcentagem (DP, %) do intervalo R-R'. Uma avaliação semelhante da dessincronia no AE foi publicada e validada anteriormente com utilização da ecocardiografia 3D versus a ecocardiografia bidimensional (2D) padrão em uma população de indivíduos com FA paroxística e FA persistente em relação a indivíduos saudáveis.^{17,18} De um total de 1.752 segmentos, 34 (1,94%) foram excluídos da análise por não terem apresentado picos bem definidos nas curvas de *strain*/*strain rate*. Ao todo, 22 indivíduos apresentavam ao menos um segmento não analisável, dos quais 15 estavam no grupo com FA persistente e 7 no grupo com FA paroxística (p = 0,02).

Função do AE

A análise funcional do AE foi descrita anteriormente.¹⁶ O *strain* longitudinal do AE e o *strain rate* foram calculados pela média dos valores do *strain* em todos os 12 segmentos obtidos nos cortes de eixo longo de duas e quatro câmaras. Valores positivos e negativos de *strain* indicam alongamento e encurtamento, respectivamente, em relação à configuração de referência ao final da diástole ventricular, definida como o pico da onda R no ECG de superfície. O *strain* longitudinal máximo do AE (S_{max}) e o *strain* de contração pré-atrial (S_{preA}) foram identificados a partir da curva de *strain* (Figura 2); os

strain rates na sístole do ventrículo esquerdo (VE; SR_{sl}, início da diástole do VE (SR_{el}) e na contração do AE (SR_a) foram obtidos a partir da curva de *strain rate*. A curva de volume do AE foi gerada pelo método biplano de Simpson modificado, que foi validado pelo método de área-comprimento¹⁹⁻²¹ e o volume máximo do AE (V_{max}), volume pré-contração do AE (V_{preA}) e o volume mínimo do AE (V_{min}) foram extraídos. Todos os volumes do AE foram normalizados pela área de superfície corporal com base na fórmula de Haycock.²² As frações de esvaziamento (FE) do AE foram calculadas da seguinte forma: FE total do AE = (V_{max} - V_{min}) × 100% / V_{max}; FE passiva do AE = (V_{max} - V_{preA}) × 100% / V_{max} e FE ativa do AE = (V_{preA} - V_{min}) × 100% / V_{preA}.

Protocolo de ablação

O tratamento da FA com ablação por cateter com IVP foi realizado com auxílio de um sistema de mapeamento eletroanatômico com um módulo de integração de imagens (CARTO e CARTOMERGE®, Biosense Webster, Irvine, CA, EUA) para integrar a RMC pré-procedimento. O isolamento elétrico das veias pulmonares foi confirmado por um cateter de mapeamento multipolar circular (Lasso, Biosense Webster, Irvine, CA, EUA). Nos casos de FA persistente, o procedimento de ablação incluía habitualmente estratégias de ablação complementar. A ablação foi realizada com um cateter de ablação por radiofrequência por irrigação aberta com ou sem sensor de força, ou com um cateter balão para criablação.

Reprodutibilidade

A reprodutibilidade intraleitor foi estabelecida por um observador que realizou análise dupla dos 15 estudos, com um intervalo de 7 dias entre as duas análises. A reprodutibilidade interleitor foi avaliada por dois observadores que analisaram os mesmos 15 casos. O segundo observador estava cego em relação aos resultados do primeiro observador.

Análise estatística

Os dados estão apresentados como média ± DP para variáveis contínuas com distribuição normal, como mediana e intervalo interquartil (IIQ) para variáveis contínuas com

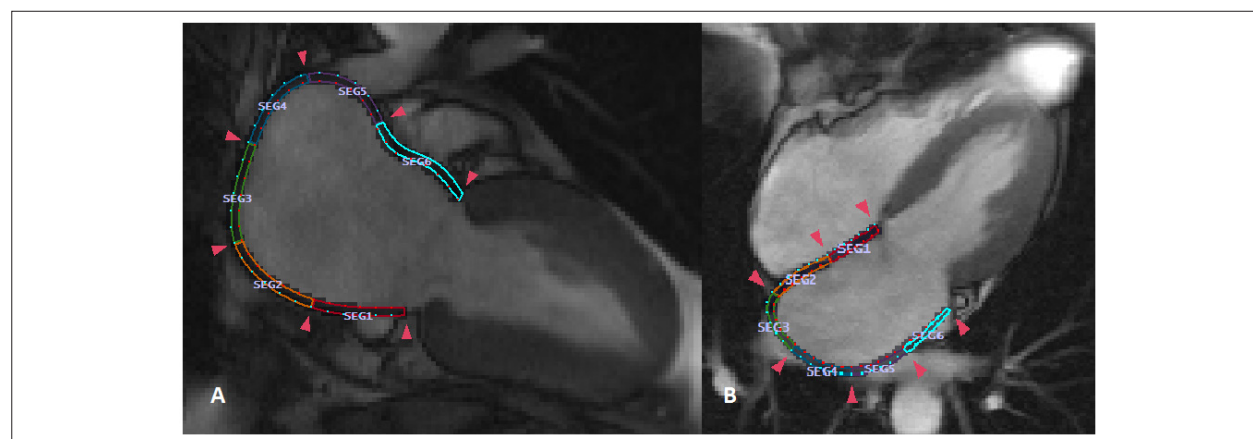


Figura 1 – Quantificação da função regional atrial esquerda com cinerressonância magnética cardíaca. As imagens mostram um total de 12 segmentos codificados por cores no átrio esquerdo. A: corte de duas câmaras com seis segmentos de comprimento igual; B: corte de quatro câmaras com seis segmentos de comprimento igual.

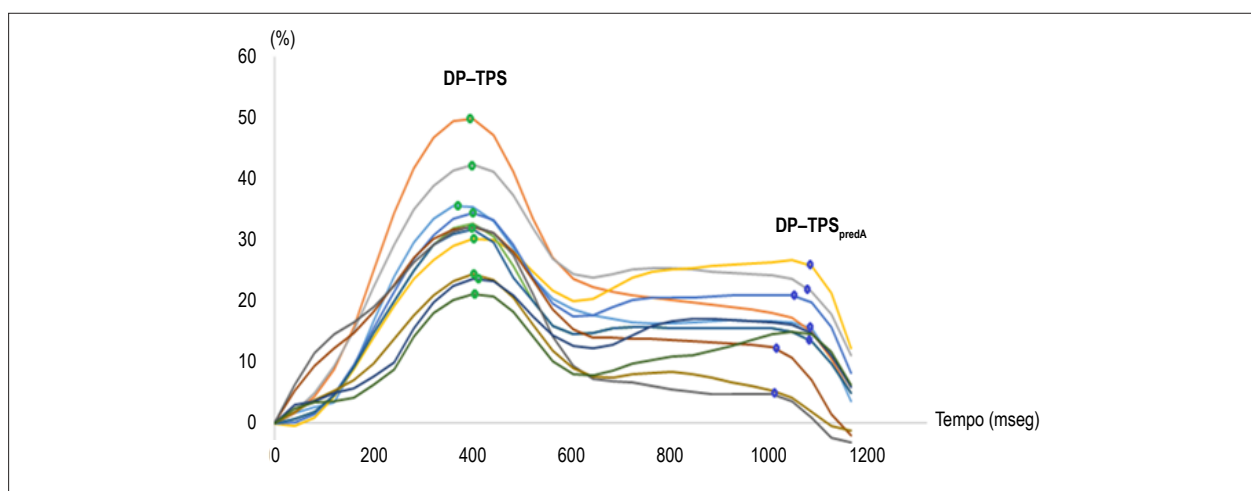


Figura 2 – Curvas de strain de todos os 12 segmentos. Pontos verdes, desvio padrão do tempo até o pico do strain longitudinal (DP-TPS) de cada segmento; pontos azuis, desvio padrão do tempo até o pico do strain antes da contração atrial (DP-TPS_{preA}) de cada segmento.

distribuição não normal e como porcentagens para variáveis categóricas. Comparação entre os grupos foi realizada por meio do teste *t* de Student, teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher, conforme apropriado. Análises de regressão linear multivariada e correlação de Pearson também foram utilizadas para examinar a relação entre a dessincronia intra-atrial no AE e o RTG-AE. Quatro modelos de regressão linear são apresentados: Modelo 1 (não ajustado), Modelo 2 (ajustado para as seguintes características clínicas: idade, sexo, tipo de FA, índice de massa corporal [IMC], história de insuficiência cardíaca, hipertensão e apneia obstrutiva do sono) e Modelo 3 (Modelo 2 + $V_{\min}$ e $S_{\max}$). Índices de dessincronia intra-atrial no AE e RTG-AE foram transformados em log por terem distribuição não normal. Também avaliamos a possibilidade de interação entre a dessincronia intra-atrial no AE e o tipo de FA. O coeficiente de correlação de Pearson foi categorizado com as seguintes correlações: fraca, 0; leve, 0,01-0,20; baixa, 0,21-0,40; moderada, 0,41-0,60; boa, 0,61-0,80 e excelente, 0,81-1,00. Em um subgrupo de participantes selecionados aleatoriamente ($n = 15$), foi realizada análise de Bland-Altman para quantificar a reprodutibilidade intraobservador e interobservador e a reprodutibilidade interestudo. Além disso, foi avaliado o coeficiente de correlação intraclasse (CCI) com um modelo aleatório de duas vias, no qual a concordância foi categorizada da seguinte maneira: CCI $< 0,40$, pobre; CCI 0,40-0,75, regular a boa; e CCI $> 0,75$, excelente. A análise estatística foi realizada com o programa Stata, versão 12.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, EUA).

Resultados

Clínico

Foram incluídos na análise final 146 pacientes, cujas características clínicas estão resumidas na Tabela 1. Havia 61 (29,3%) pacientes do sexo feminino e a média de idade foi de $60,0 \pm 10,0$ anos. Um total de 102 pacientes (69,8%) apresentava FA paroxística no período do procedimento.

As características clínicas basais e o uso de medicamentos foram semelhantes nos pacientes com FA paroxística e naqueles com FA persistente, conforme demonstrado na Tabela 1; 4 de 44 pacientes (9,1%) no grupo persistente e 2 de 102 pacientes (2,0%) no grupo paroxístico haviam sido submetidos à cardioversão 3-4 semanas antes da RMC ($p = 0,158$).

Função atrial esquerda, dessincronia intra-atrial e tipo de fibrilação atrial

Pacientes com FA persistente apresentaram menor fração de esvaziamento do AE (FEAE) total, FEAE ativa, SR, SRe, SRa e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em relação aos pacientes com FA paroxística (Tabela 2). Além disso, o DP-TPS foi significativamente maior em pacientes com FA persistente do que naqueles com FA paroxística (medianas 3,6% e 2,9%, respectivamente, $p = 0,036$). O DP-TPS_{preA} não foi significativamente diferente entre os tipos de FA (4,6% versus 3,7%, respectivamente, $p = 0,227$) (Tabela 2). A análise da dessincronia foi realizada de forma consistente em todos os casos e levou 5 ± 9 minutos por caso. Não houve diferença na quantidade de tempo necessária para a análise da dessincronia entre os tipos de FA ($p = 0,35$).

Dessincronia do AE e RTG-AE

Não houve diferença significativa na extensão da fibrose do AE quantificada por RTG entre os tipos de FA (11,6 [6-17,6]% da superfície do AE versus 13,8 [7,6-28,4] % da superfície do AE; $p = 0,061$). No Modelo 1, o DP-TPS e o DP-TPS_{preA} transformados em log foram associados com o grau de realce do RTG-AE do AE transformado em log (Tabela 3). Após ajuste para a idade, sexo, IMC, tipo de FA, história de insuficiência cardíaca, apneia obstrutiva do sono, hipertensão, $V_{\min}$ e $S_{\max}$, ambos os índices DP-TPS e DP-TPS_{preA} permaneceram significativamente associados ao RTG-AE (DP-TPS, $\beta: 0,60$, $p = 0,001$; DP-TPS_{preA}, $\beta: 0,18$, $p = 0,045$) (Tabela 3). A Figura 4 mostra a relação entre o RTG-AE e a dessincronia intra-atrial do AE. Não houve uma interação multiplicativa significativa entre o tipo de FA

Tabela 1 – Características basais

	Geral (n = 146)	FA paroxística (n = 102)	FA persistente (n = 44)	p
Clínico				
Idade, anos	60,0 ± 10,0	60,0 ± 10,1	59,7 ± 9,8	0,906
Índice de massa corporal, kg/m ²	28,4 ± 5,5	28,0 ± 5,4	29,9 ± 5,3	0,073
Homens, n (%)	102 (70,0)	74 (72,5)	28 (63,3)	0,134
Insuficiência cardíaca, n (%)	14 (9,6)	8 (7,8)	6 (13,6)	0,082
Doença arterial coronariana/doença vascular, n (%)	12 (8,2)	10 (9,8)	2 (4,5)	0,536
Diabetes, n (%)	15 (15,4)	12 (11,8)	3 (6,8)	0,704
Hipertensão, n (%)	60 (41,1)	42 (41,2)	18 (40,9)	0,154
História de AVC/AIT, n (%)	9 (6,2)	8 (7,8)	1 (2,3)	0,351
CHA ₂ DS ₂ -VAS _C	1,60 ± 1,5	1,5 ± 1,6	1,6 ± 1,2	0,942
Apneia obstrutiva do sono, n (%)	23 (15,8)	17 (16,7)	6 (13,6)	0,796
Estratégia de ablação (crioablação), n (%)	34 (23,3)	28 (27,5)	6 (13,6)	0,324
Medicamento				
IECA/BRA, n (%)	37 (25,3)	24 (23,5)	13 (29,5)	0,389
Betabloqueadores, n (%)	81 (56,3)	62 (60,8)	19 (43,2)	0,788
Bloqueadores dos canais de cálcio, n (%)	33 (22,9)	26 (25,5)	7 (15,9)	0,637
Número de drogas antiarrítmicas	1,2 ± 0,8	1,2 ± 0,8	1,4 ± 0,7	0,108

Os valores estão apresentados como média ± desvio-padrão, n (%) ou mediana. FA: fibrilação atrial; AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório; IECA/BRA: inibidor da enzima conversora de angiotensina e bloqueador do receptor da angiotensina; CHA₂DS₂-VAS_C: escore de avaliação do risco de acidente vascular cerebral na fibrilação atrial.

e a dessincronia intra-atrial no AE (termos de interação para DP-TPS: 0,008, $p = 0,258$ e para DP-TPS_{preAE}: 0,003, $p = 0,158$). A análise do RTG-AE foi realizada de forma consistente em todos os casos e levou 60 ± 20 minutos por caso, dependendo da qualidade da imagem.

Dessincronia: reprodutibilidade interleitor e intraleitor

A variabilidade interobservador e intraobservador da análise do AE para o método de MTT foi avaliada em 15 indivíduos selecionados aleatoriamente (Tabela 4, Figura 5). Todos os parâmetros apresentaram excelente reprodutibilidade intraobservador (CCI 0,86 e 0,85 para DP-TPS e DP-TPS_{preAE} respectivamente, $p < 0,001$) (Figura 5), sem viés sistemático significativo. Além disso, ambos os parâmetros apresentaram boa a excelente reprodutibilidade interobservador (CCI 0,86 e 0,74 para DP-TPS e DP-TPS_{preAE} respectivamente, $p < 0,001$) (Figura 5).

Discussão

Os principais resultados estão resumidos a seguir: 1) A dessincronia intra-atrial no AE esteve independentemente associada ao RTG-AE, 2) a dessincronia intra-atrial no AE foi significativamente maior nos pacientes com FA persistente do que naqueles com FA paroxística, 3) a dessincronia intra-atrial no AE é um índice reprodutível e 4) a análise da dessincronia intra-atrial no AE é menos demorada do que o RTG-AE.

RTG-AE e dessincronia

Nossa análise multivariada mostrou que a dessincronia intra-atrial no AE está associada ao RTG-AE após ajuste para

fatores de risco clínicos, incluindo o tipo de FA. Este achado serve como evidência para o uso potencial da dessincronia intra-atrial no AE como um substituto para o RTG-AE. Além disso, nossa análise mostrou que pacientes com FA persistente apresentavam dessincronia intra-atrial no AE significativamente maior do que aqueles com FA paroxística. Por outro lado, não houve diferença significativa no RTG-AE entre pacientes com FA persistente e FA paroxística, embora tenha ocorrido uma tendência para uma extensão maior de RTG-AE com FA persistente. Uma explicação possível para estes resultados é que a dessincronia intra-atrial provavelmente reflete mudanças sutis na arquitetura atrial que podem gerar FA, mas que não são captadas pelo RTG ou por outros índices de função do AE. De fato, a dessincronia mecânica foi um marcador mais específico de recorrência de FA após ablação de FA quando comparada à cicatriz e função atrial esquerda (8). Dificuldades técnicas associadas à aquisição e processamento do RTG-AE também podem explicar o achado. Por exemplo, a parede fina do AE (~3 mm) representa um desafio para a resolução espacial da RMC. Além disso, apenas uma pequena fração do contraste administrado por via endovenosa perfunde a parede do AE, pois a grande maioria perfunde os ventrículos através das artérias coronárias. Nosso resultado também mostrou que a análise da dessincronia intra-atrial do AE foi menos demorada (5 ± 9 minutos) do que o RTG-AE (60 ± 20 minutos). Este achado sugere que a implementação da análise de dessincronia intra-atrial no AE na prática clínica diária não impediria significativamente o fluxo de trabalho clínico na avaliação pré-procedimento. A possibilidade de que o atordoamento atrial induzido por cardioversão possa ter

Tabela 2 – Parâmetros funcionais do átrio esquerdo por grupos

	FA paroxística (n = 102)		FA persistente (n = 44)		p
	Média	IC 95%	Média	IC 95%	
Estrutura do AE					
Índice do volume mínimo do AE, mm³/m²	19,0 ± 7,8	18,5 – 21,4	23,0 ± 10,1	19,5 – 26,5	0,062
Índice do volume máximo do AE, mm³/m²	38,8 ± 10,5	36,8 - 40,8	39,6 ± 11,7	35,6 – 43,7	0,691
Função do AE					
FEAE total, %	49,5 ± 10,0	47,6 – 51,4	44,0 ± 12,6	39,6 – 48,3	0,008
FEAE passiva, %	22,9 ± 7,3	21,6 – 24,3	20,7 ± 8,3	17,8 – 23,5	0,128
FEAE ativa, %	34,6 ± 10,8	32,5 – 36,6	29,5 ± 14,1	24,6 – 34,3	0,026
S _{max} ¹ , %	28,9 ± 8,9	27,2 – 30,5	26,0 ± 11,8	22,0 – 30,1	0,132
SR	1,1 ± 0,4	1,1 – 1,2	1,1 ± 0,5	0,9 – 1,3	0,347
SR _e	-1,1 ± 0,5	-1,2 – -1,0	-0,8 ± 0,4	-1,0 – -0,7	0,010
SR _a	-1,4 ± 0,5	-1,5 – -1,3	-1,1 ± 0,6	-1,3 – -0,9	0,011
FEVE, %	58,4 ± 6,0	57,0 – 59,8	53,4 ± 10,3	49,4 – 57,4	0,004
	Mediana	IIQ	Mediana	IIQ	p
Dessincronia					
Média TPS, ms	397,8	374,5 – 420,2	403,5	369,9 – 429,0	0,538
DP-TPS, %	2,9	2,1 – 3,9	3,6	2,3 – 4,9	0,036
Log - DP-TPS, %	1,0	0,7 – 1,4	1,1	0,8 – 1,6	0,036
Média DP-TPS _{preA} ¹ , ms	795,3	692,4 – 884,9	846,7	760,6 – 967,4	0,046
DP-TPS _{preA} ¹ , %	4,6	3,0 – 8,6	3,7	2,9 – 5,4	0,227
Log - DP-TPS _{preA} ¹ , %	1,5	1,1 – 2,2	1,3	1,1 – 1,7	0,177
Extensão RTG (% superfície do AE)	11,6	6,0 – 17,6	13,8	7,6 – 28,4	0,061
Log da extensão RTG (% superfície do AE)	2,4	1,8 – 2,9	2,6	2,0 – 3,3	0,061

Os dados estão apresentados como mediana (intervalo interquartil [IIQ]) ou média ± desvio padrão (DP). AE: átrio esquerdo; IC: intervalo de confiança; FEAE: fração de esvaziamento do AE; S_{max}: strain longitudinal máximo do AE; SR: pico da taxa do strain longitudinal; SR_e: strain rate no início da diástole; SR_a: strain rate na diástole tardia; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TPS: tempo até o pico do strain; TPS_{preA}¹: tempo até o pico do strain antes da contração atrial; RTG: realce tardio com gadolínio.

Tabela 3 – Análises univariada e multivariada

	Modelo 1 Não ajustado		Modelo 2 Variáveis clínicas		Modelo 3 Modelo 2 + V _{min} + S _{max}	
	β	p	β	p	β	p
Log - DP-TPS, %	0,66	< 0,001	0,57	0,001	0,60	0,001
Log - DP-TPS _{preA} ¹ , %	0,19	0,034	0,21	0,020	0,18	0,045

Modelo 2: ajustado para idade, sexo, tipo de fibrilação atrial, índice de massa corporal, história de insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, apneia obstrutiva do sono. Modelo 3: covariáveis incluídas no Modelo 2: além de volume mínimo do átrio esquerdo e strain longitudinal máximo do átrio esquerdo. V_{min}: volume mínimo do AE; S_{max}: strain longitudinal máximo do AE; DP: desvio padrão; TPS: tempo até o pico do strain; TPS_{preA}¹: tempo até o pico do strain antes da contração atrial.

confundido nossos achados é baixa, pois: 1) a cardioversão foi realizada em apenas uma minoria de pacientes em ambos os grupos e 2) não houve diferença significativa na fração de pacientes submetidos à cardioversão entre os dois grupos.

Reprodutibilidade da dessincronia no AE

Nossos resultados mostraram excelente reprodutibilidade intraleitor da dessincronia intra-atrial do AE, com variação do

CCI de 0,74 a 0,86 para DP-TPS, e 0,85 a 0,95 para DP-TPS_{preA}¹ e diferença média de 0 e -0,03, respectivamente (Tabela 4, Figura 5). A reprodutibilidade interleitor foi também de excelente a boa, com variação do CCI de 0,86 para DP-TPS e 0,74 para DP-TPS_{preA}¹ e uma diferença média de -0,05 e -0,09, respectivamente (Tabela 4, Figura 5). Tanto a reprodutibilidade intraleitor quanto a interleitor mostraram valores semelhantes aos descritos em estudos com ecocardiografia 2D e 3D.¹⁷

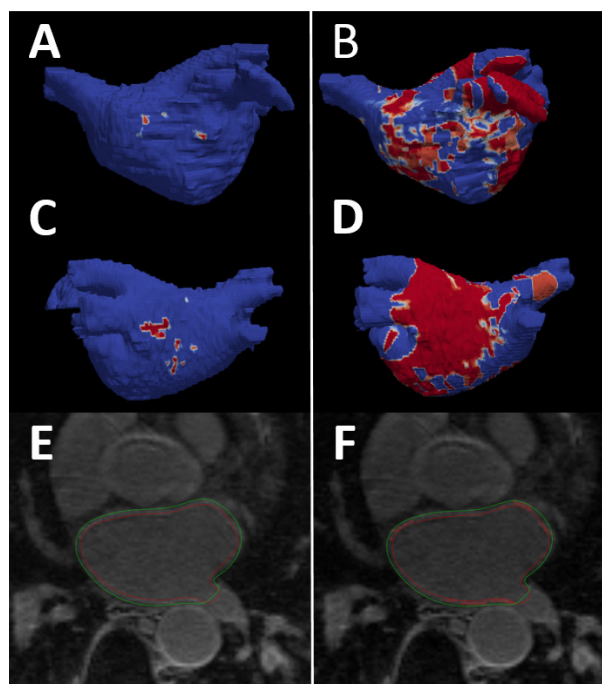


Figura 3 – Ressonância magnética cardíaca (RMC) com realce tardio com gadolínio no átrio esquerdo (AE). A - B: corte anterior “em concha” do AE com áreas de realce (vermelho). C - D: corte posterior “em concha” do AE com áreas de realce (vermelho). E - F: quantificação do realce no AE pela RMC com utilização da razão da intensidade da imagem (RIM). Lado esquerdo (A, C e E), indivíduo com baixo realce - lado direito (B, D e F), indivíduo com alto realce.

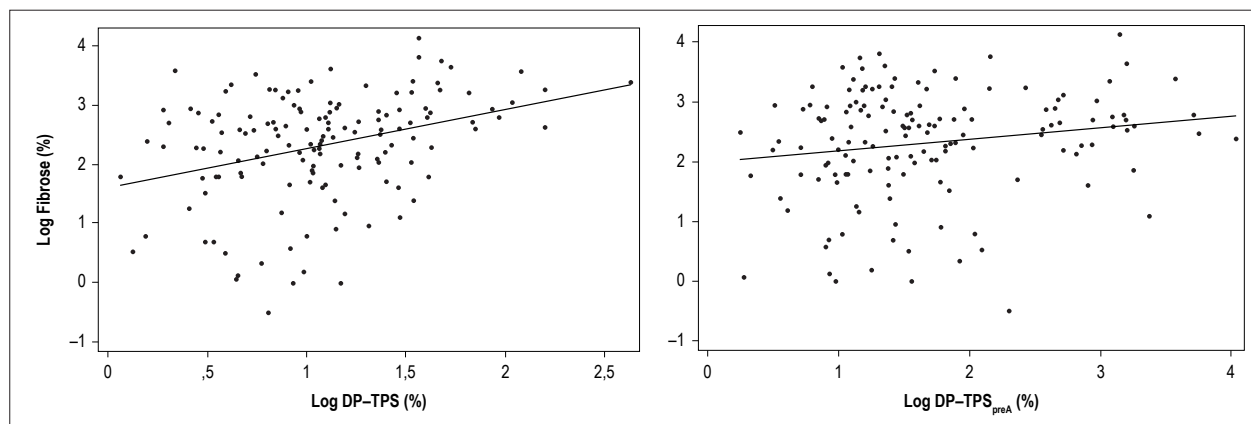


Figura 4 – Associação entre a dessincronia intra-atrial no átrio esquerdo (AE) e realce tardio com gadolínio no AE (RTG-AE). A, regressão entre RTG-AE e o desvio padrão do tempo até o pico do strain longitudinal (DP-TPS); B, regressão entre RTG-AE e o desvio padrão do tempo até o pico do strain antes da contração atrial (DP-TPS_{preA}). Linha azul, linha de regressão linear. Log: variáveis transformadas em log; DP: desvio padrão.

Limitações

Este estudo foi uma análise unicêntrica, retrospectiva e transversal de pacientes encaminhados para IVP para tratamento de FA refratária a medicamentos em um centro terciário. Portanto, existe uma chance não desprezível de viés de seleção. Para a análise de dessincronia, utilizamos apenas cine-RMC de duas e quatro câmaras, que foi incluída em um protocolo rotineiro de aquisição de imagens. Portanto, é possível que nossa análise tenha subestimado o grau de

dessincronia ao ignorar regiões não incluídas nestes dois cortes. Como o strain foi 2D e obtido apenas na direção do plano, os valores de strain podem ter sido subestimados em comparação com os de strain 3D. Além disso, a resolução temporal da RMC também pode explicar nossos valores mais baixos de dessincronia em comparação à ecocardiografia.¹⁷ Há uma chance de termos subestimado a dessincronia devido à restauração espontânea do ritmo sinusal algumas semanas antes da RMC. No entanto, acreditamos que esse fato tenha ocorrido com maior frequência em indivíduos com

Tabela 4 – Reprodutibilidade interleitor e intraleitor das medidas atriais esquerdas (AE). Os resultados estão representados como média $\pm$ desvio padrão (DP).

Parâmetro AE	Interleitor	CCI	p
	Diferença (média $\pm$ DP)		
DP-TPS, %	-0,05 $\pm$ 0,21	0,86	< 0,001
DP-TPS _{preA} , %	-0,09 $\pm$ 0,83	0,74	< 0,001

Parâmetro AE	Intraleitor	CCI	p
	Diferença (média $\pm$ DP)		
DP-TPS, %	0 $\pm$ 0,25	0,86	< 0,001
DP-TPS _{preA} , %	-0,03 $\pm$ 0,73	0,85	< 0,001

DP: desvio padrão; CCI: coeficiente de correlação intraclass; TPS: tempo até o pico do strain; TPS_{preA}: tempo até o pico do strain antes da contração atrial.

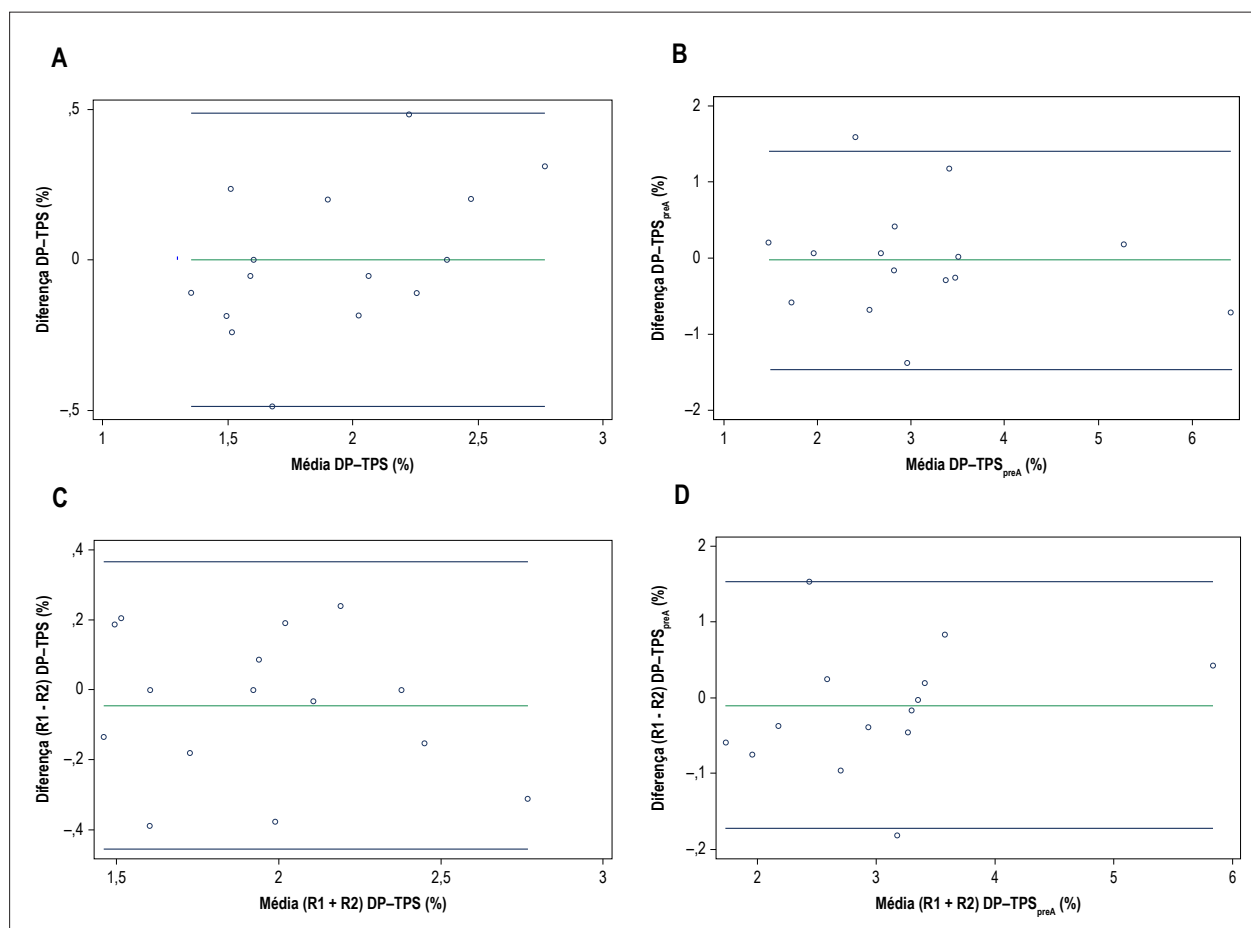


Figura 5 – Reprodutibilidade intraleitor e interleitor - gráfico de Bland-Altman. A) reprodutibilidade intraleitor do desvio padrão do tempo até o pico do strain longitudinal (DP-TPS). B) reprodutibilidade intraleitor do desvio padrão do tempo até o pico do strain antes da contração atrial (DP-TPS_{preA}). C) reprodutibilidade interleitor DP-TPS. D) reprodutibilidade interleitor DP-TPS_{preA}. R1: primeiro observador; R2: segundo observador.

FA paroxística; assim, nossos achados podem ter subestimado a real diferença da dessincronia entre indivíduos com FA paroxística e persistente por subestimar a dessincronia no grupo paroxístico. Por último, tivemos que excluir

indivíduos que não estavam em ritmo sinusal no momento da aquisição da cineimagem, o que poderia ser uma limitação para a aplicação do nosso método em indivíduos com FA persistente.

Conclusões

A dessincronia intra-atrial do AE está significativamente associada ao RTG-AE, independentemente de fatores de risco cardiovasculares tradicionais ou da estrutura e função do AE. Além disso, a dessincronia intra-atrial do AE foi maior em indivíduos com FA persistente do que naqueles com FA paroxística, enquanto o RTG-AE não foi significativamente diferente entre os dois tipos de FA. A dessincronia intra-atrial no AE é um índice reproduzível para quantificar a remodelação do AE e requer menos tempo do que o RTG-AE. A dessincronia intra-atrial pode ser utilizada como substituta para a remodelação tecidual subjacente em pacientes com FA.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ciuffo LA, Lima J, Ashikaga H; Obtenção de dados e Análise estatística: Ciuffo LA; Análise e interpretação dos dados: Ciuffo LA, Tao S; Obtenção de financiamento: Ashikaga H; Redação do manuscrito: Ciuffo LA, Ashikaga H; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lima J, Balouch M, Tao S,

Nazarian S, Marine JE, Calkins H, Ashikaga H, Vasconcellos HD, Spragg DD, Berger RD.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do The Johns Hopkins IRB sob o número de protocolo CIR00045312. 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. Lip GYH, Brechin CM, Lane DA. The Global Burden of Atrial Fibrillation and Stroke. *Chest*. 2012;142(6):1489–98.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–8.
3. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Hear Rhythm*. 2010;7(4):433–7.
4. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):1–14.
5. Khurram IM, Habibi M, Gucuk Ipek E, Chrispin J, Yang E, Fukumoto K, et al. Left Atrial LGE and Arrhythmia Recurrence Following Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal and Persistent AF. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(2):142–8.
6. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014;311(5):498–506.
7. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Hear Rhythm*. 2017;14(10):e275–444.
8. Ciuffo L, Tao S, Gucuk Ipek E, Zghaib T, Balouch M, Lima JAC, et al. Intra-Atrial Dyssynchrony During Sinus Rhythm Predicts Recurrence After the First Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(2):310–9.
9. Zareian M, Ciuffo L, Habibi M, Opdahl A, Chamera EH, Wu CO, et al. Left atrial structure and functional quantitation using cardiovascular magnetic resonance and multimodality tissue tracking: validation and reproducibility assessment. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015 July 1;17:52.
10. Habibi M, Lima JAC, Khurram IM, Zimmerman SL, Zipunnikov V, Fukumoto K, et al. Association of left atrial function and left atrial enhancement in patients with atrial fibrillation: cardiac magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(2):e002769.
11. Khurram IM, Beinart R, Zipunnikov V, Dewire J, Yarmohammadi H, Sasaki T, et al. Magnetic resonance image intensity ratio, a normalized measure to enable interpatient comparability of left atrial fibrosis. *Heart Rhythm*. 2014;11(1):85–92.
12. Harrison JL, Jensen HK, Peel SA, Chiribiri A, Grondal AK, Bloch LO, et al. Cardiac magnetic resonance and electroanatomical mapping of acute and chronic atrial ablation injury: a histological validation study. *Eur Heart J*. 2014; 35(22):1486–95.
13. Chrispin J, Ipek EG, Habibi M, Yang E, Spragg D, Marine JE, et al. Clinical predictors of cardiac magnetic resonance late gadolinium enhancement in patients with atrial fibrillation. *Eur Eur pacing, arrhythmias, Card Cell Electrophysiol*. 2017;19(3):371–7.
14. Inoue YY, Alissa A, Khurram IM, Fukumoto K, Habibi M, Venkatesh BA, et al. Quantitative tissue-tracking cardiac magnetic resonance (CMR) of left atrial deformation and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(4):pii:e001844.
15. Mochizuki A, Yuda S, Oi Y, Kawamukai M, Nishida J, Kouzu H, et al. Assessment of left atrial deformation and synchrony by three-dimensional speckle-tracking echocardiography: comparative studies in healthy subjects and patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26(2):165–74.
16. Dell'Era G, Rondano E, Franchi E, Marino PN. Atrial asynchrony and function before and after electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(7):577–83.
17. Habibi M, Chahal H, Opdahl A, Gjesdal O, Helle-Valle TM, Heckbert SR, et al. Association of CMR-measured LA function with heart failure development: results from the MESA study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6):570–9.

18. Ujino K, Barnes ME, Cha SS, Langins AP, Bailey KR, Seward JB, et al. Two-dimensional echocardiographic methods for assessment of left atrial volume. *Am J Cardiol*. 2006;98(9):1185–8.
19. Nacif MS, Barranhas AD, Turkbey E, Marchiori E, Kawel N, Mello RAF, et al. Left atrial volume quantification using cardiac MRI in atrial fibrillation: comparison of the Simpson's method with biplane area-length, ellipse, and three-dimensional methods. *Diagn Interv Radiol*. 2013;19(3):213–20.
20. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr*. 1978;93(1):62–6.
21. Ludbrook J. Linear regression analysis for comparing two measurers or methods of measurement: but which regression? *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;37(7):692–9.
22. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307–10.



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

Quantificação do Remodelamento Tecidual do Átrio Esquerdo Utilizando Dessincronia Intra-Atrial por Imagem de Ressonância Magnética Cardíaca

Quantification of Left Atrial Tissue Remodeling Using Intra-Atrial Dyssynchrony by Cardiac Magnetic Resonance Imaging

Patrick T. Bering¹ e João L. Cavalcante^{2,3}

Medstar Washington Hospital Center,¹ Washington – District of Columbia

Minneapolis Heart Institute - Abbott Northwestern Hospital,² Minneapolis – Minnesota

Valve Science Center - Minneapolis Heart Institute Foundation,³ Minneapolis – Minnesota

Minieditorial referente ao artigo: Dessincronia Intra-atrial à Ressonância Magnética Cardíaca para Quantificação da Remodelação Tecidual em Pacientes com Fibrilação Atrial

As características morfológicas e funcionais do átrio esquerdo (AE) exercem um papel fundamental na patogênese da fibrilação atrial (FA), que representa a arritmia cardíaca mais comum encontrada na prática clínica.¹ Para pacientes com FA refratária a fármacos, a ablação por cateter pode auxiliar a) na restauração prolongada do ritmo sinusal, b) diminuição da carga arritmica total com melhora sintomática e c) melhor qualidade de vida. Entretanto, a ablação por cateter pode não ter um efeito duradouro para um número significativo de pacientes, apesar dos procedimentos repetidos.² Várias tecnologias com inovações procedurais visam fazer com que o paciente fique livre da FA. O progresso científico na identificação de características do paciente que sugerem uma probabilidade favorável ou baixo sucesso no procedimento podem ajudar na seleção de pacientes para a ablação por cateter e otimizar a utilização do tempo para o eletrofisiologista cardíaco.

A ressonância magnética cardíaca (RMC) com o realce tardio de gadolínio (LGE) tem se mostrado uma ferramenta promissora e não invasiva para a mensuração da fibrose do AE, que prediz a recorrência da FA após a ablação por cateter.^{3,4} Embora a caracterização tecidual do AE represente uma tecnologia promissora para pacientes com FA, nos quais a ablação por cateter está sendo considerada, nos dias atuais ela permanece em sua maior parte em centros especializados. Além disso ela tem um pós-processamento que demanda trabalho intenso e requer o uso de contraste com gadolínio, o que pode excluir pacientes com doença renal avançada ou reações alérgicas ao gadolínio. A avaliação funcional com dessincronia intra-atrial utilizando rastreamento tecidual representa portanto uma técnica elegante para caracterizar a mecânica do AE e não requer contraste de gadolínio ou

pós-processamento significativo. Recentemente esta análise demonstrou correlacionar-se com a recorrência de FA após ablação por cateter.⁴

Nesta edição, Ciuffo et al.⁵ avançam no entendimento do remodelamento e disfunção adversos do AE em pacientes com FA, utilizando a RMC para medir a dessincronia intra-atrial em ritmo sinusal, definida como o desvio padrão do tempo até o pico de *strain* longitudinal [DP-TPS (%)] e *strain* na contração pré-atrial [DP-TPSpreA (%)] corrigido pela duração do ciclo. A fibrose do AE foi quantificada utilizando imagens de LGE, que, curiosamente, não diferiram significativamente entre os tipos de FA paroxística e persistente.

O DP-TPS foi significativamente maior em pacientes com FA persistente do que naqueles com FA paroxística, embora essa associação não seja válida para o DP-TPSpreA entre os tipos de FA. No ajuste multivariado para idade, sexo, índice de massa corporal, tipo de FA, história de insuficiência cardíaca, apnéia obstrutiva do sono, hipertensão, volume mínimo do AE e *strain* longitudinal máximo do AE, ambos o DP-TPS e DP-TPSpreA permaneceram significativamente associados com o LGE do AE, embora a associação tenha sido muito mais forte para o DP-TPS. A reprodutibilidade inter e intra-leitor foi excelente para ambos os índices, e os dados foram pós-processados em um curto período de tempo.

Esses achados destacam o potencial da dessincronia intra-atrial por RMC para representar um substituto rápido e preciso da fibrose do AE, especialmente na previsão de recorrência de FA após a ablação por cateter.^{3,4} Os autores reconheceram adequadamente o potencial do viés de seleção em sua coorte retrospectiva não-randomizada, e essa técnica requer que os pacientes estejam em ritmo sinusal no momento da aquisição da imagem por RMC. Ainda assim, Ciuffo et al.⁵ acrescentaram informações valiosas sobre a compreensão do remodelamento do AE na FA e devem ser elogiados por seu trabalho, o qual avaliou uma população do mundo real e considerou a importante preocupação com demanda para o pós-processamento da RMC.

Seus achados devem estimular mais pesquisas sobre o uso de dessincronia intra-atrial como uma estratificação de risco não invasiva para pacientes com FA, que não requer contraste de gadolínio para melhorar a seleção de pacientes para terapias invasivas, tais como a ablação por cateter.

Palavras-chave

Fibrilação Atrial; Remodelamento Atrial; Dessincronia Atrial; Diagnóstico por Imagem; Imagem por Ressonância Magnética.

Correspondência: João L. Cavalcante •

Director, Cardiac MRI, Structural Cardiovascular Imaging and Core Labs - Minneapolis Heart Institute - 800 East 28th Street, Minneapolis, MN, 55407
E-mail: joao.cavalcante@allina.com

DOI: 10.5935/abc.20190073

Referências

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.; 129(8): 837-847.
2. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275-444.
3. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Machlinski F, et al. Association of Atrial Tissue Fibrosis Identified by Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation: The DECAAF Study. *JAMA*. 2014;311(5):498-506.
4. Ciuffo LA, Tao S, Gucuk Ipek E, Zghaib T, Balouch M, et al. Intra-Atrial Dyssynchrony During Sinus Rhythm Predicts Recurrence After the First Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(2):310-9.
5. Ciuffo LA, Lima J, de Vasconcellos HD, Balouch M, Tao S, Nazarian S, et al. Intra-Atrial Dyssynchrony Using Cardiac Magnetic Resonance to Quantify Tissue Remodeling in Patients with Atrial Fibrillation. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(4):441-450.



Inibidores de PCSK9: Importância Clínica, Mecanismos Moleculares, e Segurança na Prática Clínica

PCSK9 Inhibitors: Clinical Relevance, Molecular Mechanisms, and Safety in Clinical Practice

Filipe Ferrari,^{1,2} Ricardo Stein,^{1,2,3,4,6} Marcelo Trotte Motta,⁵ Emilio Hideyuki Moriguchi^{1,6,7}

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício (CardioEx) - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),² Porto Alegre, RS – Brasil

Faculdade de Medicina - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),³ Porto Alegre, RS – Brasil

Vitta Centro de Bem-Estar Físico,⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Universidade Estadual de Feira de Santana,⁵ Feira de Santana, BA – Brasil

Divisão de Medicina Interna - Hospital de Clínicas de Porto Alegre,⁶ Porto Alegre, RS – Brasil

Departamento de Medicina Interna - Escola de Medicina - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),⁷ Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

A doença arterial coronariana (DAC) é uma das principais causas de mortalidade. Níveis circulantes elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL) no sangue estão associados com mortalidade cardiovascular, seja por um papel etiológico ou por sua associação com a progressão da DAC em si. Estudos clínicos randomizados mostram que, quando os níveis de LDL são reduzidos, o risco cardiovascular também é reduzido, o que reforça tal associação. O primeiro ensaio importante envolvendo um agente hipolipemiante da família da estatina, o estudo *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S), foi publicado em 1994 e encontrou uma redução significativa na mortalidade de pacientes com risco cardiovascular elevado. Contudo, mesmo em estudos subsequentes com diferentes estatinas, observou-se um risco residual persistente, o qual aparentemente não mudou ao longo dos anos. Especula-se que esse risco se deve à intolerância às estatinas. Nesse cenário, existe um potencial para novos agentes hipolipemiantes que levem a uma verdadeira revolução no tratamento das dislipidemias. A descoberta recente dos inibidores de PCSK9 (PCSK9i), uma classe de anticorpos monoclonais, é extremamente promissora. A inibição da PCSK9 é capaz de promover uma redução média nos níveis de LDL de até 60%, com potencial para repercussões clínicas muito significativas, já que para cada redução de 38 mg/dL, parece haver uma redução de 22% no risco cardiovascular. Esta revisão aborda uma breve história dos PCSK9i, os principais ensaios envolvendo esses medicamentos, desfechos cardiovasculares, e aspectos relacionados a sua eficácia e segurança. Finalmente, os mecanismos moleculares e possíveis efeitos pleiotrópicos dos PCSK9i são também discutidos.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/fisiopatologia; Doença Arterial Coronariana/mortalidade; Pró-Proteína Convertase 9; LDL-Colesterol; Lipoproteínas Anticoleserolêmiantes.

Correspondência: Emilio Hideyuki Moriguchi •

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Av. Paulo Gama, 110, CEP 90040-060, Farroupilha, Porto Alegre, RS – Brasil
E-mail: emoriguchi@hcpa.edu.br

Artigo recebido em 23/09/2018, revisado 28/10/2018, aceito em 01/11/2018

DOI: 10.5935/abc.20190029

Introdução

As doenças cardiovasculares são responsáveis por quase metade das mortes em pessoas com idade inferior a 70 anos em todo o mundo. No Brasil, foram responsáveis por quase 30% das mortes em 2013.¹ Nas últimas décadas, evidências crescentes mostraram uma forte ligação entre os níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e a incidência de doença arterial coronariana (DAC).^{2,3} A captação inadequada de LDL pelo fígado resulta em níveis aumentados de LDL e consequente incidência prematura de DAC.⁴

O tratamento de dislipidemias envolve muitos fatores e, nesse contexto, mudanças no estilo de vida deveriam fazer parte de todas as prescrições médicas. Intervenções não farmacológicas, tais como exercício físico regular, não fumar (ou parar de fumar), e uma dieta saudável podem ter um impacto significativo no perfil lipídico. No entanto, uma parcela substancial de pacientes necessita de drogas hipolipemiantes (p.ex. estatinas, ezetimiba, fibratos) além das mudanças no estilo de vida para alcançar os níveis recomendados de LDL.⁵

Nos últimos anos, foram alcançados avanços consideráveis nos medicamentos hipolipemiantes.⁶ Quando usados adequadamente, esses agentes exercem um papel preponderante na prevenção de eventos cardiovasculares (CVs) adversos.⁷ A terapia para a redução de níveis de LDL usando estatinas parece ter um impacto tanto na prevenção primária como na prevenção secundária de aterosclerose em pacientes com alto risco CV.⁸ Contudo, alguns pacientes não alcançam níveis desejados de LDL mesmo com máximas doses de estatinas (como monoterapia ou até terapia tripla), ou mesmo quando a ezetimiba foi adicionada à terapia com estatina. Tal fato resulta em um risco residual importante para eventos CVs.^{9,10} Assim, a busca por alternativas terapêuticas que possam reduzir os níveis de LDL de maneira mais agressiva, objetivando o alcance de melhores desfechos, continua.

Entre os avanços recentes, talvez a classe de novos agentes hipolipemiantes que mais se destaca seja os de inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9).¹¹ A PCSK9 é uma proteína que promove a degradação de receptores hepáticos de LDL, levando à hipercolesterolemia.^{6,7} Os inibidores dessa proteína consistem em anticorpos monoclonais que aumentam a disponibilidade dos receptores de LDL. Quando a PCSK9 é inibida, ocorre uma maior

captação de LDL por seus respectivos receptores presentes nos hepatócitos, com redução de níveis séricos e plasmáticos de LDL (Figura 1).^{12,13}

Um ponto importante sobre a relação causal entre os níveis de LDL e desfechos CVs é o comportamento dose-resposta observado. Uma vez que altos níveis de LDL aumentam o risco CV, quando seus níveis são reduzidos, a taxa de desfechos CVs adversos também reduz. Por exemplo, o estudo JUPITER demonstrou que o uso de estatina (rosuvastatina) por dois anos promoveu importante proteção aos pacientes, especialmente àqueles com níveis de LDL abaixo de 45 mg/dL.¹⁴

Importância clínica

O risco CV pode ser significativamente diminuído por reduções substanciais nos níveis de LDL. Quanto maior o risco, mais baixo é o nível de LDL que se estabelece como alvo. Nenhuma outra classe de agentes hipolemiantes havia estabelecido tal relação desde a descoberta das estatinas,¹⁵ uma vez que os inibidores de PCSK9 (PCSK9i) conseguem promover uma redução adicional de até 60% nos níveis de LDL em comparação às estatinas.⁹

O estudo FOURIER,⁸ um ensaio clínico randomizado (ECR) publicado em 2017, incluiu mais de 27 mil pacientes com doença CV aterosclerótica e níveis de LDL ≥ 70 mg/dL. Os participantes, todos em tratamento com estatina, foram alocados aleatoriamente para receber terapia adicional com evolocumabe ou placebo por um período médio de 2,2 anos. No grupo que recebeu evolocumabe, houve uma redução média nos níveis de LDL de 30 mg/dL do basal; em valores absolutos, houve uma redução média de 56 mg/dL em comparação ao grupo placebo. Mais importante, uma redução de 15% foi encontrada para o desfecho primário – infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral, hospitalização por angina instável, e mortalidade CV – e uma redução de 20% no desfecho duro composto secundário – morte por doença CV, IAM não fatal e acidente vascular cerebral não fatal. No final do estudo, observou-se uma redução no risco de 1,5% para ambos os desfechos primário e secundário, que se refletiu em uma redução no número necessário para tratar (NNT) de aproximadamente 67.

Mais recentemente, o estudo ODYSSEY Outcomes¹⁶ comparou o uso de aliocumabe mais estatina com o uso de somente estatina, na dose máxima tolerada, em aproximadamente 19 mil pacientes com risco CV muito alto durante 2,8 anos. Os níveis de LDL foram 53,3 mg/dL no grupo que recebeu aliocumabe e estatina em comparação a 101,4 mg/dL no grupo estatina, com redução de 54,7%. O desfecho primário foi ocorrência de eventos CV adversos importantes, o qual também foi significativamente mais baixo no grupo que recebeu terapia combinada. Além disso, ocorreu uma surpreendente redução de 15% nas mortes por todas as causas nesse grupo (NNT de aproximadamente 63). No estudo ODYSSEY Outcomes,¹⁶ o LDL diminuiu 47 mg/dL após um ano de acompanhamento. Esse valor, com base nas análises do CTT (*Cholesterol Treatment Trialists*),¹⁷ representaria uma redução de 24% no risco relativo de eventos CV importantes. No entanto, na prática, observou-se uma redução de somente 15%. Tal divergência pode ser explicada

pela diferença no tempo de acompanhamento entre o estudo ODYSSEY Outcomes (2,5 anos) e nas análises do CCT (5 anos). De fato, os dados dos CTT apresentaram menor magnitude do benefício quanto à redução no LDL no primeiro ano.¹⁷

Na análise do estudo FOURIER,¹⁸ os benefícios clínicos do evolocumabe variaram conforme a gravidade e a extensão da DAC. Primeiramente, o evolocumabe reduziu os níveis de LDL em 61%. Segundo, os pacientes com perfil para maior risco foram os que mais se beneficiaram do uso de PCSK9i: observaram-se reduções no risco relativo de 20%, 18% e 21% para aqueles com IAM mais recente, múltiplos IAMs prévios, e doença de múltiplos vasos, respectivamente, versus 5%, 8% e 7%, respectivamente, naqueles sem essas complicações. Nos subgrupos de pacientes com alto risco, as reduções no risco absoluto em três anos foram superiores a 3% (3,4%; 3,7% e 3,6%, respectivamente), versus aproximadamente 1% no grupo com baixo risco (0,8%; 1,3% e 1,2%, respectivamente). Portanto, o NNT para prevenir o desfecho primário em um período de 3 anos foi 27-30 em cada um dos grupos de alto risco versus 54 em todos os pacientes com história de IAM, e 70-130 nos subgrupos de baixo risco.¹⁸ Assim, em pacientes de manejo mais difícil e com maior risco de eventos, a redução no risco CV com evolocumabe foi maior. Nesse contexto, seria razoável, assim, direcionar esse tipo de terapia preferencialmente aos pacientes com dislipidemia mais grave, considerando as reduções nos níveis de LDL e, consequentemente, mais benefícios e melhor custo efetividade.

Outro aspecto a ser considerado relaciona-se à regressão do volume do ateroma. Reduções importantes nos níveis de LDL podem promover tal efeito, como sugerido pelo estudo GLAGOV.¹⁹ Nesse experimento, 968 pacientes foram incluídos em 226 centros de 32 países. Os participantes com DAC sintomática foram diagnosticados por angiografia coronária por tomografia computadorizada e receberam mensalmente evolocumabe (420 mg) ou placebo por 76 semanas, além de estatinas. No início do estudo, o nível médio de LDL dos participantes foi 93 mg/dL; ao final, os pacientes alocados para receberem evolocumabe atingiram níveis de 29 mg/dL versus 90 mg/dL nos controles. Ainda, o grupo evolocumabe apresentou maior regressão das placas ateroscleróticas (64,3% vs. 47,3%; $p < 0,0001$), fazendo com que o estudo GLAGOV tenha sido o primeiro a demonstrar os benefícios dos PCSK9i nas placas ateroscleróticas.¹⁹ Esses resultados parecem ser relevantes para a prática clínica e ter validade externa.

Estudos com animais têm papel fundamental no desenvolvimento de novas drogas. Em experimentos com camundongos, a administração de aliocumabe (3 ou 10 mg/kg) por 18 semanas reduziu os níveis circulantes de lipídios, atenuou o desenvolvimento de aterosclerose e melhorou a morfologia da placa. Quando usado em combinação com atorvastatina (3,6 mg/kg/dia), houve maior redução da gravidade das lesões ateroscleróticas, de maneira dose dependente.²⁰ Contudo, estudos envolvendo amostras maiores, especialmente com seres humanos, ainda são escassos.

Estima-se que 24 milhões de pacientes somente nos EUA são considerados elegíveis para a terapia com PCSK9i.²¹ Apesar de não existirem esses dados para a população

brasileira, a eficácia e a segurança desses agentes foram reconhecidas por agências reguladoras no país. Dois PCSK9i foram aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e estão disponíveis comercialmente – o Praluent® (alirocumabe) e o Repatha™ (evolucumabe).²² Suas indicações aprovadas no Brasil, dosagens e magnitude de redução de LDL alcançada estão resumidas na tabela 1.

Recomendações gerais para o uso de PCSK9i em diretrizes clínicas

Diversas diretrizes, incluindo as citadas nos parágrafos subsequentes, são unânimes em indicar o uso terapêutico de PCSK9i para os pacientes considerados em risco alto ou muito alto, e aqueles que não foram capazes de alcançarem os níveis desejáveis de LDL mesmo após uso de terapia hipolipemiante (tal como estatina na dose máxima tolerada, ou estatina mais ezetimiba).

O instituto nacional para a excelência em saúde do Reino Unido (NICE, *National Institute for Health and Care Excellence*) não recomenda o uso de PCSK9i para pacientes com hipercolesterolemia não familiar primária ou dislipidemia mista sem evidência de doença CV, independentemente da concentração de LDL. Em pacientes com alto risco CV, esses medicamentos são recomendados somente se a concentração de LDL persistir acima de 4,0 mmol/L (aproximadamente 154 mg/dL). Se o paciente for considerado de risco CV muito alto, a terapia com PCSK9i é recomendada somente se a concentração de LDL persistir acima de 3,5 mmol/L (aproximadamente 135 mg/dL).²³

Por outro lado, a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose²⁴ adotou uma abordagem muito menos conservadora. Naqueles pacientes com alto risco para doença CV, o objetivo terapêutico deve ser níveis de LDL abaixo de 70 mg/dL, ao passo que naqueles considerados em risco muito alto, a meta são níveis de LDL abaixo de 50 mg/dL. Corroborando essa medida, o consenso do *American College of Cardiology* de 2017 afirma que, para pacientes com risco mais elevado (tais como aqueles com síndrome coronária aguda ou DAC de múltiplos vasos), pode-se considerar como alvo um nível de LDL menor que 50 mg/dL.²⁵ Associações americanas de endocrinologia (*American Association of Clinical Endocrinologists* e o *American College of Endocrinology*) recomendam um nível de LDL < 55 mg/dL

como alo terapêutico para: a) pacientes com doença CV aterosclerótica progressiva; b) pacientes com doença CV aterosclerótica em associação com diabetes e/ou doença renal crônica em estágio 3 ou 4; c) pacientes com hipercolesterolemia familiar (HF) heterozigótica; e aqueles com d) doença CV aterosclerótica prematura.

O consenso das sociedades europeias de cardiologia e aterosclerose (*European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force*) recomenda a terapia com PCSK9i quando os níveis de LDL estiverem ≥ 140 mg/dL e o paciente já estiver em terapia combinada (estatina e ezetimiba); ou quando os níveis de LDL forem ≥ 100 mg/dL nos casos de rápida progressão de doença CV aterosclerótica.²⁶ Nesses indivíduos, a terapia com PCSK9i é recomendada, objetivando-se atingir níveis de LDL abaixo de 70 mg/dL.²⁷

Pacientes com e sem diabetes mellitus

Estudos epidemiológicos clínicos e pré-clínicos mostraram uma associação dos níveis de PCSK9 com resistência insulínica e o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2).^{28,29} Apesar de estudos genéticos apresentarem resultados contraditórios, parece existir uma associação positiva entre os níveis de PCSK9 e a incidência de DM2.²⁸ No estudo Dallas Heart,²⁹ os níveis de PCSK9 eram significativamente mais altos nos pacientes com DM2. O uso regular de estatinas e fibratos pode aumentar os níveis plasmáticos de PCSK9,^{30,31} sendo que os fibratos podem aumentar esses níveis em até 25%.³¹ Tal fato deve ser levado em consideração.

As estatinas também podem aumentar a incidência de DM2. Uma metanálise incluindo mais de 91 mil pacientes acompanhados por quatro anos relatou um aumento de 9% no risco de DM2 com o uso de estatinas.³² De fato, os dados mostram que o ganho de função no gene do receptor de LDL é capaz de impedir a capacidade secretora de insulina das células beta pancreáticas.³³ Portanto, é natural que o aumento de LDL pela inibição da PCSK9 possa induzir a um declínio na liberação da insulina e, assim, facilite o desenvolvimento de DM2. Com base nessa hipótese, uma metanálise que avaliou a terapia com PCSK9i em curto prazo (1,5 ano) relatou um aumento pequeno, mas significativo nos níveis plasmáticos de glicose e hemoglobina glicada. Além disso, tal aumento foi proporcional à redução no LDL, mas não foi suficiente para causar um impacto no surgimento de novos casos de DM2.³⁴

Tabela 1 – Indicações para o uso de inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9i) no Brasil, segundo a Diretriz Brasileira de Dislipidemias²⁴

Pacientes em alto risco para evento cardiovascular	
Em tratamento com estatinas na maior dose tolerada	
Terapia com estatina ou estatina + ezetimiba	
Intolerantes à estatina ou que não alcançaram as doses recomendadas de LDL ou não-HDL	
↓	
Evolucumabe (Repatha™)	Alirocumabe (Praluent®)
140 mg por injeção subcutânea a cada duas semanas ou 420 mg uma vez por mês	75 mg ou 150 mg por injeção subcutânea a cada duas semanas
Ambas as doses reduzem LDL em aproximadamente 60% ²⁵	As doses 75-mg e 150-mg estão associadas com reduções médias no LDL de 45% e 60%, respectivamente ²⁵

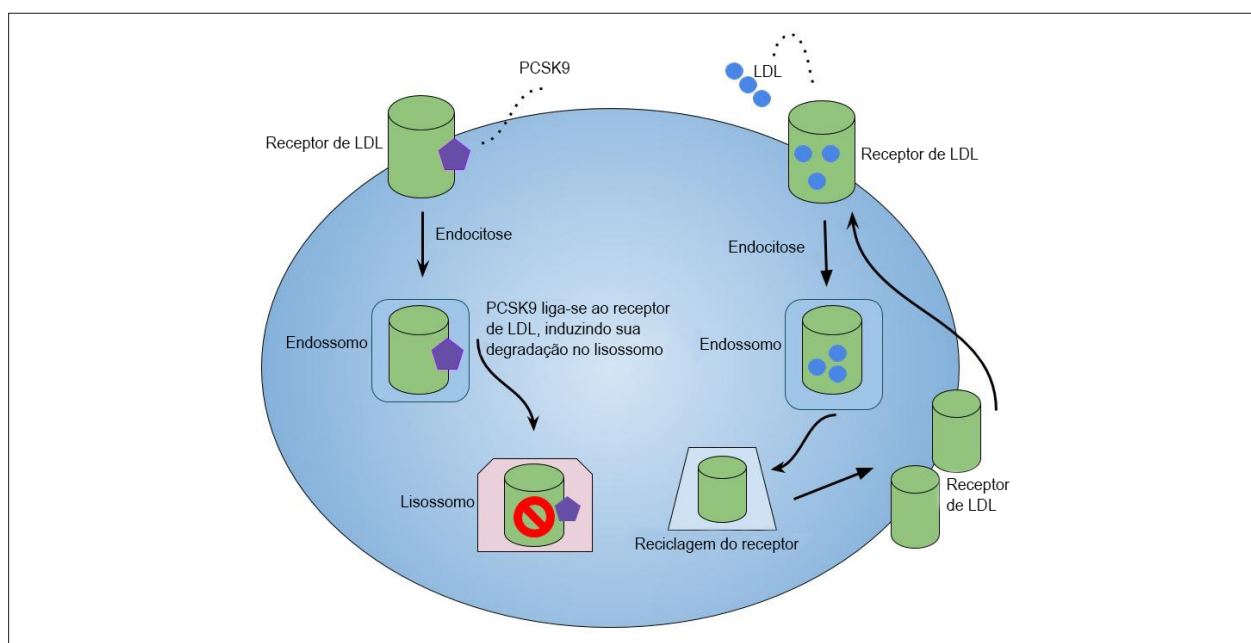


Figura 1 – Mecanismos do envolvimento da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 no metabolismo de LDL.

A segurança da terapia com PCSK9i também foi avaliada. Em uma metanálise pré-definida do estudo FOURIER, a eficácia e a segurança do evolocumabe foram investigadas em pacientes com e sem DM2, além do efeito do evolocumabe sobre a glicemia e o risco de desenvolvimento de DM2.³⁵ Entre os indivíduos já com DM2, oito mil apresentavam dados disponíveis, e 25% deles estavam em tratamento com insulina. Entre os pacientes sem a doença, 38% tinham pré-diabetes e 22% eram normoglicêmicos. Ambos os grupos eram homogêneos em termos de terapia com estatina, com 70% deles recebendo doses máximas.³⁵ O tratamento com evolocumabe reduziu significativamente o risco CV em ambos os grupos, e não aumentou o risco de desenvolvimento de DM2. Não houve piora nos níveis de glicose. Esses dados sugerem que a terapia com evolocumabe é segura e efetiva em pacientes com doença aterosclerótica. Ainda, o número necessário para prevenir um evento CV primário em um período de três anos em paciente com DM2 foi de apenas 37. Assim, o uso de PCSK9i em pacientes com doença CV aterosclerótica e DM2 pode ser particularmente atrativo do ponto de vista de custo-benefício.³⁵

Possíveis mecanismos anti-inflamatórios e efeitos pleiotrópicos

O potencial de ação anti-inflamatório dos PCSK9i é incerto. Diferente das estatinas, não há evidências sobre um potencial papel dos PCSK9i na redução dos níveis de proteína C reativa (PCR), especialmente quando medidos por métodos ultrasensíveis (PCR-us). Duas metanálises recentes que avaliaram aproximadamente sete mil pacientes^{36,37} não confirmaram essa hipótese.

Apesar de a relação entre a PCSK9 e a espessura da camada íntima-média da carótida em pacientes saudáveis ser controversa, ela pode ter um papel no processo inflamatório,

contribuindo para a doença aterosclerótica por mecanismos independentes do LDL.³⁸ Ainda não está definido se esses anticorpos monoclonais interagem com outras vias para induzir uma resposta anti-inflamatória, sendo necessárias mais investigações.

A relação dos níveis séricos de PCSK9 com características da placa aterosclerótica também tem sido estudada. Em um estudo,³⁹ 581 pacientes com DAC foram analisados utilizando ultrassonografia intravascular com técnica de histologia virtual, e mostrou que níveis mais elevados de PCSK9 esteve associado com uma maior fração e quantidade de tecido necrótico central na aterosclerose coronária, independente dos níveis de LDL e terapia com estatina.³⁹ Assim, a PCSK9 parece exercer um papel além da regulação do LDL.

Em outra subanálise do estudo FOURIER,⁴⁰ o evolocumabe foi eficaz em reduzir o risco inflamatório inicial em 27 564 pacientes com alto risco CV. Vale a pena ressaltar que o benefício relativo da terapia com essa droga para a prevenção de eventos CVs foi independente dos níveis basais de PCR. Apesar de os pacientes com níveis mais elevados de PCR terem apresentado maior susceptibilidade a eventos CVs, esses pacientes também tenderam a obter maior benefício absoluto da terapia com evolocumabe.⁴⁰

Evidências sugerem que as células do músculo liso vascular produzem maior quantidade de PCSK9 em comparação a células endoteliais, principalmente em um microambiente inflamatório. Nas regiões em que há menor estresse de cisalhamento (força da fricção causada pelo sangue contra a íntima arterial), a expressão de PCSK9 está aumentada nas células musculares lisas. Além disso, LDL oxidado parece estar envolvido na regulação da expressão de PCSK9 modulando-se a secreção de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).⁴¹ Corroborando esses achados,

Artigo de Revisão

Ricci et al.,⁴² testaram a hipótese de uma relação entre a PCSK9 e os efeitos pró-inflamatórios em macrófagos. Os autores inicialmente realizaram uma série de experimentos com concentrações crescentes de PCSK9 humano recombinante. Observou-se uma correlação positiva entre os níveis de PCSK9 e resposta inflamatória em macrófagos, induzindo a expressão de TNF- α , IL-1, IL-6, bem como de quimiocinas tais como a proteína quimioatrativa de monócitos-1 (MCP-1). Ainda, observou-se uma resposta inflamatória quando macrófagos THP-1 foram cocultivados com células HepG2 que expressam PCSK9,⁴² o que fornece mais uma evidência de um efeito pró-inflamatório da PCSK9.

Recentemente, Bernnet Moens et al.,⁴³ avaliaram as respostas a PCSK9i em monócitos (mediadores-chaves desse processo inflamatório) de pacientes com HF, que não recebiam estatinas devido à dor muscular. Foram observadas várias alterações pró-inflamatórias e migratórias nesses monócitos. Após seis meses de tratamento com PCSK9i, a capacidade migratória, o teor lipídico, e a capacidade de resposta inflamatória dos monócitos reduziram a níveis observados em pacientes com HF em tratamento estável com estatinas. A redução no teor lipídico com PCSK9i atenuou o fenótipo pró-inflamatório dos monócitos.⁴³ Esses achados são importantes, uma vez que enfatizam que outros mediadores, além da PCR, estão envolvidos na inflamação.

Finalmente, deve-se destacar que os PCSK9i possuem efeitos pleiotrópicos, podendo ser usados com outros fins terapêuticos além do já conhecido efeito hipolipidêmico.

Segurança

Em 2012, a agência americana FDA (*Food and Drug Administration*) anunciou um alerta sobre os potenciais efeitos adversos do tratamento com estatinas.⁴⁴ Dois anos depois, a agência solicitou aos pesquisadores que atuavam no desenvolvimento de PCSK9i para avaliar possíveis eventos adversos desses medicamentos, especialmente quanto ao surgimento de novos casos de déficit cognitivo.⁴⁵ Essa recomendação foi baseada em relatos que alertavam um possível aumento no risco de eventos neurocognitivos com o uso de PCSK9i. De fato, existe certa plausibilidade biológica em se afirmar que uma acentuada redução nos níveis de lipídios pode afetar negativamente a função cognitiva, independentemente da capacidade do medicamento em atravessar a barreira hematoencefálica.^{46,47}

Até o presente momento, a principal avaliação do risco de déficits cognitivos com o uso de PCSK9i (evolocumabe) mais estatinas, em comparação a placebo mais estatinas, é o estudo EBBINGHAUS.⁴⁸ Nesse estudo, 1974 pacientes, com idade média de 63 anos, foram randomizados e acompanhados por aproximadamente 19 meses. Todos os participantes realizaram todos os testes do *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* aos 6, 12 e 24 meses de tratamento. Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto à função cognitiva, escores nos testes de função cognitiva, ou na autoavaliação sobre a capacidade cognitiva diária.⁴⁸

Em uma análise secundária pré-definida do estudo FOURIER, Giugliano et al.,⁴⁹ analisaram aproximadamente 26 mil pacientes, com especial atenção à relação entre os

níveis de LDL alcançados em quatro semanas e os desfechos CVs. Não houve redução na segurança em níveis muito baixos de LDL durante um período de dois anos.

No estudo MENDEL-2,⁵⁰ um grande ensaio com monoterapia com evolocumabe, observou-se um rápido e marcante decréscimo nos níveis de LDL e apolipoproteína B em 12 semanas, em comparação a placebo ou ezetimiba. Reduções no LDL superiores a 50% foram relatadas em 72% dos pacientes que receberam evolocumabe. Efeitos adversos graves ocorreram em taxas similares entre os grupos. Além disso, reações no local de injeção foram pouco frequentes com evolocumabe e também não foram diferentes entre os grupos. A administração quinzenal e mensal de evolocumabe levou a reduções comparáveis nos níveis de LDL, com boa tolerância e segurança.⁵⁰

O estudo LAPLACE-2⁵¹ comparou evolocumabe versus ezetimiba versus placebo em pacientes com hipercolesterolemia recebendo doses estáveis de estatina. Eventos adversos foram similares nos três grupos (36% nos pacientes tratados com estatina mais evolocumabe, 40% nos tratados com estatina mais ezetimiba, e 39% nos tratados com estatina mais placebo). Sintomas musculoesqueléticos e cefaleia foram os eventos mais comuns. Eventos adversos relativos à intolerância ao medicamento, que resultaram em interrupção do tratamento ocorreram em 1,9%, 1,8% e 2,2% dos participantes dos grupos evolocumabe, ezetimiba e placebo, respectivamente. Eventos adversos graves foram relatados em 2,1% dos pacientes com evolocumabe, 0,9% dos tratados com ezetimiba, e 2,3% do grupo controle. Eventos neurocognitivos foram relatados em um paciente tratado com evolocumabe, em comparação a três pacientes tratados com ezetimiba e nenhum paciente do grupo controle. Vale ressaltar que o estudo foi conduzido por um curto período (três meses) e que, apesar de alguns eventos adversos, os benefícios parecem ter superado o risco da terapia com PCSK9i.⁵¹

O estudo GAUSS-2⁵² avaliou evolocumabe versus ezetimiba em pacientes dislipidêmicos intolerantes a estatinas durante um período de três meses. A taxa de eventos adversos que levou à descontinuação do tratamento foi 8% no grupo evolocumabe – menor que no grupo ezetimiba (13%). Dor muscular ocorreu somente em 8% dos pacientes tratados com evolocumabe, versus 18% daqueles tratados com ezetimiba. A descontinuação por efeitos colaterais musculoesqueléticos ocorreu em 5% dos pacientes do grupo evolocumabe, taxa também inferior ao grupo ezetimiba (6%).⁵² No estudo GAUSS-3,⁵³ pacientes intolerantes a estatinas foram tratados com evolocumabe 420 mg (com placebo ezetimiba) ou ezetimiba 10 mg por dia (com placebo evolocumabe). Mialgia foi relatada por aproximadamente 29% dos pacientes tratados com ezetimiba, e 21% dos tratados com evolocumabe. No entanto, sintomas musculares que levaram à interrupção do tratamento foi muito pouco frequente no grupo evolocumabe, ocorrendo somente em 1 dos 145 pacientes tratados.⁵³ Tal fato parece ser muito relevante, uma vez que sugere que a terapia com PCSK9i pode ser usada com sucesso em indivíduos com intolerância à estatina.

Um dado interessante é o relato de indivíduos com mutação nula do gene PCSK9. Uma mulher americana herdou uma mutação de seu pai e outra de sua mãe que culminou na eliminação da função da PCSK9.⁵⁴ A média dos níveis de LDL

durante sua vida era de apenas 14 mg/dL e, mais importante, parece levar uma vida saudável. Em outras palavras, mesmo em condições em que ocorrem reduções do LDL a níveis extremamente baixos, nesse caso, devido a uma mutação genética, não há evidências de nenhum efeito negativo importante à saúde do indivíduo.

Outro fator que vale a pena mencionar é a medida dos níveis de vitamina E. Sabe-se que as lipoproteínas estão envolvidas no transporte de vitamina E,⁵⁵ e que são necessárias para a esteroidogênese. Portanto, quando níveis de LDL são extremamente baixos, devem-se dosar os níveis de vitamina E para avaliar a necessidade de suplementação.⁵⁶ De fato, os dados do estudo DESCARTES⁵⁷ mostraram que a redução substancial no LDL em pacientes tratados com evolocumabe também levou à redução dos níveis de vitamina E. No entanto, não houve alterações nos níveis tissulares de vitamina E, e a redução não foi clinicamente significativa. Ainda, não há evidência de comprometimento da síntese de hormônios esteroidais, adrenais ou gonadais, mesmo em pacientes com níveis de LDL extremamente baixos.⁵⁷ Em geral, esses dados corroboram o fato de que mesmo concentrações muito baixas de LDL causadas pela inibição da PCSK9 não leva a um risco aumentado. Além desses resultados, dados preliminares de uma análise com aproximadamente três mil pacientes incluídos nos estudos DESCARTES e OSLER-1 não indicaram aumento de ocorrência de eventos adversos e nenhum caso de acidente vascular hemorrágico em pacientes com níveis de LDL abaixo de 40 mg/dL.⁵⁰

Duas extensões abertas (*open-label*) do estudo FOURIER, delineadas para avaliar a segurança em longo prazo do evolocumabe em aproximadamente 6600 pacientes, estão em andamento.⁴⁹ Esses resultados certamente fornecerão uma evidência mais clara sobre a segurança dos PCSK9i.

Custo-efetividade

Apesar das atuais evidências em favor da superioridade dos PCSK9i na redução das concentrações de LDL em comparação a estatinas e ezetimiba, não se pode ignorar sua razão custo-efetividade. Estimativas sugerem que o uso desses agentes esteja associado com gasto significativos em pacientes de diferentes cenários: a) €78 485,00 para pacientes com história familiar de hipercolesterolemia; b) €176 735,00 para pacientes com risco CV de dez anos superior a 30%; e c) €295 543,00 para pacientes com doença CV e DM2, todos por anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life-years* – QALY).⁵⁸ Ainda, o custo anual estimado do tratamento é de 14 mil dólares americanos.⁵⁹ Isso torna-se de particular importância ao considerar a disposição a pagar (implícita e estimada) no Brasil, que parece flutuar entre 25 e 185 mil reais por QALY.⁶⁰ As razões custo-efetividade e custo-utilidade indicam valores muito mais altos que os limiares estimados no Brasil e, pelo menos, do ponto de vista dos terceiros pagadores, essas drogas deverão permanecer algum tempo no mercado para seus preços caírem o suficiente para serem consideradas. Segundo a curva de Moore, quando uma nova tecnologia é incorporada, existe um gap no tempo para a redução no preço estimado que não pode ser desconsiderado (por exemplo, de 60 a 70% do valor atual).⁶¹⁻⁶³ Assim, é importante avaliar o custo-efetividade e o custo-utilidade dos PCSK9i e seus preços de mercado antes

de serem recomendados como opção terapêutica – nesse momento, ainda sob a perspectiva somente do paciente.

Considerações finais

Desde a descoberta dos efeitos dos PCSK9i sobre os níveis de LDL, esses agentes têm sido objeto de grande interesse na pesquisa. A clara associação entre fatores de risco CVs e a redução significativa no LDL obtida com seu uso tem direcionado o desenvolvimento de novos algoritmos para o tratamento de dislipidemias e doenças CVs.

Avanços importantes no tratamento da DAC foram alcançados nas décadas recentes. Entre eles, o maior entendimento da importância do LDL como fator causal tem sido particularmente relevante. Os resultados dos ECRs descritos neste artigo forneceram a base de evidência para o uso de PCSK9i, bem como os níveis de LDL a serem alcançados. Cada paciente deve ter seu risco avaliado adequadamente, considerando-se o custo efetividade do tratamento e as medicações mais apropriadas para sua condição clínica. A inibição da PCSK9 representa uma nova abordagem na redução de LDL e prevenção de eventos CVs adversos em pacientes de alto risco que não alcançaram níveis de LDL recomendados apesar do uso de um arsenal terapêutico efetivo.

Finalmente, é importante frisar que o uso de PCSK9i não deve ser indiscriminado, e a decisão de quais pacientes realmente se beneficiariam de seu uso deve ficar a critério dos médicos. Por outro lado, aos pacientes em alto risco e àqueles intolerantes a estatinas – além daqueles que podem pagar pela terapia – certamente os PCSK9i são uma opção de tratamento que se mostrou segura e atrativa até o momento.

Agradecimentos

Apoio financeiro foi concedido pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ferrari F, Moriguchi EH; obtenção de dados, análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito: Ferrari F, Stein R, Motta MT, Moriguchi EH; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Stein R, Moriguchi EH.

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 nenhum estudo com seres humanos ou animais realizados pelos autores.

Referências

- Schlatter RP, Hirakata VN, Polanczyk CA. Estimating the direct costs of ischemic heart disease: evidence from a teaching hospital in BRAZIL, a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):180.
- Ballantyne CM. Low-density lipoproteins and risk for coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998;82(9A):3Q-12Q.
- Chaudhary R, Mathew D, Bliden K, Tantry US, Sharma T, Gesheff MG, et al. Low-density lipoprotein 4: a novel predictor of coronary artery disease severity. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(11):1979-84.
- Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nat Rev Genet.* 2017;18(6):331-44.
- Kopin L, Lowenstein C. Dyslipidemia. *Ann Intern Med.* 2017;167(11):ITC81-ITC96.
- Sabatine MS. Advances in the treatment of dyslipidemia. *Cleve Clin J Med.* 2016;83(3):181-6.
- Rodriguez F, Harrington RA. Cholesterol, cardiovascular risk, statins, PCSK9 inhibitors, and the future of LDL-C lowering. *JAMA.* 2016;316(19):1967-8.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22.
- Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarencu P, Belch JFF, Borén J, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2018;39(14):1131-43.
- Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2 Supl.1):1-76.
- Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A. PCSK9 inhibitors: a new era of lipid lowering therapy. *World J Cardiol.* 2017;9(2):76-91.
- Stein EA, Raal F. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol by monoclonal antibody inhibition of PCSK9. *Annu Rev Med.* 2014;65:417-31.
- Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 28;4:CD011748.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-207.
- Stossel TP. The discovery of statins. *Cell.* 2008;134(6):903-5.
- American College of Cardiology. ODYSSEY Outcomes: Results Suggest Use of PCSK9 Inhibitor Reduces CV Events, LDL-C in ACS Patients [Internet]. Washington DC: American College of Cardiology; 2018. [citado 15 mar. 2018]. Disponível em: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/03/05/15/53/sat-9am-odyssey-outcomes-cv-outcomes-with-alirocumab-after-acs-acc-2018>.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, 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.
- Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, et al. Clinical benefit of evolucumab by severity and extent of coronary artery disease. *Circulation.* 2018;138(8):756-766.
- Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of evolucumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316(22):2373-84.
- Kühnast S, van der Hoorn JW, Pieterman EJ, van den Hoek AM, Sasiela WJ, Gusarova V, et al. Alirocumab inhibits atherosclerosis, improves the plaque morphology, and enhances the effects of a statin. *J Lipid Res.* 2014;55(10):2103-12.
- Choi J, Khan AM, Jarmin M, Goldenberg N, Glueck CJ, Wang P. Efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors, alirocumab and evolucumab, a post-commercialization study. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):141.
- Weintraub WS, Gidding SS. PCSK9 inhibitors: a technology worth paying for? *Pharmacoeconomics.* 2016;34(3):217-20.
- Mayor S. NICE recommends PCSK9 inhibitors for patients not responding to statins. *BMJ.* 2016 May 8;353:i2609.
- Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2 Supl.1):1-76.
- Rosenstock RS, Hegele RA, Fazio S, Cannon CP. The evolving future of PCSK9 inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(3):314-29.
- Baum SJ, Toth PP, Underberg JA, Jellinger P, Ross J, Wilemon K. PCSK9 inhibitor access barriers-issues and recommendations: improving the access process for patients, clinicians and payers. *Clin Cardiol.* 2017;40(4):243-54.
- Landmesser U, John Chapman M, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2017;38(29):2245-55.
- Momtazi AA, Banach M, Pirro M, Stein EA, Sahebkar A. PCSK9 and diabetes: is there a link? *Drug Discov Today.* 2017;22(6):883-95.
- Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2537-43.
- Welder G, Zineh I, Pacanowski MA, Troutt JS, Cao G, Konrad RJ. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol. *J Lipid Res.* 2010;51(9):2714-21.
- Konrad RJ, Troutt JS, Cao G. Effects of currently prescribed LDL-C-lowering drugs on PCSK9 and implications for the next generation of LDL-C-lowering agents. *Lipids Health Dis.* 2011 Feb 28;10:38.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375(9716):735-42.
- Roehrich ME, Mooser V, Lenain V, Herz J, Nimpf J, Azhar S, et al. Insulin-secreting beta-cell dysfunction induced by human lipoproteins. *J Biol Chem.* 2003;278(20):18368-75.
- de Carvalho LSF, Campos AM, Sposito AC. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis with over 96,000 patient-years. *Diabetes Care.* 2018;41(2):364-67.
- Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolucumab in patients with and without diabetes and the effect of evolucumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):941-50.
- Sahebkar A, Di Giosia P, Stamerra CA, Grassi D, Pedone C, Ferretti G, et al. Effect of monoclonal antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: a meta-analysis of 16 randomized controlled treatment arms. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(6):1175-90.
- Cao YX, Li S, Liu HH, Li JJ. Impact of PCSK9 monoclonal antibodies on circulating hs-CRP levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2018;8(9):e022348.

38. Urban D, Poss J, Bohm M, Laufs U. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):1401-8.
39. Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, Boersma E, van Geuns RJ, Serruys PW, et al. PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis*. 2016 May;248:117-22.
40. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, Verma S, Park JG, Sever OS, et al. Inflammatory and cholesterol risk in the FOURIER trial. *Circulation*. 2018;138(2):131-40.
41. Libérale L, Montecucco F, Camici GG, Dallegri F, Vecchie A, Carbone F, et al. Treatment with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors to reduce cardiovascular inflammation and outcomes. *Curr Med Chem*. 2017;24(14):1403-16.
42. Ricci C, Ruscica M, Camera M, Rossetti L, Macchi C, Colciago A, et al. PCSK9 induces a pro-inflammatory response in macrophages. *Sci Rep*. 2018;8(1):2267.
43. Bernelet Moens SJ, Neele AE, Kroon J, van der Valk FM, Van den Bossche J, Hoeksema MA, et al. PCSK9 monoclonal antibodies reverse the pro-inflammatory profile of monocytes in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2017;38(20):1584-93.
44. Mefford MT, Rosenson RS, Cushman M, Farkouh ME, McClure LA, Wadley VG, et al. PCSK9 variants, low-density lipoprotein cholesterol, and neurocognitive impairment: reasons for geographic and racial differences in stroke study (REGARDS). *Circulation*. 2018;137(12):1260-69.
45. Harvey PD, Sabbagh MN, Harrison JE, Ginsberg HN, Chapman MJ, Manvelian G, et al. No evidence of neurocognitive adverse events associated with alirocicab treatment in 3340 patients from 14 randomized Phase 2 and 3 controlled trials: a meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J*. 2018;39(5):374-81.
46. Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, Springate BA, Bixby K, Murali M, et al. Do statins impair cognition? a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med*. 2015;30(3):348-58.
47. Khan AR, Bavishi C, Riaz H, Farid TA, Khan S, Atlas M, et al. Increased risk of adverse neurocognitive outcomes with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(1):pii:e003153.
48. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377(7):633-43.
49. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1962-71.
50. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2531-40.
51. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(18):1870-82.
52. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2541-8.
53. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(15):1580-90.
54. Hall SS. Genetics: a gene of rare effect: a mutation that gives people rock-bottom cholesterol levels has led geneticists to what could be the next blockbuster heart drug. *Nature* [periódicos na Internet]. 2013 [acesso 16 abr 2018];496(7444). Disponível em: <https://www.nature.com/news/genetics-a-gene-of-rare-effect-1.12773>.
55. Hacquebard M, Carpentier YA. Vitamin E: absorption, plasma transport and cell uptake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005;8(2):133-8.
56. Qamar A, Bhatt DL. Effect of low cholesterol on steroid hormones and vitamin E levels: just a theory or real concern? *Circ Res*. 2015;117(8):662-4.
57. Blom DJ, Djedjos CS, Monsalvo ML, Bridges I, Wasserman SM, Scott R, et al. Effects of evolocumab on vitamin E and steroid hormone levels: results from the 52-Week, phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled DESCARTES study. *Circ Res*. 2015;117(8):731-41.
58. Stam-Slob MC, van der Graaf Y, de Boer A, Greving JP, Visseren FLJ. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibition in addition to standard lipid-lowering therapy in patients at high risk for vascular disease. *Int J Cardiol*. 2018 Feb 15;253:148-54.
59. McDonagh M, Peterson K, Holzhammer B, Fazio S. A systematic review of PCSK9 inhibitors alirocicab and evolocumab. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(6):641-653q.
60. Soares PCD, Novaes HMD. Cost-effectiveness thresholds and the Brazilian Unified National Health System. *Cad. Saude Publica*. 2017;33(4):e00040717.
61. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, Moran AE, Ollendorf DA, Tice JA, et al. Updated cost-effectiveness analysis of PCSK9 inhibitors based on the results of the FOURIER trial. *JAMA*. 2017;318(8):748-50.
62. Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR, Giugliano RP, Sever PS, Lindgren P, et al. Cost-effectiveness of Evolocumab Therapy for reducing cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2(10):1069-78.
63. Arrieta A, Hong JC, Khera R, Virani SS, Krumholz HM, Nasir K. Updated cost-effectiveness assessments of PCSK9 inhibitors from the perspectives of the health system and private payers: insights derived from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(12):1369-74.



Janela para o Futuro ou Porta para o Caos?

Window to the Future or Door to Chaos?

Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes,¹ Gláucia Maria Moraes de Oliveira,² Alberto Amaral Júnior,³ Eitel Santiago de Brito Pereira⁴

Hospital Metropolitano Dom José Maria Pires,¹ João Pessoa, PB – Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade de São Paulo,³ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal da Paraíba,⁴ João Pessoa, PB – Brasil

O notável avanço da tecnologia causou uma nova revolução social com impacto em todas as áreas do conhecimento, trazendo modificações de costumes e de práticas milenarmente consagradas. Os avanços da informática e das telecomunicações, com aplicação prática nas diversas ciências, são exemplos eloquentes dessa transformação.¹

Na medicina, esse progresso trouxe avanços extraordinários no diagnóstico e na terapia, pois a junção de novas tecnologias médicas aos eficientes meios de comunicação nos legou a telemedicina, praticada há mais de duas décadas com grande sucesso, possibilitando desde a transmissão telemática de um simples eletrocardiograma até a realização de cirurgias robóticas a distância.²

Nesse cenário, surgiu a necessidade de regular a prática da telemedicina no Brasil. A legislação entregou tal atribuição ao Conselho Federal de Medicina (CFM), que a realizou editando a Resolução CFM 2.227/2018,³ já publicada no Diário Oficial da União.

Na mencionada Resolução, cuidou o CFM de definir, logo no artigo 1º, a telemedicina como “o exercício da medicina mediado por tecnologias para assistência, educação, pesquisa, prevenção de doenças e lesões e promoção de saúde”. O Conselho conhece o benefício causado pela aplicação ética dessa prática, que pode ampliar o acesso à saúde e maximizar os efeitos de políticas públicas instituídas. Por isso, fez a regulamentação, mas precisa ficar atento ao poder disruptivo dessa tecnologia, que confronta, em tese, postulados milenares do exercício profissional. A medicina, da forma como concebida, não prescinde da interação médico-paciente. Por isso, a telemedicina não pode dispensar o médico nem o substituir por outro profissional na prática daqueles atos que, nos termos da Lei 12.842/2013,⁴ são privativos do médico.

Usa o CFM o termo teleconsulta como um abrigo da telemedicina. A palavra soa como aquela situação em que um nome passa a ter vida própria como algo justificável, rotineiro,

como se sempre tivesse existido e dispensasse uma análise crítica das suas origens. Entretanto, a novidade não deve ser compreendida desse modo. Há desafios de natureza técnica, ética, legal, regulatória e cultural acerca da teleconsulta, que é um ato privativo do médico e exige acesso ao prontuário médico, ou, noutras palavras, ao conjunto de documentos padronizados e ordenados, onde estão registrados os cuidados profissionais prestados ao paciente em atendimentos anteriores. O prontuário, repete-se, inclui-se entre os atos privativos do médico e o paciente tem direito de exigir que os dados nele registrados sejam mantidos em segredo.⁵

Classicamente, uma consulta inclui a tríade anamnese, exame físico e exame complementar em uma dinâmica integrada e “em carrossel”. Assim, achados do exame físico, por exemplo, podem motivar a volta à anamnese; os laudos de imagem, por sua vez, podem determinar a feitura de outro exame físico etc. Quem decide essa dinâmica é, tradicionalmente, o médico, que assume a responsabilidade por suas decisões. Ora, a teleconsulta pode inviabilizar o exame físico, pois o médico estará longe do paciente. Nessa hipótese, quem assumirá a responsabilidade? O médico, sentado em frente ao computador, terá o dever de levantar uma objeção de consciência para não prosseguir? Nos dias de hoje, mesmo em casos bem conhecidos, a prudência – pilar pétreo da ética – aconselha haver uma interação presencial na maioria dos atendimentos.⁵

Será que o paciente estará bem esclarecido de que a teleconsulta e outros métodos da telemedicina podem representar uma metodologia incompleta, notadamente se implicarem na dispensa ou na substituição do médico por um outro profissional? Será que o paciente assumirá a responsabilidade por eventuais falhas decorrentes dessa nova forma de assistência e, mesmo assim, dará o seu consentimento? Será que a falta de uma detalhada anamnese, como as comumente feitas nas consultas tradicionais, ou a escassez de registros documentais, não fragilizará os atos da telemedicina? Aliás, por falar em documentação, o papel do prontuário como memória, ou fio condutor de um diagnóstico eficiente, tem o potencial de ficar prejudicado na prática inadequada de procedimentos da telemedicina, o que pode ser danoso.

A regulamentação do CFM deve, portanto, representar um avanço, não um retrocesso. Ampliar o acesso na saúde pública é desejo comum a todos os médicos. Nesta nuance, a telemedicina traz avanço indiscutível, o que justifica a sua regulamentação. Entretanto, deve o CFM ficar atento para que tudo se faça de forma adequada, com discricionariedade técnica de qualidade, antevendo-se o impacto regulatório

Palavras-chave

Medicina/tendências; Política Nacional de Ciência; Tecnologia e Inovação; Desenvolvimento Tecnológico/ ética; Telemedicina/legislação & jurisprudência; Assistência à Saúde; Medicina de Precisão.

Correspondência: Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes •

Cardiocenter – Av. Ministro José Américo de Almeida, 1450, Torre, Hospital Alberto Urquiza Wanderley. CEP 58.040-300, João Pessoa, PB – Brasil
E-mail: mqueiroga@cardiol.br, marcelcartaxoqueiroga@gmail.com

Artigo recebido em 19/02/2019, revisado em 19/02/2019, aceito em 19/02/2019

DOI: 10.5935/abc.20190056

da norma. A regulação deve preservar, por exemplo, os postulados milenares do exercício da medicina e promover a equidade. O grande desafio da Resolução CFM 2.227/2018³ é ter eficácia e aplicabilidade para avançarmos no campo da justiça e da ética deliberativa.

Na consulta médica, materializa-se a interação médico-paciente. Interação que ganha força porque se alicerça na confiança do paciente e na consciência do médico. Essas são as bases da respeitabilidade da medicina ao longo do tempo.

O CFM, por intermédio da Resolução CFM 1.958/2010,⁶ anunciou que a consulta compreende atos como “a anamnese, o exame físico e a elaboração de hipóteses ou conclusões diagnósticas, solicitação de exames complementares, quando necessários, e prescrição terapêutica como ato médico completo e que pode ser concluído ou não em um único momento”.

O Código de Ética Médica,⁷ por seu turno, veda a prescrição de tratamento sem o prévio exame do paciente. Eis o preceito:

“Art. 37. Prescrever tratamento ou outros procedimentos sem exame direto do paciente, salvo em casos de urgência ou emergência e impossibilidade comprovada de realizá-lo, devendo, nesse caso, fazê-lo imediatamente após cessar o impedimento.”

As regras podem ser harmonizadas porque o parágrafo único desta norma deontológica fala de “atendimento médico a distância, nos moldes da telemedicina ou de outro método”, determinando que se faça com respeito à regulamentação do CFM.

Ao estabelecer as condições para prática da telemedicina pelos médicos no Brasil, o CFM apresentou um novo ordenamento ético para o exercício da medicina no país. As mudanças, inseridas em sua Resolução, atualizam o Código de Ética Médica, fazendo a antiga regulamentação parecer um fóssil, em face do potencial de interferência da nova ética digital na prática médica.

O Código de Ética Médica⁷ é uma norma de hierarquia similar à Resolução CFM 2.227/2018.³ Assim, embora considerado como o guia ético maior, não há como se aludir que a Resolução da telemedicina confronta o Código de Ética Médica em alguns dos seus dispositivos, sobretudo em relação à desnecessidade de exame direto do paciente antes da prescrição, como estabelecido no artigo 37 do Código de Ética.

O problema maior da norma em comentário estaria na teleconsulta, regulada no artigo 4º, porque se dispensou o exame presencial do paciente prévio à prescrição. Apesar de não se ter abolido por completo a necessidade do exame físico prévio, pois o parágrafo 1º “subentende como premissa obrigatória” ser a primeira consulta obrigatoriamente presencial, recomendando-se uma nova consulta presencial a cada 120 dias, reservou-se a prática da teleconsulta aos locais remotos, onde, em tese, haveria escassez de recursos humanos. Note-se que, de certa forma, recorreu-se ao mesmo argumento do Programa Mais Médicos, quando se dispensou a revalidação do diploma de médicos graduados no exterior para atuarem no Sistema Único de Saúde (SUS). A teleconsulta está regulada como se segue, *in verbis*:

“Art. 4º A teleconsulta é a consulta médica remota, mediada por tecnologias, com médico e paciente localizados em diferentes espaços geográficos.

§ 1º A teleconsulta subentende como premissa obrigatória o prévio estabelecimento de uma relação presencial entre médico e paciente.

§ 2º Nos atendimentos por longo tempo ou de doenças crônicas, é recomendada consulta presencial em intervalos não superiores a 120 dias.

§ 3º O estabelecimento de relação médico-paciente de modo virtual é permitido para cobertura assistencial em áreas geograficamente remotas, desde que existam as condições físicas e técnicas recomendadas e profissional de saúde.

§ 4º O teleatendimento deve ser devidamente consentido pelo paciente ou seu representante legal e realizado por livre decisão e sob responsabilidade profissional do médico.

§ 5º Em caso de participação de outros profissionais de saúde, estes devem receber treinamento adequado, sob responsabilidade do médico, pessoa física, ou do diretor técnico da empresa intermediadora.”

A Resolução 2.227/2018³ tem encontrado forte resistência na categoria médica, sobretudo em virtude do seu potencial transformador. Operadoras de planos de saúde, grandes hospitais e empresas de soluções para telemedicina estão eufóricos. Na outra ponta, os médicos alegam que a medicina sofreu um duro golpe desferido por quem tinha o dever de precaver pelo seu exercício ético, transformando os médicos em verdadeiros operadores de telemarketing.

A análise detalhada e imparcial da Resolução em comentário aponta, como já citado, aparentes confrontos com regras do Código de Ética Médica.⁷ Mas, de longe, o problema maior decorreria da existência de possíveis ofensas ao ordenamento jurídico, como verificado no parágrafo 5º do artigo 4º. Ali, foram delegados atos próprios da medicina a outros profissionais de saúde, por exemplo, aos enfermeiros. Neste ponto, o vício da norma não reside tão somente na possível ofensa ao artigo 2º do Código de Ética Médica. Vai mais longe, desafiando vedações impostas pela lei.

A Constituição Federal de 1988⁸ assegura no inciso XIII do artigo 5º a liberdade de exercício profissional, desde que “atendidas as qualificações profissionais que a lei estabelecer”. Ora, se a lei define quais são os atos privativos do médico, exsurge a ilegalidade da norma contida na Resolução do CFM, que confere competência adicional a outros profissionais de saúde – enfermeiros por exemplo – para prática de atos privativos de médico.

Não se desconhece que a Lei 7.498, de 25 de junho de 1986,⁹ que dispõe sobre o exercício da enfermagem no Brasil, define, no artigo 1º, como livre o exercício daquela profissão em todo o território nacional, desde que observadas as disposições nela contidas. Nem se ignora que o artigo 11, do mencionado diploma, atribui ao enfermeiro, como integrante da equipe de saúde, competência para prescrever medicamentos estabelecidos em programas de saúde pública e em rotina aprovada pela instituição de saúde. O que se afirma é que a legislação não confere ao enfermeiro atribuição para participar de teleconsulta, como fez o CFM ao dispor, no parágrafo 5º do artigo 4º, da Resolução debatida.

Noutras palavras, o parágrafo 5º do artigo 4º da Resolução³ examinada prevê a participação de outros profissionais de

Ponto de Vista

saúde, o que inclui a enfermagem, em atos privativos de médicos, no caso, a consulta médica, mesmo em sua versão a distância. Tampouco teria o egrégio CFM competência legal para atribuir ao médico ou a diretor técnico de “empresa intermediadora” a prerrogativa de treinar outros profissionais de saúde, cujas profissões são regulamentadas e regidas por ordenamento jurídico próprio.

No parágrafo 3º do mesmo artigo 4º da citada Resolução, permite-se o “estabelecimento de relação médico-paciente de modo virtual” somente para cobertura assistencial em áreas geograficamente remotas, desde que existam as condições físicas e técnicas recomendadas, além de profissional de saúde.

O argumento de que a teleconsulta preenche uma dificuldade de assistência em função de distância geográfica precisa esclarecer o significado de distância, para que não se enquadre algo que possa ser presencial, mas que apresente dificuldades de acesso, por “ser longe”, por ter trânsito complicado, por demandar assistência em horários incompatíveis com a disponibilidade do médico etc. Em suma, não deve a comodidade servir de justificativa para a aceitação de um atendimento incompleto do ponto de vista de identificação de sinais e sintomas.

Transparece cristalino que não houve na norma definição de áreas geograficamente remotas, deixando-se margem para interpretações ampliativas das possibilidades da teleconsulta, que não pode perder seu caráter meramente complementar, para atender necessidades assistenciais próprias de um país de dimensões continentais, transformando-se em potente ferramenta de cerceamento de direitos consagrados dos pacientes. Ou seja, a teleconsulta, admitindo-se a sua legalidade, somente se justifica para ampliar o acesso aos beneficiários desassistidos do SUS.

Por outro lado, no âmbito da Saúde Suplementar, a Lei 9.656, de 3 de junho de 1998,¹⁰ que dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde, estabelece um marco regulatório próprio, previsto na esfera contratual, distinto do compromisso de acesso universal, integral e gratuito previsto do artigo 196 da Constituição Federal. Portanto, os limites de cobertura dos beneficiários das operadoras de planos de saúde estão claramente definidos em lei.

A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), a quem incumbe regular o setor e elaborar o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, ou Rol de Procedimentos, já deliberou ser a consulta médica um dos procedimentos de cobertura obrigatória. Outrossim, não poderia a teleconsulta ser utilizada como forma de substituir a imprescindível consulta presencial, a qual o beneficiário arca totalmente com seu ônus, ser usada para restringir o acesso a direito líquido e certo.

Ainda recorrendo à Lei 7.498/1986,⁹ é evidente que a enfermagem somente tem competência legal para prescrever “medicamentos estabelecidos em programas de saúde pública e em rotina aprovada pela instituição de saúde”. Dessa forma, mesmo que se alegue que a responsabilidade pela eventual prescrição em teleconsulta é do médico que se encontra a distância, o outro profissional de saúde que, igualmente, assiste o ato médico, dele participa, em pleno exercício da sua profissão, devendo, por conseguinte, portar-se dentro dos ditames legais.

Parece que, no âmbito da saúde suplementar, não existe respaldo legal, por exemplo, para a enfermagem, mesmo sob supervisão, prescrever medicamentos ou solicitar exames, e a realização de teleconsulta, com participação de outros profissionais de saúde, seria uma prática sem guarida na legislação.¹⁰

A publicação da Resolução 2.227/2018³ trouxe inquietude, pois é necessário partir de uma premissa: a teleconsulta só pode ser feita quando o médico já conhece o paciente. Necessário, destarte, uma consulta antecedente em que ocorreu prévia relação presencial entre médico e paciente. Porém, a presença desse requisito será de difícil controle e fiscalização, até porque conhecer o paciente não significa conhecer o caso do momento. Assim, consultas de primeira vez da situação clínica ficam passíveis de serem “confundidas” com retorno, onde se poderia aceitar o não presencial para notícias da evolução, ajustes terapêuticos e avaliação de exames solicitados.

A Lei 12.871, de 22 de outubro de 2013,¹¹ que instituiu o Programa Mais Médicos, permitiu que a revalidação do diploma médico não fosse obrigatória no contexto estrito desse programa. Ou seja, a Resolução 2.227/2018³ deveria deixar claro que somente no âmbito de programas públicos, uma vez constatada a ausência de médicos, seria possível a teleconsulta sem outro médico junto ao paciente.

Acredita-se que Hipócrates tenha afastado a medicina dos deuses justamente para permitir a interação entre seres humanos. Agora, corremos o risco de que o “endeusamento” da tecnologia extrapole a sua utilidade inegável de transmissão de dados dentro de padrões éticos. Assim, sob o ponto de vista transdisciplinar, acerca dos seus três fundamentos – rigor, abertura e tolerância –, há alto risco de comprometimento do rigor tecnocientífico.⁵

O CFM, ao editar a Resolução, abraça o desconhecido, o inesperado, desprezando a tolerância às opiniões opostas, que podem surgir no complexo processo de tomada de decisão, em face do direito do paciente à voz ativa, quando dialoga diretamente com o médico.

Acerca dos dois pilares pétreos da ética médica, causa preocupação o lidar com a prudência – cautela durante o processo de tomada de decisão – e com o zelo – qualidade de aplicação e observação da evolução acerca da conduta consentida. Acerca de três dos princípios da bioética, preocupa o manejo da beneficência bem como da não maleficência – que hoje, porque qualquer método é passível de causar algum dano, virou sinônimo de segurança, além de trazer novos aspectos sobre a autonomia.⁵ Por fim, será que a teleconsulta passa pelo crivo dos dez passos¹² essenciais para um diagnóstico qualificado em clínica, no âmbito da integração anamnese-exame físico?

Convém recordar o decálogo que deve ser observado para a elaboração de um bom diagnóstico: (1) visão de conjunto do paciente possibilitada pela proximidade física; (2) livre emissão pelo paciente de suas queixas e impressões; (3) diálogo médico-paciente estimulado para esclarecer pontos obscuros e hipóteses levantadas pelo médico com base no dito pelo paciente; (4) construção de hipóteses diagnósticas sustentadas pela anamnese; (5) realização do

exame físico e identificação, ou não, de sinais alinhados com as hipóteses, ou expansão para novas hipóteses; (6) retorno à anamnese quando indicado por achados do exame físico que compõem novos raciocínios clínicos; (7) avaliação da necessidade e seleção de exame complementar com base na integração anamnese-exame físico; (8) integração dos laudos complementares com o raciocínio clínico que sustenta a solicitação dos mesmos; (9) formulação do diagnóstico provável; e (10) uso como base para a conduta terapêutica, sempre lembrando de esclarecer bem o paciente para que ele possa dar, ou não dar, o consentimento, que não deve ser obtido no início como uma carta branca.¹²

Questões essenciais precisam ser bem definidas: (1) nível de segurança biológica para o paciente; (2) nível de segurança ética e legal para o médico; (3) impacto na formação do médico; (4) impacto nos hábitos da sociedade.⁵

Outro ponto que merece destaque é a telecirurgia, prevista no artigo 8º e definida como a “realização de procedimento cirúrgico remoto, mediado por tecnologias interativas seguras, com médico executor e equipamento robótico em espaços físicos distintos”.³ A telecirurgia somente é possível em virtude da cirurgia robótica, cuja aplicação clínica no Brasil ainda é restrita, sendo que a maior parte das técnicas carecem de avaliação pelo CFM.

Para sua efetivação, é imperioso que a equipe médica seja composta, no mínimo, por médico operador do equipamento robótico (cirurgião remoto) e médico responsável pela manipulação instrumental (cirurgião local), ambos devendo ser especialistas, com Registro de Qualificação de Especialista (RQE) na área correspondente ao ato cirúrgico principal, com registro no Conselho Regional de Medicina (CRM) de sua jurisdição, excluindo-se, ao menos em tese, a realização de telecirurgia por médicos não inscritos no CRM, atuantes em outros países.³

A competência legal para definir o caráter experimental, ou não, de procedimentos médicos é do CFM, com fulcro na Lei 12.842/2013,⁴ consubstanciado no artigo 7º, autorizando ou vedando a sua prática pelos médicos no Brasil. Nessa senda, seria apropriado inserir um dispositivo na resolução restringindo a prática da telecirurgia robótica às técnicas já aprovadas pelo CFM e em uso corrente no país, pois seria desarrazoado ofertar-se algo com disponibilidade restrita frustrando as justas expectativas da classe médica e da sociedade brasileira.

Vale destacar que nenhuma das técnicas de cirurgia robótica faz parte do rol de políticas públicas do Brasil, tampouco estão incluídas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS. Ou seja, a ampliação da rede assistencial de cirurgia robótica, sem sequer haver previsão de cobertura no país, pode inaugurar a “telejudicialização” da saúde, uma nova forma de inversão de prioridades no sistema de saúde do país.

Finalmente, é oportuno discorrer sobre o artigo 9º, o qual regulamenta o telediagnóstico: “O telediagnóstico deve ser realizado segundo diretrizes científicas propostas pela Associação de Especialidade vinculada ao método, reconhecida pela Comissão Mista de Especialidades, constituída conforme Decreto nº 8.516, de 10 de setembro de 2015”.¹³ Nesse sentido, é importante destacar que a Lei 12.401, de 28 de abril de 2011,¹⁴ define que a competência de elaboração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas^a

no âmbito do SUS é da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec).

A Conitec, com base na legislação em comentário, tem atribuição legal para elaboração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. Não poderia o CFM, com base em resolução normativa, excluir quem tem competência legal para elaborar diretrizes no âmbito do sistema de saúde do Brasil, delegando-se exclusivamente essa atribuição a ente privado, mesmo que condicionada a sua aprovação. Torna-se premente o aprimoramento da norma nesse particular.

Outrossim, não seria demais afirmar que a Resolução 2.227/2018³ não tem o condão de legitimar, *lato sensu*, a incorporação da telemedicina no Brasil, somente cuida de regular a participação dos médicos em sua prática. O ingresso de qualquer tecnologia segundo a legislação vigente, isso inclui a telemedicina, levará em consideração, necessariamente:

- I. as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso;
- II. a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.”

A Resolução 2.227/2018,³ apesar de necessária, da forma como está redigida, salvo melhor juízo, confronta a legislação pátria que regulamenta as outras profissões de saúde, como discutido, e deveria ser modificada, ao menos no que concerne à redação dos artigos 4º, 8º e 9º. No nosso entendimento, a redação abaixo seria mais adequada para a oportunidade e espécie. Seria razoável a adequação abaixo como forma de compatibilizar a norma já publicada e o conjunto de teses defendidas neste articulado:

Art. 4º A teleconsulta é a consulta médica remota, mediada por tecnologias, com médico e paciente localizados em diferentes espaços geográficos.

§ 1º Na teleconsulta, é premissa obrigatória o prévio estabelecimento de uma relação presencial entre médico e paciente.

§ 2º Nos atendimentos por longo tempo ou de doenças crônicas, é recomendada consulta presencial em intervalos não superiores a 120 dias.

§ 3º O estabelecimento de relação médico-paciente de modo virtual é permitido, exclusivamente, para cobertura assistencial em áreas geograficamente remotas, desde que existam as condições físicas e técnicas recomendadas e profissional de saúde de saúde legalmente habilitado.

§ 4º Para os fins definidos neste artigo, compete aos Conselhos Regionais de Medicina, no âmbito de suas jurisdições, definir, em ato próprio, quais são as áreas geograficamente remotas.

§ 5º O teleatendimento deve ser devidamente consentido pelo paciente ou seu representante legal e realizado por livre decisão e sob responsabilidade profissional do médico.

§ 6º Em caso de participação e treinamento de outros profissionais de saúde, deve-se atender aos requisitos da legislação que regulamenta as respectivas profissões.

^a II – Protocolo clínico e diretriz terapêutica: documento que estabelece critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS.

§ 7º É vedada a teleconsulta no âmbito da saúde suplementar.

Artigo 8º

(...)

§ 10 Procedimentos cirúrgicos não avaliados ou considerados experimentais pelo Conselho Federal de Medicina devem ser realizados em protocolos de pesquisa de acordo com as normas do Sistema CEP/CONEP.

Art. 9º O telediagnóstico deve ser realizado segundo diretrizes científicas aprovadas pela Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS (Conitec) ou propostas pela Associação de Especialidade vinculada ao método, reconhecida pela Comissão Mista de Especialidades, constituída conforme Decreto nº 8.516, de 10 de setembro de 2015.

Antes da publicação do presente artigo, o CFM, em virtude dos motivos aqui abordados, revogou a Resolução 2.227/2018³ para permitir que seu objetivo se materialize na prática e que a regulamentação apropriada da extraordinária telemedicina deixe de ser uma promessa, convertendo-se em instrumento de equidade e justiça social,^{15,16} sob pena de, em vez de uma janela para o futuro, a telemedicina converter-se em uma porta para o caos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: MACQ Lopes, Oliveira GMM, Amaral Júnior A, Pereira ESB.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019;25(1):44-56.
2. de la Torre-Díez I, López-Coronado M, Vaca C, Aguado JS, de Castro C. Cost-utility and cost-effectiveness studies of telemedicine, electronic, and mobile health systems in the literature: a systematic review. *Telemed J E Health*. 2015;21(2):81-5.
3. Conselho Federal de Medicina (CFM-Brasil). Resolução CFM 2.227/2018: define e disciplina a telemedicina como forma de prestação de serviços médicos mediados por tecnologia. [Acesso em 15 fevereiro 2019]. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/images/PDF/resolucao222718.pdf>
4. Brasil. Presidência da República. Lei Nº 12.842, de 10 de julho de 2013. [Acesso em 15 fevereiro 2019]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Atos20112014/2013/Lei/L12842.htm
5. Chaet D, Clearfield R, Sabin JE, Skimming K; Council on Ethical and Judicial Affairs American Medical Association. Ethical practice in Telehealth and Telemedicine. *J Gen Intern Med*. 2017;32(10):1136-40.
6. Conselho Federal de Medicina (CFM-Brasil). Resolução CFM Resolução CFM nº 1.958/2010. [Acesso em 15 fevereiro 2019]. Disponível em: http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2010/1958_2010.htm.
7. Conselho Federal de Medicina (CFM- Brasil). Código de Ética Médica. [Acesso em 15 fevereiro 2019]. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2018/2217>.
8. Brasil. Constituição. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. [Acesso em 15 fevereiro 2019]. Disponível em: <http://www.stf.jus.br/arquivo/cms/legislacaoconstituicao/anexo/cf.pdf>
9. Brasil. Lei Nº 7.498 de 25 de junho de 1986: Dispõe sobre a regulamentação do exercício da Enfermagem e dá outras providências. [Acesso em 15 fevereiro 2019]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L7498.htm.
10. Brasil. Lei Nº 9.656 de 03 de junho de 1998: Dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde. [Acesso em 15 fevereiro 2019]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEI.56.htm.
11. Brasil. Lei Nº 12.871 de 22 de outubro de 2013. Altera as leis Nº 8.745 de 08 de dezembro de 1993, e Nº 6.932 de 07 de julho de 1981, e dá outras providências. [Acesso em 15 fevereiro 2019]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Lei/L12871.htm.
12. Grinberg M. Bioética e troca de mensagens por aplicativo WhatsApp sempre alerta na palma da mão. *Arq Bras Cardiol: imagem cardiovasc*. 2018;31(3):126-9.
13. Brasil. Lei Nº 8516 de 10 de setembro de 2015. Regulamenta a formação do cadastro nacional de especialistas de que tratam o §4º e §5º do art. 1º da lei 6.932 de 07 de julho de 1981, e o art. 35 da Lei Nº 12.871, de 22 de outubro de 2013. [Acesso em 15 fevereiro 2019]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8516.htm.
14. Brasil. Lei Nº 12.401 de 28 de abril de 2011. Altera a Lei Nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). [Acesso em 15 fevereiro 2019]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm.
15. Andrade MV, Maia AC, Cardoso CS, Alkmim MB, Ribeiro AL. Cost benefit of the telecardiology service in the state of Minas Gerais: Minas Telecardio Project. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(4):307-16.
16. Oliveira Jr. MT, Canesin MF, Marcolino MS, Ribeiro ALP, Carvalho ACC, Reddy S et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de Telecardiologia no Cuidado de Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda e Outras Doenças Cardíacas. *Arq Bras Cardiol* 2015; 104(5Supl.1): 1-26



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

Caso 2 /2019 – Homem com Cardiopatia Arritmogênica Seguida de Insuficiência Cardíaca Rapidamente Progressiva

Case 2/2019 – Man with Arrhythmogenic Cardiopathy Followed by Rapidly Progressive Heart Failure

Marcella Abunahman Freitas Pereira,^{ID} Wilma Noia Ribeiro,^{ID} Léa Maria Macruz Ferreira Demarchi^{ID}

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

Homem de 36 anos foi encaminhado ao serviço médico para tratamento cirúrgico de insuficiência cardíaca refratária ao tratamento medicamentoso.

Aos 26 anos foram detectados, em eletrocardiograma (ECG), bloqueio atrioventricular de 1º grau e episódios de taquicardia ventricular não sustentada. Depois de 4 anos apresentou episódios de pré-síncope.

A ressonância magnética da época (29/09/2010) revelou diâmetro diastólico 59 mm; diâmetro sistólico 49 mm; septo 10 mm; parede posterior 11 mm; fração de ejeção de ventrículo esquerdo 48% e do ventrículo direito 53% e sem anormalidade de contração. O realce tardio revelou: foco subepicárdico infero-septal médio-basal, compatível com fibrose, sugestivos de miocardite ou cardiomiopatia dilatada idiopática.

Foi indicado estudo eletrofisiológico. Após extra-estímulos foi desencadeada taquicardia ventricular sustentada com instabilidade hemodinâmica e foi implantado desfibrilador (CDI) e uso de betabloqueador. Contudo, houve registro pelo CDI de vários episódios de taquicardias ventriculares e foi iniciado o uso de amiodarona.

Manteve-se assintomático por cerca de 3 anos até que desenvolveu quadro de insuficiência cardíaca que rapidamente evoluiu para classe funcional IV com internação para compensação e em edema agudo dos pulmões aos 34 anos de idade e nova internação alguns meses depois para nova compensação da insuficiência cardíaca. Nessa ocasião foram diagnosticados hipotireoidismo, (TSH de 88 µm/L), imputado ao uso de amiodarona. O ecocardiograma revelou disfunção sistólica grave do ventrículo esquerdo, FE = 21%. Foi indicada ressincronização miocárdica com implante de marca-passo com eletrodos em dois pontos do ventrículo esquerdo em março de 2015, contudo foi reinternado por hipotensão arterial, fibrilação atrial e

descompensação da insuficiência cardíaca em setembro de 2015. Foram administrados amiodarona, dobutamina, espironolactona, furosemida e rivaroxabana.

O paciente foi transferido para o InCor para possível tratamento cirúrgico da insuficiência cardíaca (transplante cardíaco) em 20 de outubro de 2015.

O paciente relatou perda de 20 kg desde há 4 anos. Negou hipertensão arterial e diabetes mellitus.

O exame físico revelou caquexia, turgência jugular+, refluxo hepatojugal, sem alteração da turgência à manobra de Valsalva ou expiração, pulmões com murmúrios vesiculares presentes, levemente reduzido na base esquerda, frêmito palpável em focos mitral, tricúspide, aórtico acessório; bulhas arritmicas com sopro holossistólico mais audível em foco mitral irradiando para linha axilar posterior.

O abdome era plano, com hepatomegalia de 6 cm do rebordo costal direito, lobo caudado palpável próximo, sem ascite. Membros inferiores sem edema, sem sinais de trombose venosa profunda. Estava em uso de dobutamina intravenosa.

Paciente foi avaliado pela equipe do transplante cardíaco por necessidade de inotrópicos e vasodilatadores em doses altas persistentemente durante observação em UTI. O paciente foi priorizado para transplante cardíaco por uso de droga vasoativa e listado em 09/11/15.

O ECG revelou ritmo de marca-passo operando em VAT e, a radiografia do tórax, cardiomegalia com sinais de congestão pulmonar.

Os exames laboratoriais (21/10/2015) revelaram: hemoglobina 11,1 g/dL, hematócrito 34%, leucócitos 7290 (neutrófilos 82%, eosinófilos 3%, linfócitos 7%, monócitos 6%), plaquetas 259000/mm³, ureia 28 mg/dL, creatinina 0,92 mg/dL, PCR de 69,34 mg/L, sódio 137 mEq/L, potássio 3,4 mEq/L, TAP (INR) de 2,4; TTPA (rel. tempos) de 1,31; Urina I com proteinúria de 0,67g/L.

O ecocardiograma (21/10/2015) revelou ventrículo esquerdo com hipocinesia difusa, pior em paredes inferior e inferolateral e fração de ejeção 25%; o ventrículo direito tinha hipocinesia difusa moderada. Havia insuficiência mitral acentuada; demais valvas sem alterações; a pressão arterial pulmonar foi estimada em 49 mmHg.

Apresentou infecção de corrente sanguínea por duas vezes, as quais foram tratadas com meropenem e vancomicina e tazobactam durante o mês de novembro de 2015.

As sorologias foram positivas para toxoplasmose e mononucleose em IgG.

As ultrassonografias de abdome, tireoide e carótidas foram normais.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Volume Sistólico; Cardiomiopatia Dilatada; Miocardite; Transplante de Coração.

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

DOI: 10.5935/abc.20190065

Correlação Anatomoclínica

O cateterismo de câmaras direitas revelou pressão arterial pulmonar sistólica de 55 mmHg, diastólica de 23 mmHg e média 34 mmHg; a pressão de oclusão pulmonar foi de 24 mmHg, o débito cardíaco de 5,5 L/min e o gradiente transpulmonar foi de 10 mmHg; a resistência vascular pulmonar foi de 1,8 Woods e resistência vascular sistêmica de 887 dynes/sec/cm⁻⁵.

O transplante foi realizado em março de 2016 pela técnica de transplante cardíaco ortotópico bicaval, sem intercorrências; recebeu tratamento antimicrobiano profilático com vancomicina e cefepime.

Após o transplante foram introduzidos imunossupressores prednisona, ciclosporina e micofenolato. As biópsias endomiocárdicas realizadas em 21 e 31 março revelaram rejeição grau I e as pesquisas de citomegalovírus foram negativas.

O ecocardiograma na alta hospitalar em 28/03/2016 revelou átrio esquerdo de 42 mm, septo e parede posterior de 11 mm, ventrículo esquerdo de 50x31 com fração de ejeção de 68%; ventrículo direito normal e pressão de artéria pulmonar de 35 mmHg.

A medicação de alta foi ciclosporina 100 mg + 75 mg diários, prednisona 40 mg 1x/dia, micofenolato de sódio 720 mg 12/12h.

Em consultas ambulatoriais segue assintomático (abril 2017)

Em uso de Tacrolimus 4 mg 2x/dia; prednisona 5 mg; micofenolato 720 mg 2x/dia; diltiazem 30 mg 3x/dia; sinvastatina 10 mg 1x/dia; vitamina D 900 mg/dia; - omeprazol 20 mg 1x/dia.

Aspectos clínicos

O paciente apresentou arritmia aos 26 anos de idade. Aos 33 anos, desenvolveu insuficiência cardíaca, a qual rapidamente progrediu para classe funcional IV, com internações sucessivas por descompensação aguda. Em 2015, após a última internação, foi priorizado para transplante por refratariedade ao tratamento clínico. Em março de 2016 realizou o procedimento e segue assintomático em consultas ambulatoriais desde abril de 2017.

Estamos diante de um contexto de insuficiência cardíaca com pilares importantes a serem investigados: etiologia e fatores para descompensação.

Coloca-se como provável evento índice a miocardite ou miocardiopatia dilatada idiopática em um jovem de 30 anos de idade.

A *American Heart Association* classifica as cardiomiopatias primárias (envolvimento predominante do coração) em três grupos: genéticas (cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito, ventrículo esquerdo não compactado, doença de acúmulo de glicogênio, miopatias mitocondriais e canalopatias); mistas, predominantemente não genéticas (cardiomiopatia dilatada, restritiva); e adquiridas (inflamatória (miocardites), provocadas por estresse (Takotsubo), periparto, induzida por taquicardia; e do lactente filho de mãe insulino-dependente).¹

As doenças inflamatórias do coração podem ser de origem: autoimune (doenças do tecido conectivo, sarcoidose, eosinofílicas); inflamatórias (miocardite por hipersensibilidade,

endomiocardiofibrose, síndrome hiperseosinofílica); tóxicas (quimioterápicos antineoplásicos); e infecciosas (protozoários, fungos, bactérias, vírus e parasitárias).²

Entre as doenças infiltrativas, as quais geralmente cursam com síndrome restritiva, temos: a amiloidose, a sarcoidose e as doenças de depósito (Fabry, e outras).³

A amiloidose poderia ser a etiologia da cardiopatia do paciente, pois é uma doença progressiva, acomete em adulto a partir de 30 anos de idade e sua frequente forma de acometimento extracardíaco é a renal. Neste contexto, o paciente tinha idade próxima de 30 anos e apresentou proteinúria em exame de Urina I. Além disso, o ECG na amiloidose demonstrou, de forma habitual, bloqueios atrioventriculares, arritmias supraventriculares e ventriculares, tal como o paciente apresentou no início do quadro. Contudo, os achados típicos em ressonância magnética e ecocardiograma apresentam aumento de septo e parede posterior, ausentes no caso atual.

Na sarcoidose, por sua vez, há o acometimento de modo mais frequente de indivíduos entre 25 e 60 anos, e está positivamente associada ao envolvimento pulmonar e de linfonodos, alterações extracardíacas frequentes, mas ausentes no paciente.

A doença de Fabry, por outro lado, manifesta-se na infância ou adolescência, assim como há importantes achados dermatológicos, já descartando a possibilidade deste diagnóstico. Em termos de exames complementares, a amiloidose e a doença de Fabry apresentam achados semelhantes à sarcoidose em ECG, ressonância magnética e ecocardiograma.^{4,5}

Porém, não há relato de realização de provas autoimunes, investigações extracardíacas, muito menos a realização de biópsia endomiocárdica no paciente atual com insuficiência cardíaca rapidamente progressiva, sem causa definida, não responsiva ao tratamento clínico e com deterioração hemodinâmica.⁵

A intoxicação por drogas recreativas, como o álcool, anfetaminas, a cocaína e o uso de anabolizantes poderiam ser possíveis causas para miocardite, considerando que o paciente é jovem e potencial usuário. Entretanto, o caso atual não revela história de drogadição ou abuso medicamentoso. Além disso, a intoxicação por drogas se expressa por dilatação de câmaras e não por espessamento miocárdico.

Na América do Sul e no Brasil a etiologia chagásica é forma frequente de miocardite. Entretanto, o paciente não apresentou alterações em ECG e em ecocardiograma sugestivos desta doença. Não se evidenciou bloqueio de ramo direito, bloqueio divisional ântero-superior, aneurisma apical, manifestações de insuficiência cardíaca direita, assim como o paciente não apresentou epidemiologia positiva para doença de Chagas.⁵⁻⁷

Os vírus também são agentes frequentes da miocardite infecciosa, sendo os cardiotróficos mais habituais: os adenovírus, enterovírus, parvovírus, herpes simples, vírus da hepatite C, citomegalovírus e Epstein-Barr. Entretanto, a ressonância magnética denota espessamento de septo e parede posterior, o que aponta para outras causas de miocardite, posto que a infecciosa associa-se com a miocardiopatia dilatada.⁸

De toda forma, não houve investigação completa para elucidação de possível causa infecciosa, seja por sorologia, seja por biópsia endomiocárdica de ventrículo direito. O paciente é jovem, as contaminações virais são comuns, ele pode ter circulado em áreas de maior risco para contaminação da doença de Chagas e ser ativo sexualmente, aumentando as chances de ser portador do vírus HIV e das hepatites.⁸

Em relação às hipóteses diagnósticas menos prováveis, deve-se lembrar da doença arterial coronariana. Apesar de apresentar disfunção segmentar em ressonância magnética, estamos diante de um paciente jovem, sem quadro clínico ou fatores de risco para essa etiologia. Além disso, o aumento de septo e parede posterior têm como importantes diagnósticos diferenciais a hipertensão arterial sistêmica e cardiomiopatia hipertrófica. Todavia, o paciente não era portador de hipertensão arterial e o ecocardiograma, assim como a ressonância magnética, não evidenciaram achados característicos da cardiomiopatia hipertrófica: hipertrofia septal assimétrica, obstrução na via de saída de ventrículo esquerdo e relação septo/parede $>1,3$. Também se pode descartar a doença valvar, visto que o caso não a evidenciou inicialmente, seja em exame físico ou de imagem, e somente com a progressão da insuficiência cardíaca é que o paciente evoluiu com insuficiência mitral.

Por fim, não se pode afastar a miocardiopatia dilatada idiopática enquanto possibilidade diagnóstica para esse caso. Ela acomete tipicamente homens entre 18 e 50 anos e pelo menos 25% dos quadros apresentam transmissão genética da doença. Acredita-se que fatores genéticos associados a alterações da resposta imunológica e fatores infecciosos agiriam de forma sinérgica no desenvolvimento das alterações estruturais e consequente aparecimento das manifestações clínicas. Estima-se que entre 10%-20% dos casos de cardiomiopatia idiopática sejam causados por sequela de infecção viral prévia.^{8,9}

O paciente rapidamente evoluiu para classe funcional IV, evidenciou redução acentuada da fração de ejeção e apresentou sucessivas internações por conta das descompensações.

Inúmeros são os fatores de agudização da insuficiência cardíaca e pela história apresentada não se consegue inferir um fator precipitante específico para o caso descrito. Entre as possíveis hipóteses, há a evolução natural da própria doença de base, cuja etiologia não foi esclarecida e este fato pode ter impedido o estabelecimento de estratégias de tratamento específico.

Seguem outros possíveis fatores precipitantes da descompensação aguda do paciente:^{3,5,10,11} a ausência de educação em saúde realizada por parte dos profissionais e/ou a má adesão do paciente frente às medidas não farmacológicas para o manejo da insuficiência cardíaca; a dieta e ingestão hídrica inadequada, assim como o abuso de álcool e outras drogas, são frequentes fatores para decompensação. Além disso, todos os pacientes com insuficiência cardíaca devem ser vacinados contra a influenza e o pneumococo, em razão das infecções respiratórias serem etiologias comuns para descompensação, apesar de neste caso o paciente não ter apresentado sinais de infecção que levassem à internação, nem alteração em leucograma.

Quanto às medidas farmacológicas, o uso de betabloqueador (carvedilol, nebivolol, bisoprolol e succinato de metoprolol) em portadores de fração de ejeção reduzida associado ao inibidor da enzima conversora da angiotensina é o tratamento eficaz para pacientes com classificação funcional da *New York Heart Association* classe I a IV, por reduzirem a morbimortalidade ao atuarem no remodelamento reverso cardíaco. Há contraindicações para o uso destas classes de drogas, porém, não há registro no caso clínico de motivos que justificassem a ausência de introdução destas classes medicamentosas após o desenvolvimento do quadro de insuficiência cardíaca sistólica. Além disso, a insuficiência sistólica refratária ao tratamento clínico otimizado e com fração de ejeção menor ou igual a 35%, também demanda o uso de antagonistas de aldosterona, medicação também com efeito no remodelamento reverso, se o paciente não apresentar contraindicações. Somente há informação sobre a introdução desta droga após a terceira descompensação.

A arritmia, por sua vez, é um importante fator descompensatório, como a fibrilação atrial desenvolvida por esse paciente em uma de suas internações. Sua instalação está associada a uma série de efeitos hemodinâmicos adversos, como perda da sincronia atrioventricular e perda da contração atrial levando a redução do débito cardíaco, em um coração com a função ventricular já deteriorada.

Outras possíveis etiologias para descompensação detectadas nesse paciente foi a presença concomitante de anemia e disfunção renal, que são condições que aumentam consideravelmente a mortalidade na insuficiência cardíaca.

Evidenciou-se hemoglobina de 11,1 g/dL sendo que na qualidade de fator precipitante, a anemia ganha importância pelos efeitos deletérios no coração. Os eritrócitos, além de propiciarem oxigênio às células miocárdicas, favorecem o intercâmbio de antioxidantes que previnem o estresse oxidativo e morte celular programada, porém, com estes mecanismos prejudicados há o favorecimento à disfunção miocárdica. Além disso, em resposta à hipoxemia resultante da anemia, o sistema simpático é estimulado levando à taquicardia, aumento do inotropismo e vasoconstrição, comprometendo ainda mais a função do miócito e levando à hipervolemia de forma paralela. De forma específica, a hipoxemia da anemia e a vasoconstrição renal geram isquemia dos rins, com a liberação de fatores inflamatórios relacionados à lesão miocárdica e a hipervolemia pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Visto em exame laboratorial, apesar de valores normais de creatinina e ureia, há urina I com proteinúria. Da mesma forma que a anemia, a nefropatia pode ser fator de descompensação, etiologia e ou consequência da insuficiência cardíaca. Enquanto fator precipitante pode-se apontar para retenção de sal e água; alterações na estrutura e funcionamento do cardiomiócito pela ativação inflamatória e anormalidade do metabolismo do cálcio e fósforo; e pela própria anemia gerada pela disfunção renal ao levar à redução na produção de eritropoetina. Deve-se ter em vista que a nefropatia também pode ser consequência da amiloidose, pois leva à deposição de substância amiloide nos rins comprometendo o seu funcionamento, sendo que 80% dos portadores desta doença apresentam proteinúria.

Correlação Anatomoclínica

Devido ao aumento da pressão sistólica da artéria pulmonar e do ventrículo direito, a embolia pulmonar poderia ser causa para descompensação. Contudo, neste cenário clínico, estas alterações cardiopulmonares são possivelmente oriundas da progressão da insuficiência cardíaca.

O hipotireoidismo é causa potencial de insuficiência cardíaca pela bradicardia, disfunção sistólica e diastólica, aumento da resistência vascular sistêmica, hipertensão diastólica, aumento da rigidez arterial e disfunção endotelial.¹² Em exame laboratorial, o paciente apresentou TSH de 88 um/L e não foi relatada a introdução de levotiroxina.

O paciente pode ter descompensado, também, por quadro de insuficiência mitral acentuada gerada pela dilatação do ventrículo esquerdo sendo, nesta situação, a valvopatia secundária à progressão da doença.

O uso de medicações inotrópicas negativas, corticosteroides, quimioterápicos cardiotoxícos, anti-inflamatórios não esteroides, antiarrítmicos e glitazona ou inibidores da dipeptidil fosfatase 4 podem ser gatilhos da descompensação, aos quais podem ser usados por automedicação ou não informação a outros médicos sobre a presença de insuficiência cardíaca. (Dra. Marcella Abunahman Freitas Pereira, Dra. Wilma Noia Ribeiro)

Hipóteses diagnósticas: Miocardiopatia infiltrativa ou miocardiopatia dilatada idiopática. (Dra. Marcella Abunahman Freitas Pereira, Dra. Wilma Noia Ribeiro)

Exame anatomopatológico

O segmento cardíaco, resultado do explante, desprovido de parte dos átrios, pesou 598 g (normal = 300 a 350 g). Externamente, havia espessamento epicárdico discreto e focal nas faces esternocostal e diafragmática dos ventrículos direito e esquerdo. Aos cortes, a valva aórtica

era bivalvulada, com fusão entre os folhetos semilunares esquerdo e não coronariano, sem rafe mediana (Figura 1). espessamento moderado e difuso nos folhetos semilunares, com retração acentuada e calcificação discreta na borda livre dos mesmos, macroscopicamente sugestivos de insuficiência valvar. O óstio da artéria coronária direita (ACD) estava habitualmente situado no seio de Valsalva direito. No seio de Valsalva esquerdo, encontravam-se dois óstios de artérias coronárias: o óstio situado mais anteriormente dava origem à artéria coronária circunflexa (ACX) e do óstio posterior, tangencialmente, se originava a artéria interventricular anterior ou descendente anterior (ADA) (Figura 1). Os segmentos proximais da ADA e da ACX se entrecruzavam, ficando a ADA em posição superior à ACX (Figura 2). Observou-se, também, trajeto intramiocárdico (“ponte miocárdica”) do quinto ao sétimo centímetros da ADA (Figura 3). A circulação arterial coronária apresentava predominância direita. Ausência de obstruções lúminais importantes nos óstios coronários ou nas artérias coronárias epicárdicas. Havia hipertrofia e dilatação moderadas em ventrículos e, também, dilatação moderada em átrios. Presença de retração moderada e difusa na borda livre da cúspide anterior da valva mitral. As valvas tricúspide e pulmonar exibiam retração discreta e difusa na borda livre de seus folhetos. A partir da veia cava superior, havia um cabo-eletrodo de marca-passo cardíaco que se implantava no endocárdio da parede anterior da aurícula direita. Outro cabo-eletrodo de marca-passo cardíaco se estendia a partir da veia cava superior pelo átrio direito, valva tricúspide e ventrículo direito, e se implantava no endocárdio do septo ventricular, na porção apical do mesmo. Não havia trombos em cavidades cardíacas. O estudo histológico mostrou hipertrofia moderada em cardiomiócitos e fibrose miocárdica intersticial difusa, mais acentuada em ventrículo esquerdo (Figura 4). (Dra. Léa Maria Macruz Ferreira Demarchi)

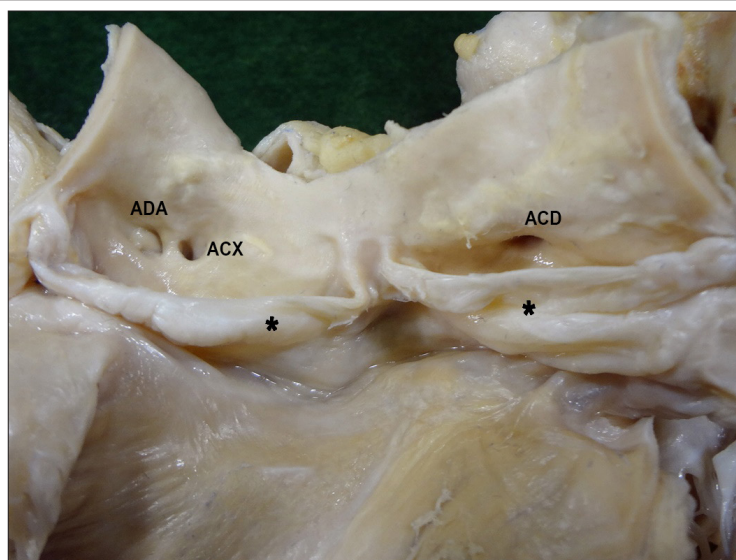


Figura 1 – Via de saída do ventrículo esquerdo: valva aórtica bivalvulada, exibindo folhetos semilunares (*) espessados, com retração moderada em borda livre, sugestivos de insuficiência valvar. As artérias coronárias interventriculares anteriores (ADA) e circunflexas (ACX) originam-se de óstios separados, no seio de Valsalva esquerdo; o óstio da ADA situa-se posteriormente ao óstio da ACX e é tangencial. O óstio da artéria coronária direita (ACD) situa-se no seio de Valsalva direito.

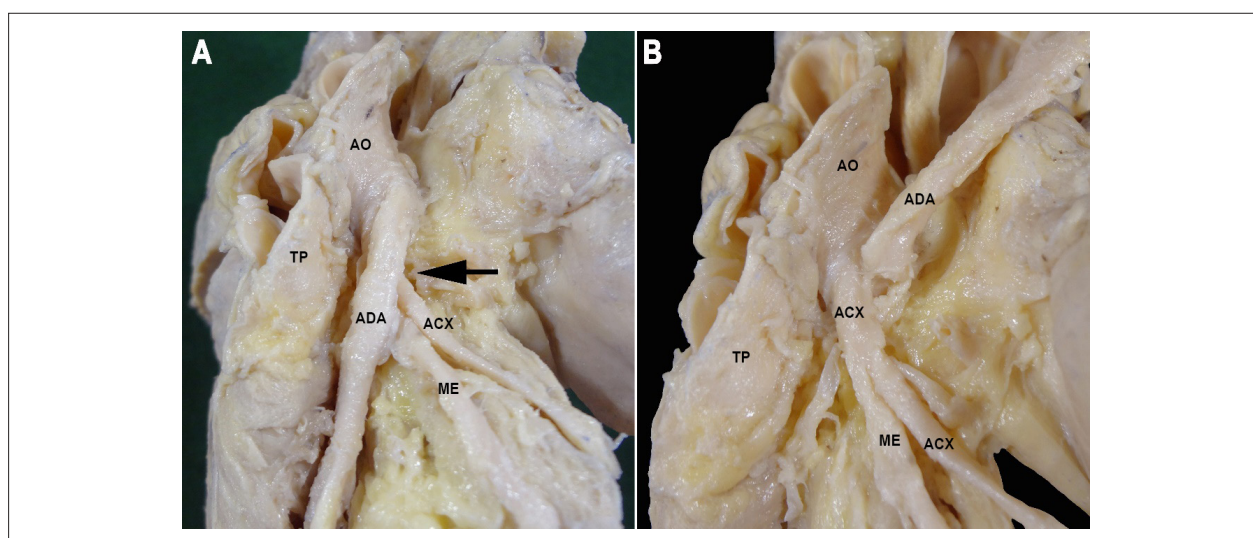


Figura 2 – Face lateral esquerda da base do coração: A- Entrecruzamento (seta) dos segmentos epicárdicos proximais da artéria interventricular anterior (ADA) e da artéria circunflexa (ACX); a ADA está em posição superior à ACX. B- Trajeto da ACX a partir de sua origem na aorta (AO), com ADA rebatida. ME: ramo marginal esquerdo da ACX. TP: tronco pulmonar.



Figura 3 – Face esternocostal do coração: trajeto intramiocárdico (setas) da artéria coronária interventricular anterior (ADA). D1- Primeiro ramo diagonal da ADA. TP: tronco pulmonar.

Diagnósticos anatomopatológicos: 1) Valva aórtica bivalvulada; 2) Hipertrofia e dilatação em ventrículos cardíacos; 3) Fibrose miocárdica intersticial difusa, mais acentuada em ventrículo esquerdo; 4) Anomalias congênitas de origem, trajeto e da anatomia intrínseca das artérias coronárias epicárdicas interventricular anterior e circunflexa. (Dra. Léa Maria Macruz Ferreira Demarchi)

Comentário

No coração explantado do paciente, observou-se a associação entre valva aórtica bivalvulada e alterações anatômicas em artérias coronárias, que é um achado frequente na literatura.¹³ A valva aórtica bivalvulada é a anomalia congênita cardíaca mais frequente e, em estudos de autópsia, sua incidência varia de 0,9-2,5% na população

Correlação Anatomoclínica

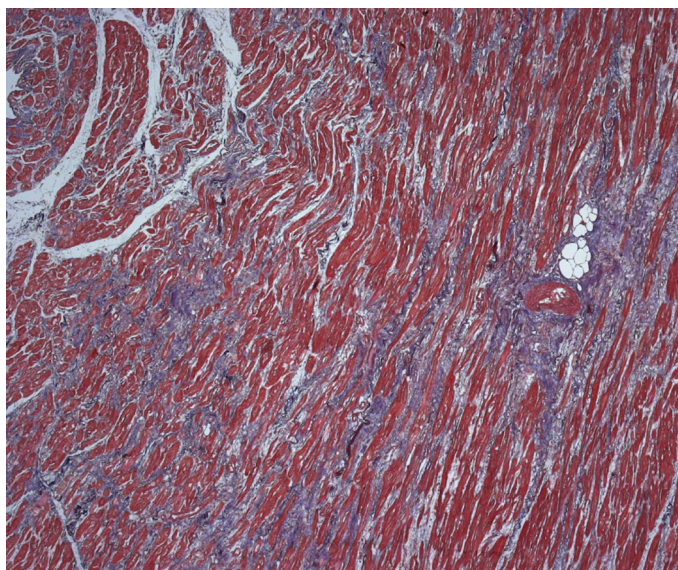


Figura 4 – Fotomicrografia de miocárdio do ventrículo esquerdo: Fibrose miocárdica difusa (em azul). Tricrômico de Masson, 50x).

geral,¹⁴ sendo mais frequente em indivíduos do sexo masculino, com relação homem/mulher variando de 1,8 a 5,6.¹⁵ As alterações anatômicas em artérias coronárias podem representar variações da anatomia normal ou anomalias congênitas, dependendo da sua incidência na população geral.¹⁶ As alterações cuja incidência é maior que 1%, na população geral são denominadas variantes ou variações anatômicas do normal, enquanto que as que ocorrem em menos de 1% são definidas como anomalias congênitas. A incidência das anomalias coronárias varia de 0,2% a 1,2% nas diferentes séries apresentadas na literatura, dependendo da população analisada e dos métodos utilizados.¹⁷ Estudos anatomopatológicos¹⁸ e de cineangiografia,¹⁹ realizados em corações de indivíduos sem outras malformações cardíacas congênitas, dividem as anomalias coronárias em dois grupos: as de origem e trajeto das artérias e as anomalias da anatomia intrínseca das artérias. No caso deste paciente, foram observadas anomalias de origem das artérias coronárias, representadas pela ausência da artéria

coronária esquerda e pela origem independente, em óstios separados e no mesmo seio de Valsalva, da ADA e da circunflexa. O trajeto intramiocárdico da ADA é classificado como variação anatômica, uma vez que sua ocorrência no segmento médio da ADA varia de 5% a 80% dos pacientes, em diferentes estudos.²⁰ Nas demais artérias coronárias tal alteração é considerada uma anomalia, uma vez que sua ocorrência é menor que 1%. Já o entrecruzamento de ramos epicárdicos é uma anomalia da anatomia intrínseca das artérias coronárias e é bastante raro, com poucos casos descritos na literatura.^{20,21} Pode-se questionar se havia compressão dos segmentos arteriais envolvidos no entrecruzamento, mas na ausência de alterações coronárias obstrutivas e de lesões miocárdicas isquêmicas localizadas, o exame anatomopatológico é limitado para tal avaliação. A hipertrofia e dilatação do ventrículo esquerdo, bem como a fibrose miocárdica intersticial difusa podem ser explicados pela disfunção da valva aórtica bivalvulada. **(Dra. Lea Maria Macruz Ferreira Demarchi)**

Referências

1. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies. *Circ Res.* 2017;121(7):722-30.
2. Trachtenberg BH, Hare M. Inflammatory cardiomyopathic syndromes. *Circ Res.* 2017;121(7):3-18.
3. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive cardiomyopathy. Genetic, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Cir Res.* 2017;121(7):819-37.
4. Seward J.B., Casaclang-Verzosa G. Infiltrative cardiovascular diseases: cardiomyopathies that look alike. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(17):1769-79.
5. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008;29(19):2388-442.
6. Dias JCD, Ramos Jr AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiol Serv Saude.* 2016;25(num esp):7-86.
7. Maisch B, Ristic AD, Seferovic PM. New directions in diagnosis and treatment of pericardial disease: a project of the Taskforce on Pericardial Disease of the World Heart Federation. *Herz.* 2000;25(8):769-80.
8. Babonjian C, Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. *Heart.* 1997;78(6):539-43.

9. McNally EM, Mestroni L. Dilated cardiomyopathy . Genetic determinants and mechanisms. *Circ Res*. 2017;121(7):731-48.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
11. Ahmad A, Rand W, Manjunath J. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):955-62.
12. Biondi B. Heart failure and thyroid function. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(5):609-18.
13. Angelini P, Villason S, Chan AV Jr, Diez JC. Normal and anomalous coronary arteries in humans. In: Angelini P (ed). *Coronary artery anomalies: a comprehensive approach*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 27-150.
14. Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol*. 1970;26(1):72-83.
15. Subramanian R, Olson LJ, Edwards WD. Surgical pathology of pure aortic stenosis: a study of 374 cases. *Mayo Clin Proc*. 1984;59(10):683-90.
16. Angelini P. Normal and anomalous coronary arteries: definitions and classification. *Am Heart J*. 1989;117(2):418-34.
17. Burke A, Tavora F (eds). *Practical cardiovascular pathology: nonatherosclerotic coronary artery disease*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p.118-39.
18. Roberts WC. Major anomalies of coronary arterial origin seen in adulthood. *Am Heart J*. 1986;111(5):941-63.
19. Angelini P, Trivellato M, Donis J, Leachman RL. Myocardial bridges: a review. *Prog Cardiovasc Dis*. 1983;26(1):75-88.
20. Continentino MA, Freitas AM. Crossing coronary arteries. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(4):e76.
21. Andreou AY, Kyprianou D, Eteocleous N, Theodorou S, Avraamides PC. A case of crossing coronary arteries. *J Cardiovasc Med*. 2012;13(5):332-3.



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

Dissecção Espontânea da Artéria Coronária – Relato de Casos e Revisão da Literatura

Spontaneous Coronary Artery Dissection - Case Report and Literature Review

Elana Couto de Alencar Daniel¹ e João Luiz de Alencar Araripe Falcão

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

Introdução

Relatamos três casos de dissecção espontânea da artéria coronária (DEAC), com revisão da literatura e discussão das condutas empregadas. Todos ocorreram em mulheres, com o diagnóstico feito por cinecoronariografia e, em um caso, confirmado por ultrassonografia intracoronária (USIC).

1º Caso

Paciente, 25 anos, sem fatores de risco para doença cardiovascular (DCV), internada com dor torácica típica, elevação de enzimas cardíacas e eletrocardiograma (ECG) com infradesnivelamento difuso e supradesnível do segmento ST de aVR, realizou cateterismo cardíaco (CATE) que demonstrou lesão moderada de tronco da coronária esquerda (TCE), lesão grave no terço proximal da artéria descendente anterior (DA) e irregularidades parietais na artéria circunflexa (Cx) (Figura 1). Ecocardiograma transtorácico (ECO) demonstrou hipocinesia médio-apical das paredes anterior, infero-lateral e pequena área apical, com função sistólica biventricular preservada. A paciente foi submetida a USIC que evidenciou aspecto compatível com hematoma intramural do óstio da DA até a primeira diagonal e dissecção espontânea/hematoma do terço proximal da Cx até o terço distal da primeira marginal esquerda (imagem não disponível). Optou-se por tratamento clínico com excelente resposta. Durante o seguimento ambulatorial, persistiu assintomática. Foi realizado reestudo angiográfico após seis meses do evento, constatando-se melhora significativa das obstruções (Figura 1).

2º Caso

Paciente, 41 anos, hipertensa, hipotireoidea, ex-fumante, parto há seis meses, procurou o serviço de emergência com dor torácica típica desencadeada por estresse emocional e ECG evidenciando *plus minus* em parede lateral alta. Foi encaminhada para CATE que mostrou lesão moderada no terço médio da DA e lesão moderada/grave no terço distal, com aspecto sugestivo

de DEAC. ECO sem alterações. Optou-se por tratamento clínico. Reestudo angiográfico três meses após o evento, demonstrou persistência de obstrução moderada no terço médio da DA, com resolução da obstrução do terço distal. Na ocasião, optou-se por implante de *stent* no terço médio da DA. O procedimento transcorreu sem intercorrências, com sucesso (Figura 2).

3º Caso

Paciente, 51 anos, sem fatores de risco para DCV, internada com dor torácica típica e elevação de enzimas cardíacas. ECG sem alterações. Foi encaminhada ao serviço de hemodinâmica, sendo evidenciada lesão grave no terço distal da primeira marginal esquerda, com padrão sugestivo de DEAC. ECO demonstrou hipocinesia moderada da parede infero-lateral do ventrículo esquerdo, com função sistólica biventricular preservada. Foi conduzida com tratamento clínico com boa resposta à terapêutica instituída (Figura 3).

Discussão

Em 1931, Pretty fez a primeira descrição de DEAC por meio da autópsia de uma mulher de 42 anos que apresentou morte súbita após referir dor torácica.¹ Com o início da abordagem invasiva da síndrome coronariana aguda (SCA), aumentou o número de casos diagnosticados. Embora, ainda se acredite, que esse diagnóstico possa estar subestimado.²

A DEAC é uma causa rara de SCA apresentando uma incidência de 0,1 a 4,0%.³ A apresentação clínica varia desde angina instável até morte súbita, muitas vezes não sendo diagnosticada. Acomete sobretudo mulheres jovens sem fatores de risco clássicos para DCV.⁴ Nos casos relatados, todas são mulheres jovens, duas das quais não possuíam fatores de risco para DCV.

São descritos como eventos que podem estar relacionados com DEAC: status periparto, doenças do tecido conjuntivo, vasculites, abuso de cocaína, exercício isométrico pesado e uso de anticoncepcionais orais.⁵ A artéria mais afetada é a DA, em 75% dos casos; seguida pela coronária direita, em 20% dos pacientes; depois pela Cx, em 4% e por fim pelo TCE, em menos de 1% dos casos.⁶ Dentre os três casos relatados, dois tiveram como principal artéria acometida a DA, o que corrobora com os dados encontrados na literatura.

A patogênese da DEAC ainda não está completamente elucidada. Sabe-se que os principais fatores responsáveis pela dissecção espontânea são o enfraquecimento da parede arterial e o aumento das forças de cisalhamento.³ Postula-se que ocorra a rotura primária do *vasa vasorum*, acarretando hemorragia e consequente separação das camadas da parede arterial coronária, criando um falso lúmen entre as camadas íntima e média da parede vascular.⁷

Palavras-chave

Síndrome Coronariana Aguda; Dissecção; Dor no Peito; Intervenção Coronária Percutânea; Cateterismo Cardíaco.

Correspondência: Elana Couto de Alencar Daniel •

Rua Tomás Acioli, 840/ 403. CEP 60135-180, Joaquim Távora, Fortaleza, CE – Brasil

E-mail: elana.alencar@gmail.com

Artigo recebido em 28/03/2018, revisado em 19/07/2018, aceito em 15/08/2018

DOI: 10.5935/abc.20190057

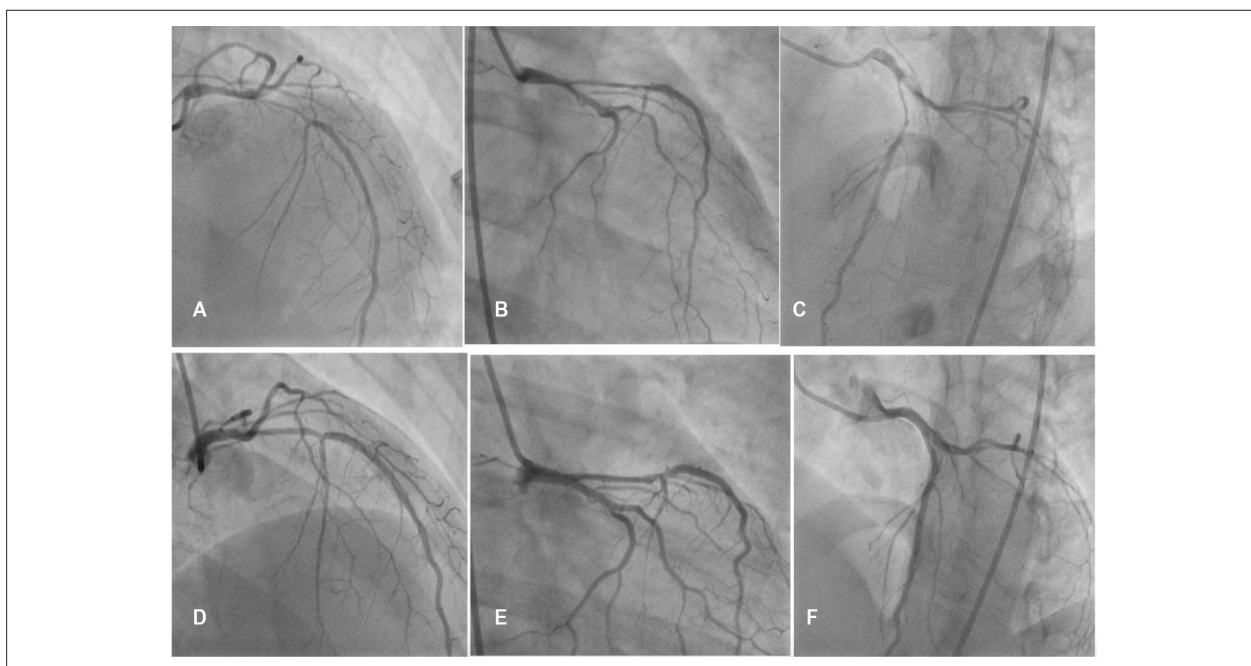


Figura 1 – Cateterismo cardíaco demonstrando estenose no terço médio/distal do tronco da coronária esquerda e estenose segmentar severa no óstio/terço proximal da artéria descendente anterior nas projeções cranial direita (A), caudal direita (B) e cranial esquerda (C). Reestudo, após seis meses, evidenciando melhora significativa das obstruções nas projeções cranial direita (D), caudal direita (E) e cranial esquerda (F).

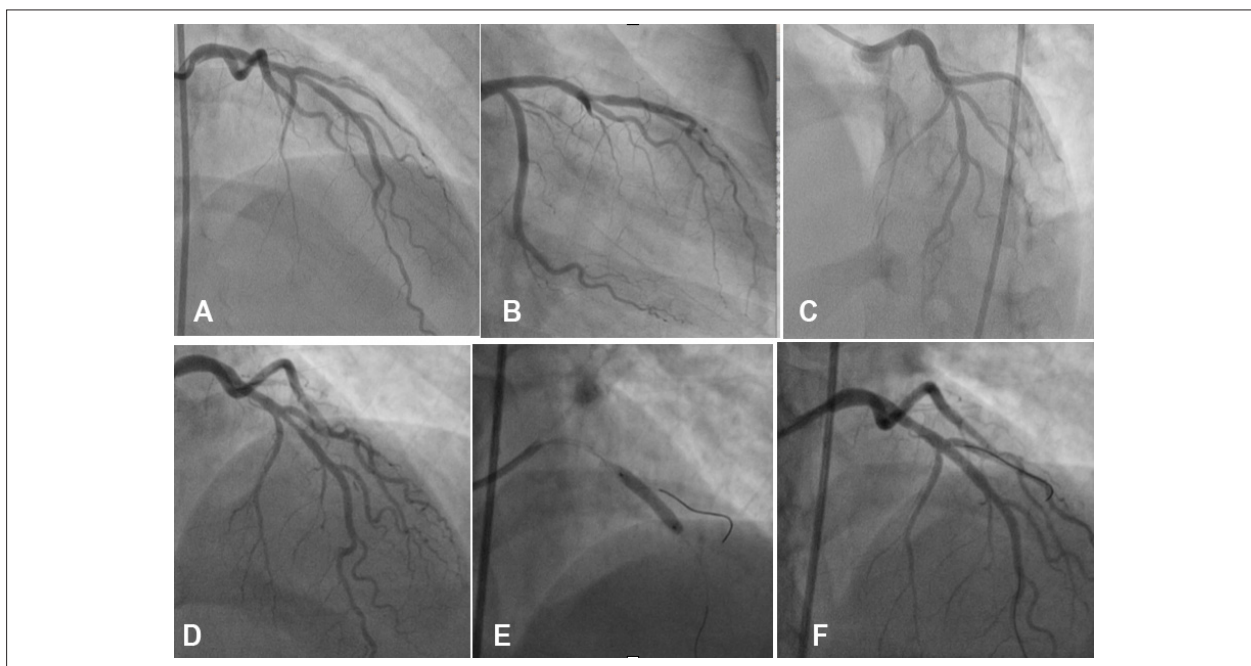


Figura 2 – Cateterismo cardíaco demonstrando estenose moderada no terço médio e estenose segmentar moderada/grave no terço distal da artéria descendente anterior (DA) nas projeções cranial (A), caudal direita (B) e cranial esquerda (C). Reestudo, após três meses, evidenciando melhora significativa da obstrução no terço distal da DA, persistindo obstrução moderada no terço médio, que foi tratada com técnica de stent direto (projeção cranial, imagens: D, E e F).

Do ponto de vista angiográfico, deve-se considerar o diagnóstico de DEAC quando há linha de dissecção, com ou sem luz falsa, redução súbita e significativa de calibre, ou obstrução com bordas lisas e sem aspecto de doença aterosclerótica.⁶ Por ser uma luminografia bidimensional, a

cinecoronariografia revela pouco em relação à parede arterial coronária, onde está a principal alteração da DEAC.³

A USIC e a tomografia de coerência óptica (OCT) têm se mostrado como ferramentas importantes no diagnóstico de DEAC, nos casos em que há dúvida à angiografia,

Relato de Caso

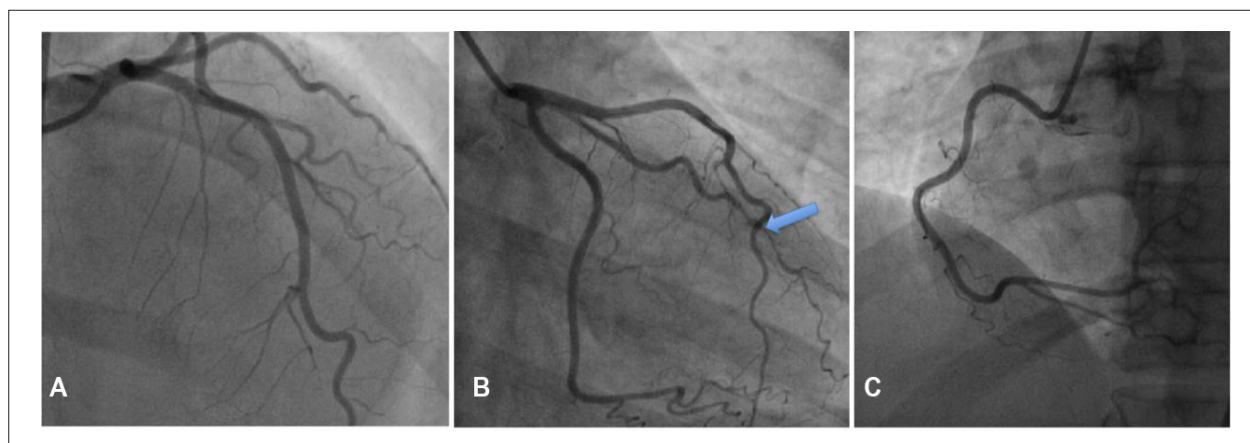


Figura 3 – Cateterismo cardíaco demonstrando aspecto angiográfico compatível com dissecção espontânea do terço distal do primeiro ramo marginal esquerdo. Observa-se a coronária esquerda nas projeções angiográficas: cranial (A) e caudal direita (B). Na seta em azul (B), identifica-se o trecho de dissecção espontânea do primeiro ramo marginal esquerdo. Observa-se a coronária direita com aspecto normal na projeção oblíqua esquerda (C).

por permitirem uma análise mais minuciosa da lesão. A USIC pode contribuir, inclusive, para guiar o tratamento percutâneo quando necessário.⁴ De fato, o uso de imagens intracoronárias, através da USIC ou da OCT, permitem uma melhor visualização da estrutura e da composição da parede coronariana, possibilitando a avaliação do hematoma intramural, bem como a diferenciação entre o lúmen verdadeiro e o falso.³ Em um dos casos relatados, a USIC foi realizada, evidenciando imagem compatível com DEAC.

O manejo terapêutico depende da gravidade clínica, do status hemodinâmico, da topografia da dissecção, do número de artérias afetadas e do fluxo coronário distal.⁶ Pode variar desde tratamento clínico, implante de *stent* ou cirurgia de revascularização miocárdica.⁷

Nos casos descritos, devido à estabilidade clínica e hemodinâmica do quadro, com dissecções bem delimitadas, optou-se inicialmente por tratamento clínico com dupla antiagregação plaquetária (clopidogrel e ácido acetilsalicílico), estatina e betabloqueador. Tendo em vista que a intervenção coronariana percutânea para DEAC está associada com alto índice de falhas técnicas, a estratégia conservadora com tratamento clínico e observação prolongada é preferível nesses casos, com alta incidência de resolução espontânea e baixa incidência de eventos adversos.⁸

Estudos recentes evidenciam a recorrência de eventos cardiovasculares a longo prazo, sobretudo em pacientes hipertensos, sendo que a terapia com betabloqueador parece ter um efeito protetor.⁹ Por isso, esses pacientes devem permanecer sob acompanhamento médico. Em um dos casos, durante o acompanhamento, foi evidenciada persistência de obstrução moderada no terço médio da DA, tendo sido feita opção por implante tardio de *stent* com o intuito de prevenir recorrência de evento.

Por fim, destacamos que o diagnóstico de DEAC deve ser aventado em casos de SCA em pacientes jovens, sobretudo mulheres em idade fértil, sem os fatores de risco clássicos para doença arterial coronariana. O exame de escolha para o diagnóstico consiste na cinecoronariografia, embora em alguns casos, seja necessária a realização da USIC ou da OCT como métodos adjuntos para corroborar o diagnóstico ou para determinar a extensão das lesões.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Daniel ECA, Falcão JLAA; Redação do manuscrito: Daniel ECA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Falcão JLAA.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Pretty HC. Dissecting aneurysm of coronary artery in a woman aged 42: rupture. *Br Med J*. 1931;1:667.
2. Saw J. Spontaneous coronary artery dissection. *Can J Cardiol*. 2013; 29(9): 1027-33.
3. Cade JR. Dissecção espontânea de artéria coronária no ciclo gravídico-puerperal: análise de uma série de 13 casos e revisão da literatura. [Tese] São Paulo, faculdade de Medicina USP; 2016.
4. Barbosa RR, Rinaldi FS, Costa Jr JR, Feres F, Abizaid A, Sousa AGMR et al. Infarto agudo do miocárdio por dissecção espontânea de artérias coronárias – Série de cinco casos. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2013; 21(2): 193-8.
5. Kamissis G, Manolis A, Townend JN. Spontaneous coronary artery dissection/ intramural haematoma in Young women with ST-elevation myocardial infarction: "It is not Always a plaque rupture event". *Case Reports in Cardiology*. 2015;2015:5.
6. Oliveira MDP, Falcão BA, Mariani J, Campos CM, Ribeiro EE, Lemos PA. Extensa dissecção coronária espontânea com boa evolução clínica mantida sob tratamento conservador. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2015; 23(4):279-81.
7. Manhães EB, Gomes WF, Bezerra CG, Horta PE, Gama MN, Cesar LA et al. Dissecção espontânea de artéria coronária: abordagem terapêutica e desfecho de uma série consecutiva de casos. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2014; 22(1):32-5.
8. Tweet MS, Eleid MF, Best PJ, Lennon RJ, Lerman A, Rihal CS et al. Spontaneous coronary artery dissection revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014; 7(6): 777-86.
9. Saw J, Humphries K, Aymong E, Sedlak T, Prakash R, Starovoytov A, et al. Spontaneous coronary artery dissection: clinical outcomes and risk of recurrence. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(9):1148-58.



2019: Recomendações para a Redução do Consumo de Tabaco nos Países de Língua Portuguesa - Posicionamento da Federação das Sociedades de Cardiologia de Língua Portuguesa

2019: Recommendations for Reducing Tobacco Consumption in Portuguese-Speaking Countries - Positioning of the Federation of Portuguese Language Cardiology Societies

Gláucia Maria Moraes de Oliveira,¹ Miguel Mendes,² Oscar Pereira Dutra,³ Aloysio Achutti,⁴ Mario Fernandes,⁵ Vanda Azevedo,⁶ Maria Beatriz Sena e Costa Santos Ferreira,⁷ Armando Serra Coelho,⁸ Miryan Bandeira dos Prazeres Cassandra Soares,⁹ Mário Alberto Brito Lima Évora,¹⁰ Mário Gomes Mariotto,¹¹ João Araujo Moraes¹²

Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

CHLO - Hospital de Santa Cruz,² Carnaxide – Portugal

Instituto de Cardiologia,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Universidade de Luanda,⁵ Luanda – Angola

Colégio de Especialidade de Cardiologia,⁶ Praia – Cabo Verde

Instituto do Coração ICOR,⁷ Maputo – Moçambique

Clínica Santos Dumont,⁸ Lisboa – Portugal

Hospital Dr. Ayres de Menezes,⁹ São Tomé – São Tomé e Príncipe

Hospital do Governo de Macau,¹⁰ Região Administrativa Especial de Macau – Macau

Hospital Nacional Simão Mendes,¹¹ Bissau – Guiné-Bissau

Centro Hospitalar de Leiria,¹² Leiria – Portugal

Introdução

Dependendo da perspectiva epidemiológica do observador e do alcance de seu conceito de causalidade, o consumo de tabaco pode ser considerado mundialmente como a segunda causa de morte atribuída a fatores de risco cardiovasculares clássicos, precedida apenas pela hipertensão arterial, e a primeira causa de morte prematura e incapacidade. Compreendido como causa imediata sem contextualização no complexo que determina e mantém o comportamento populacional, o tabagismo foi responsável em 2017 por cerca de 8,10 (7,79-8,41) milhões de mortes e 213,39 (201,16-226,66) milhões de anos saudáveis de vida perdidos (*disability-adjusted life-years*, DALYs). Apesar da diminuição no número de fumantes diários (indivíduos com 15 anos ou mais que fumam diariamente), o número total de fumantes continua a aumentar, proporcionando um grande desafio global para os sistemas de saúde.¹

Médicos, em geral por lidarem direta e individualmente com pacientes, tendem a considerar saúde/doença limitada ao comprometimento orgânico do paciente e sua história pessoal, valorizando menos as “causas das causas” e a determinação

psicossocial dos fenômenos e dos comportamentos, indissociáveis do contexto ecológico e dos interesses econômicos. Atualmente tem-se valorizado a poluição ambiental (que também tem contribuição do tabagismo e que aumenta progressivamente) como a mais importante causa de morbimortalidade na população mundial atual,² ampliando o espectro para além dos fatores de risco tradicionalmente valorizados. Esta perspectiva é muito importante para a compreensão da resistência ao controle do tabagismo e planejamento de estratégias de abordagem mais efetivas.

Em todos os países de língua portuguesa (PLPs), o tabagismo é mais frequente entre homens; as diferenças nas taxas entre homens e mulheres variam entre os países e são mais altas nos países africanos. A Tabela 1 descreve as prevalências padronizadas por sexo em 2015 e a diferença anualizada para homens e mulheres de 1990 a 2015 de acordo com o índice sociodemográfico (*sociodemographic index*, SDI).³ As prevalências de fumantes diários nos países africanos, em Portugal e no Brasil são de 19,0%, 16,8% e 7,2%, respectivamente.⁴

Os dados dos Inquéritos Nacionais de Saúde (INS) disponíveis (1987, 1995/96, 1998/99, 2005/06 e 2014) apontaram que o consumo diário de tabaco em Portugal Continental diminuiu entre os homens de 35,2% (intervalo de confiança [IC] de 95% 34,2-36,2%) em 1987 para 26,7% (IC 95% 25,2-28,3%) em 2014 e aumentou progressivamente entre as mulheres de 6,0% (IC 95% 5,6-6,4%) em 1987 para 14,6% (IC 95% 13,6-15,8%) em 2014, observando-se maior consumo diário em homens de grupos socioeconômicos mais desfavorecidos e o oposto nas mulheres.⁵

A prevalência de consumo de tabaco em Moçambique em 2003 foi descrita como 39,9% em homens e 18,0% em mulheres.⁶ Em uma amostra obtida em 2005 no mesmo país, observou-se que a prevalência de fumantes diários (incluindo

Palavras-chave

Tabagismo/epidemiologia; Tabagismo/mortalidade; Prevenção do Hábito de Fumar; Fatores Socioeconômicos; População Urbana; População Rural; Poluição por Fumaça de Tabaco.

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

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

DOI: 10.5935/abc.20190071

Posicionamento da FSCLP

Tabela 1 – Prevalências padronizadas por sexo em 2015 e diferença anualizada por sexo de 1990 a 2015 de acordo com o Índice Sociodemográfico (Sociodemographic Index, SDI)

	Nível SDI	Prevalências Padronizadas Mulheres 2015	Prevalências Padronizadas Homens 2015	Taxa de Mudança Anualizada Mulheres 1990-2015	Taxa de Mudança Anualizada Homens 1990-2015
Global		5,4 (5,1-5,7)	25,0 (24,2-25,7)	-1,7 (-2,0/-1,4)	-1,3 (-1,5/-1,2)
Angola	Baixo-Intermediário	1,6 (0,9-2,6)	14,2 (12,5-16,1)	-0,7 (-3,5/2,2)	0,5 (-0,2/1,3)
Brasil	Intermediário	8,2 (7,5-9,0)	12,6 (11,8-13,5)	-3,3 (-3,9/-2,7)	-3,3 (-3,8/-2,9)
Cabo Verde	Baixo-Intermediário	2,5 (1,7-3,6)	9,8 (8,0-11,7)	-0,9 (-3,1/1,3)	-0,6 (-1,6/0,6)
Guiné Equatorial	Baixo	1,4 (0,9-2,1)	6,9 (5,6-8,4)	-1,0 (-3,5/1,3)	-0,6 (-1,7/-0,5)
Guiné-Bissau	Baixo	1,0 (0,6-1,5)	11,4 (9,4-13,5)	-0,9 (-3,4/1,6)	-0,3 (-1,4/-0,8)
Moçambique	Baixo	3,1 (2,5-3,8)	17,2 (14,5-20,1)	-1,5 (-2,7/-0,2)	-0,5 (-1,5/-0,5)
Portugal	Alto-Intermediário	12,7 (11,0-14,8)	24,9 (22,7-27,2)	1,3 (0,4/2,1)	-1,0 (-1,4/-0,6)
São Tomé e Príncipe	Baixo-Intermediário	1,0 (0,7-1,5)	6,2 (5,0-7,3)	-1,0 (-3,2/1,3)	-0,2 (-1,3/0,9)
Timor-Leste	Baixo-Intermediário	12,4 (9,8-15,1)	39,8 (37,2-42,5)	4,5 (2,8-6,3)	-0,1 (-0,5/0,4)

SDI: índice sociodemográfico. O SDI é a média geométrica ponderada da renda per capita, nível de escolaridade e taxa de fecundidade total.³

usuários de tabaco mastigável, rapé, cigarros manufaturados e cigarros enrolados manualmente) diminuiu para 33,6% em homens e 7,4% nas mulheres, com diferentes prevalências por sexo e região do país.⁷

O Brasil é o país que lidera o controle do tabagismo, com o terceiro maior declínio em prevalência de fumantes diários desde 1990: 57% e 56% para homens e mulheres, respectivamente. Isto tem sido atribuído a robusta política pública, na qual foram associados anúncios sobre os danos à saúde causados pelo tabaco, restrições ao consumo e aumento de impostos para esses produtos, entre outras medidas.⁸

Essas medidas são sintônicas com as recomendações prescritas pela Convenção-Quadro para Controle do Tabaco (CQCT) da Organização Mundial da Saúde,⁹ como a proibição dos termos *ultra-light*, *low tar*, suaves, fracos, leves ou qualquer outro termo que induza à crença de que cigarros não sejam tão nocivos. Os PLPs aderiram à CQCT em diferentes épocas, como apresentado abaixo na seção “Legislação”.

O percentual de mortes atribuídas ao consumo de tabaco em 195 países aumentou de 7,28 (7,01-7,56) milhões em 2007 para 8,10 (7,79-8,42) milhões em 2017, um incremento de 11,3% (9,1-13,4%) de acordo com o estudo *Global Burden of Disease* (GBD).¹ O mesmo foi observado ao se analisar isoladamente os anos de vida ajustados por incapacidade (*disability-adjusted life-years*, DALYs), de 199,80 (188,0-211,72) milhões em 2007 para 213,39 (201,16-226,67) milhões em 2017, um incremento de 6,8% (4,6-9,0%). Em relação às doenças isquêmicas do coração, observou-se uma tendência semelhante em relação ao número de mortes, de 1,76 (1,68-1,83) milhões em 2007 para 1,93 (1,83-2,02) milhões em 2017, um aumento de 7,8% (4,6-11,1%), enquanto que os DALYs aumentaram de 44,30 (42,42-46,19) milhões em 2007 para 47,38 (45,12-49,71) milhões em 2017, um aumento de 5,6% (2,4-9,0%). Incrementos semelhantes foram notados em relação às mortes por acidentes vasculares encefálicos (AVE) isquêmicos, de 351,19 (326,63-379,84) mil em 2007 para 399,35 (369,15-433,38) mil em 2017, um incremento

de 13,4% (8,6-17,8%), com aumento nos DALYs de 8,74 (7,96-9,54) milhões em 2007 para 10,41 (9,42-11,50) milhões em 2017, um aumento de 19,3% (14,7-23,8%).¹

É importante ressaltar que aproximadamente 80% dos fumantes se encontram em países de baixa e média renda,¹⁰ que representam a maior parte dos habitantes dos PLPs, nos quais não foram observados declínios no consumo de tabaco como relatado nos países de alta renda.⁴ Já existe evidência robusta do custo-efetividade e das oportunidades de tratar o tabagismo na atenção primária, por sua abrangência e relação médico-paciente estreita e continuada.¹¹

Considerando-se apenas os fatores de risco valorizados na clínica tradicional, o tabagismo é o único que poderia ser completamente abolido na prevenção das doenças cardiovasculares (DCVs). Entretanto, ampliando o espectro e incluindo alterações ecológicas e comportamentais introduzidas pelo próprio homem, existem muitos outros fatores passíveis de controle.

Em um ambiente social repleto de circunstâncias estressoras e frustrantes pela desigualdade, com conflitos de interesses e alimentado pela propaganda, a adesão ao consumo de substâncias psicoativas como o tabaco e o álcool é bem-sucedida pelo fato destas substâncias atuarem no sistema límbico (circuito de recompensa) e acarretarem dependência química e psicológica. Esse sistema faz parte do processo evolutivo de adaptação que promoveu a preservação das espécies e é um dos determinantes das repetidas recaídas observadas quando o paciente pretende deixar de fumar.¹²

É sabido que a cessação do fumo é a medida mais eficaz na prevenção das doenças relacionadas ao tabaco. No entanto, o tabagismo ativo e passivo não costuma receber nas consultas médicas, seja em nível ambulatorial ou durante internações, a atenção necessária para que se inicie o processo de abandono da causa evitável mais frequente das DCVs e de muitos tipos de câncer.¹¹ Desse modo, o objetivo desse artigo é proporcionar um instrumento que possa ser empregado pelos profissionais de saúde em sua prática diária para o combate ao tabagismo.

Posicionamento da FSCLP

Epidemiologia e mecanismos fisiopatológicos

O Tabela 2 mostra o risco atribuível ao cigarro para algumas doenças nos PLPs, apresentado como percentual de mortes e percentual de risco atribuído ao consumo de tabaco. Quando fumantes são comparados a indivíduos que nunca fumaram, fumantes apresentam aumentos de 2 a 3 vezes no risco de AVE, doença isquêmica do coração e doença vascular periférica; de 23 e 13 vezes no risco de neoplasia em homens e mulheres, respectivamente; e de 12 a 13 vezes no risco de doença pulmonar obstrutiva crônica. Há também aumento de 2,87 vezes no risco de morte por infarto em fumantes quando comparados a não fumantes.³

O tabagismo está ainda relacionado com aumento da pressão arterial e suas complicações, como morte e declínio da função renal. O mesmo se aplica aos aneurismas de aorta abdominal, com aumento do risco atribuível ao tabaco, bem como o referido aumento da taxa de crescimento dos aneurismas em fumantes comparados a não fumantes. O consumo de tabaco foi associado com distúrbios de ritmo cardíaco, como aumento da frequência de fibrilação atrial e taquicardia ventricular, e também com o aumento do risco de insuficiência cardíaca, bem como da mortalidade e morbidade relacionada com essa patologia.^{13,14}

Ressalta-se que o percentual relativo das principais doenças relacionadas ao tabaco (em parênteses) incluem as doenças coronarianas e infarto do miocárdio (25%), doenças pulmonares obstrutivas crônicas (85%), neoplasias pulmonares

(90%), neoplasias de boca, faringe, laringe, esôfago, estômago, pâncreas, rim, bexiga, colo de útero e mama (30%) e doenças cerebrovasculares (25%).^{1,15}

O risco de doença isquêmica do coração e a mortalidade relacionada a ela aumentam com o tempo de fumo (em anos) e o número de cigarros fumados por dia; o risco de doença ocorre em todos os níveis de consumo de cigarro, mesmo para consumo abaixo de cinco cigarros por dia, e entre fumantes passivos. Além disso, o paciente que deixa de fumar após uma cirurgia de revascularização coronariana reduz o risco de hospitalização por doença cardíaca. Parar de fumar é o único tratamento eficaz para evitar que haja progressão da tromboangiíte obliterante, melhorando os sintomas e reduzindo o risco de amputação ao longo da vida.^{15,16}

Os benefícios após a cessação do tabagismo são muitos e devem ser mencionados nas consultas de pacientes tabagistas (Tabela 3). Os cigarros contêm mais de 7.000 substâncias tóxicas, que contribuem de formas diversas para a ocorrência das DCVs, destacando-se efeitos hemodinâmicos adversos, como aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, desequilíbrio entre a oferta e consumo de oxigênio, alteração do fluxo sanguíneo coronariano, disfunção e dano endotelial, hipercoagulabilidade e trombose, inflamação crônica e alterações dos lipídeos, além contribuírem para a ocorrência de arritmias e eventos cardiovasculares. Esses efeitos podem ser observados mesmo em fumantes passivos.^{13,17}

Tabela 2 – Percentual de mortes e de risco atribuído ao consumo de tabaco nos diversos países de língua portuguesa³

Ano de 2017	Doença isquêmica do coração	Acidente vascular encefálico	Câncer de pulmão traqueia, brônquio	Doença pulmonar obstrutiva crônica	Alzheimer e outras demências
	MORTES RISCO ATRIBUÍDO TABAGISMO % (IC95%)	MORTES RISCO ATRIBUÍDO TABAGISMO % (IC95%)	MORTES RISCO ATRIBUÍDO TABAGISMO % (IC95%)	MORTES RISCO ATRIBUÍDO TABAGISMO % (IC95%)	MORTES RISCO ATRIBUÍDO TABAGISMO % (IC95%)
Angola	4,79 (4,06-5,60) 22,51 (19,74-25,50)	3,99 (3,43-4,59) 42,00 (13,13-17,78)	0,62 (0,50-0,74) 56,32 (51,09-61,04)	1,24 (1,01-1,67) 32,93 (26,55-38,62)	0,90 (0,78-1,03) 13,26 (8,21-18,66)
Brasil	13,03 (12,7-13,27) 24,41 (22,31-26,56)	9,10 (8,88-9,29) 16,60 (14,77-18,51)	2,40 (2,35-2,46) 64,01 (61,19-66,66)	4,83 (4,71-4,96) 46,63 (41,89-51,37)	5,44 (5,37-5,50) 13,29 (7,94-19,28)
Cabo Verde	15,39 (14,47-16,41) 8,78 (7,34-10,32)	7,28 (6,43-8,07) 7,35 (5,99-8,71)	1,65 (1,51-1,79) 32,99 (28,26-37,79)	2,11 (1,85-2,63) 19,03 (14,88-22,74)	5,49 (5,16-5,81) 2,93 (1,37-4,84)
Guiné Equatorial	3,80 (3,24-4,40) 11,38 (9,12-13,65)	2,95 (2,52-3,40) 7,65 (6,09-9,26)	0,65 (0,46-0,84) 36,74 (28,63-45,08)	1,30 (0,96-1,89) 19,91 (15,15-24,66)	1,35 (1,12-1,60) 6,77 (3,43-10,67)
Guiné-Bissau	6,22 (5,36-7,04) 11,6 (9,60-13,87)	5,59 (4,87-6,31) 8,16 (6,45-10,09)	0,44 (0,33-0,55) 32,58 (26,63-38,67)	1,30 (1,07-1,53) 19,19 (14,65-23,83)	0,90 (0,75-1,14) 2,99 (1,43-5,07)
Moçambique	3,77 (3,31-4,26) 18,74 (15,5-22,23)	5,58 (4,86-6,35) 14,00 (11,26-16,60)	0,39 (0,33-0,45) 48,74 (43,34-54,23)	0,91 (0,77-1,08) 32,06 (26,60-37,33)	0,88 (0,71-1,01) 8,56 (4,20-13,38)
Portugal	12,1 (11,53-12,70) 12,69 (11,61-13,74)	13,91 (13,31-14,53) 7,72 (6,92-8,54)	3,87 (3,61-4,11) 64,32 (61,42-66,93)	5,11 (4,81-5,42) 31,71 (27,32-36,26)	9,49 (9,07-9,86) 7,29 (4,37-10,45)
São Tomé e Príncipe	9,77 (8,63-10,92) 8,59 (6,9-10,34)	8,61 (7,60-9,93) 5,51 (4,36-6,79)	1,39 (1,06-1,73) 33,33 (26,09-40,32)	5,19 (4,23-6,07) 18,26 (14,46-22,25)	2,28 (2,07-2,48) 3,26 (1,62-5,33)
Timor-Leste	13,00 (10,30-15,20) 24,67 (20,66-28,66)	15,26 (13,18-17,24) 17,21 (14,23-20,33)	2,03 (1,65-2,68) 59,83 (53,01-66,64)	4,34 (3,59-5,08) 47,43 (38,34-54,27)	2,66 (2,22-3,07) 12,18 (6,20-18,91)

IC: intervalo de confiança.

Tabela 3 – Benefícios da cessação do tabagismo a curto, médio e longo prazo

- Após 2 minutos: PA e FC voltam ao normal.
- Após 3 semanas: respiração se torna mais fácil e a circulação apresenta melhora.
- Após 1 ano: risco de morte por IAM reduz à metade, igualando-se ao risco entre não fumantes após 15 anos.
- Em 2-5 anos: risco de AVE reduz em mais de 90% e se aproxima ao risco de quem nunca fumou.
- Após 10 anos de abstinência: risco de câncer é cerca de metade do risco de um fumante.
- Entre 5-10 anos o risco de IAM se iguala ao de não fumantes.
- Após 20 anos: risco de câncer de pulmão é igual ao de não fumantes.

IAM: infarto agudo do miocárdio; AVE: acidente vascular encefálico; PA: pressão arterial; FC: frequência cardíaca. Adaptado da referência.¹⁸

Fatores associados com o consumo de tabaco

O consumo de tabaco deve ser considerado uma doença crônica que pode se iniciar na infância e adolescência, dado que cerca de 80% dos indivíduos que experimentam tabaco o fazem em idade inferior a 18 anos. Além disso, há uma relação direta entre o início do tabagismo e a manutenção do hábito na vida adulta. Desse modo, a prevenção primordial torna-se fundamental no controle do tabagismo. Entende-se por prevenção primordial do tabagismo a prevenção da iniciação do fumo entre crianças e adolescentes. Crianças que usam tabaco por 12 meses inalam a mesma quantidade de nicotina por cigarro que os adultos e experimentam os sintomas de dependência e abstinência, que costumam se desenvolver muito rapidamente nesta faixa etária. Uma maneira de abordar a prevenção primordial é por grupos etários, observando-se para cada grupo cinco itens principais (“5 As”): **auscultar**, no sentido de indagar, perguntar; **aconselhar** a parar de fumar; **avaliar** a motivação e os sintomas da dependência do tabaco; **ajudar** na tentativa de parar de fumar; e **agendar** visitas periódicas.¹⁹⁻²¹

A Organização Mundial da Saúde lançou um pacote denominado **MPOWER**, de impacto comprovado na redução do consumo de produtos do tabaco.¹⁹⁻²¹

Monitoring: monitoramento da epidemia.

Protecting: proteção da população contra a fumaça do tabaco.

Offering: oferecimento de ajuda para cessação do fumo.

Warning: advertência sobre os perigos do tabaco.

Enforcing: reforço do cumprimento da proibição da publicidade, promoção e patrocínio.

Raising: aumento de impostos sobre os produtos do tabaco.

Essas medidas têm impacto na interrupção do tabagismo a nível populacional, porém a grande maioria dos tabagistas necessita de tratamento individualizado com profissionais de saúde, combinando abordagem comportamental e, muitas vezes, uso de medicamentos para abandono definitivo do fumo.

Novas formas de tabagismo

Novas formas de tabagismo apareceram na última década, divulgadas como de risco reduzido ou ausente, como os cigarros eletrônicos (*JUUL*), populares entre jovens e adultos, que funcionam como vaporizadores de nicotina encapsulada, flavorizantes e outros conteúdos em pequenos cartuchos substituíveis denominados *pod mods*. Esses dispositivos, já em sua terceira geração, associam nicotina a outras

substâncias vaporizadoras ou fornecedoras de sabores, com efeitos ainda mal conhecidos, mas potencialmente indutores de risco para a saúde.^{13,14}

Fruto de bem elaboradas campanhas de *marketing* promotoras da introdução das novas formas de uso do tabaco, uma discussão intensa existe atualmente entre a sociedade leiga e a comunidade científica sobre o risco inerente ao uso de cigarros eletrônicos como causa de DCVs e de neoplasias. Apesar da evidência epidemiológica atual não ser extensa e destas novas formas de tabagismo parecerem ter um risco inferior à forma clássica de tabagismo, há atualmente evidência suficiente para afirmar que o seu consumo agudo causa disfunção endotelial, dano ao DNA, estresse oxidativo e aumento temporário da frequência cardíaca. Quanto ao seu uso crônico, parece aumentar o risco de infarto do miocárdio, AVEs e neoplasias da cavidade oral e do esôfago.^{3,13}

Baseado no aparente risco inferior do uso das novas formas de tabagismo, os cigarros eletrônicos têm sido promovidos como método de cessação do tabagismo, o que carece de comprovação. Em 60% dos casos, os fumantes usam tanto a forma clássica de tabagismo quanto os cigarros eletrônicos, mantendo o elevado risco prévio. Em muitos casos, os cigarros eletrônicos são adotados por curto tempo, após o qual o fumante retoma completamente o seu hábito anterior.^{13,14}

Adicionalmente, os cigarros eletrônicos são considerados pela comunidade científica como preocupantes por propiciarem a dependência à nicotina nos jovens, tornando-se uma porta de entrada para o tabagismo clássico.

No momento atual, mesmo reconhecendo que as evidências científicas disponíveis não sejam robustas, recomendamos que qualquer forma de tabagismo seja interrompida ou não seja iniciada, nomeadamente o uso de tabaco oral (tabaco mastigável, *snus*, rapé, tabaco solúvel, vaping/*JUUL*) e cigarros, charutos, cigarrilhas, cachimbos ou narguilé. Também é de fundamental importância combater o fumo passivo, que expõe aos mesmos riscos do tabagismo, aumentando-os em 20-30%.^{13,14}

Abordagem do fumante

A maioria dos fumantes tem a percepção e reconhece que o tabaco faz mal à sua saúde. No entanto, isso não basta para o abandono do hábito de fumar. Da mesma forma, os médicos reconhecem os malefícios do tabagismo, mas na prática diária, tendem a priorizar o tratamento da doença e

Posicionamento da FSCLP

Tabela 4 – Avaliação inicial na abordagem do tabagismo

ANAMNESE
• Escalas: Fagerström (para dependência de nicotina)²² – Tabela 5. • Prochaska e DiClementi (para motivação)²³ - verificar as técnicas de aconselhamento por paciente - Tabela 6. • Comorbidades clínicas e/ou psiquiátricas (diabetes, HAS, depressão, alcoolismo, AVE, convulsão, câncer). • Medicamentos de uso contínuo. • Fatores de risco para DCV (dislipidemia, uso de contraceptivos orais ou estrogênio). • Gestação ou amamentação. • Questões relacionadas ao fumo: - Há quanto tempo fuma; - Quantos cigarros fuma por dia; - Já tentou parar de fumar e qual foi o resultado; - Se está interessado (ou pensa) em parar de fumar. • Questões relacionadas à interrupção do tabagismo: - Se pensa em marcar uma data para deixar de fumar e se gostaria de ajuda; - Se já tentou parar de fumar alguma vez, se conseguiu, se fez uso de alguma medicação e por quanto tempo ficou sem fumar.
EXAME FÍSICO
• Monitorar a PA, especialmente durante uso de bupropiona. • Monitorar o peso corporal: o aumento ponderal pode ser uma barreira para iniciar o abandono do tabaco e um fator preditivo da recaída.
EXAMES COMPLEMENTARES
• Hemograma, provas de função hepática, glicemia, lipidograma e bioquímica sérica. • Radiografia do tórax. • Eletrocardiografia. • Espirometria (nem sempre disponível com facilidade). • Aferição do monóxido de carbono no ar expirado (COex), se possível. Essa medida guarda relação direta com a carboxi-hemoglobina e com os cigarros fumados por dia. O ponto de corte é de 6 ppm.

HAS: hipertensão arterial sistêmica; AVE: acidente vascular encefálico; DCV: doença cardiovascular; PA: pressão arterial.

não a sua prevenção. A abordagem inicial do fumante visa encorajá-lo a iniciar o tratamento, independente do tipo de condição clínica e do estágio em que se encontra a sua doença. É importante salientar os benefícios da interrupção do fumo a todos os pacientes e a cada consulta realizada com profissionais de saúde. Como muitos países têm restrições ao consumo de tabaco em ambientes públicos, ressalta-se a relevância de perguntar de forma sistemática sobre a exposição ao tabaco a não fumantes que residam ou convivam com fumantes, nomeadamente crianças e jovens, que além de poderem considerar o hábito de fumar como algo normal e não prejudicial à sua saúde, também podem piorar de forma aguda com exposição ao tabaco, como no caso dos asmáticos (Tabelas 4, 5 e 6). O Tabela 7 descreve as medidas habituais para o acompanhamento da interrupção do tabagismo.

Tratamento

A maioria dos pacientes necessita de implementação de terapia cognitivo-comportamental (TCC) (Tabela 8) apoiada por suporte farmacológico para enfrentar a síndrome de abstinência, que normalmente dura entre 2 e 4 semanas.

Síndrome de abstinência à nicotina

Os principais sinais e sintomas da síndrome de abstinência estão apresentados no Tabela 9.

A nicotina inalada se liga a receptores neuronais específicos que levam à liberação excessiva de dopamina e endorfinas, cujos efeitos são percebidos pelo fumante como estimulantes e prazerosos. Com a recaptção da dopamina, tais efeitos se dissipam e os receptores sinalizam a necessidade de um novo estímulo (isto é, querem mais nicotina), o que é percebido como uma sensação desagradável (sistema límbico, circuito de recompensa). O fumante regular convive com a abstinência diariamente; para que ela ocorra, basta que fique impedido de fumar por um curto período.¹⁵

A fissura (*craving*) é um sintoma típico da dependência física da nicotina, definida como forte desejo ou urgência de fumar. A privação da nicotina produz efeitos físicos variáveis que duram entre 7 e 30 dias e são mais intensos nos primeiros 3 dias após interrupção do fumo. Contudo, a fissura pode persistir por muitos meses, pois os estímulos ambientais que se associaram com o tabagismo ao longo da vida continuam, e essas associações são difíceis de apagar. Para enfrentar essas

Posicionamento da FSCLP

Tabela 5 – Teste de Fagerström para dependência de nicotina²²

1. Quanto tempo após acordar você fuma o primeiro cigarro?			
[3] Dentro de 5 minutos	[2] Entre 6-30 minutos	[1] Entre 31-60 minutos	[0] Após 60 minutos
2. Para você, é difícil não fumar em lugares proibidos?			
[1] Sim	[0] Não		
3. Qual dos cigarros que você fuma durante o dia lhe dá mais satisfação?			
[1] O primeiro da manhã	[0] os outros		
4. Quantos cigarros você fuma por dia?			
[0] Menos de 10	[1] de 11-20	[2] de 21-30	[3] Mais de 31
5. Você fuma mais frequentemente pela manhã?			
[1] Sim	[0] Não		
6. Você fuma mesmo doente, quando precisa ficar acamado a maior parte do tempo?			
[1] Sim	[0] Não		
→ Total: [0-2] Muito baixa; [3-4] Baixa; [5] Moderada; [6-7] Elevada; [8-10] Muito elevada			

→ Total: [0-2] Muito baixa; [3-4] Baixa; [5] Moderada; [6-7] Elevada; [8-10] Muito elevada

Tabela 6 – Estágios de motivação e técnicas de aconselhamento²³

• Pré-contemplativo: ainda não se preocupa; não está pronto para a mudança de comportamento → informar brevemente sobre os riscos de continuar fumando e encorajar o paciente a pensar ↓ • Contemplativo: reconhece que precisa e quer mudar, porém ainda deseja fumar (ambivalência) → ponderar sobre os prós e contras da cessação e manter-se disponível para conversar ↓ • Determinado: quer parar de fumar e está pronto para tomar as medidas necessárias → escolher uma data para parar de fumar ↓ • Ação: empenhar-se em atitudes com a intenção de promover mudanças e entrar em abstinência → seguimento para prevenir a recaída e aliviar os sintomas de abstinência ↓ • Manutenção: mantém a mudança de comportamento conquistada e permanece em abstinência → reforçar os benefícios obtidos ao deixar de fumar, identificar as situações de risco para recaída e as habilidades para enfrentá-los ↓ • Recaída: não consegue manter a abstinência conquistada e retorna ao comportamento de fumante → oferecer apoio, rever e retomar todo o processo

Tabela 7 – Acompanhamento para interrupção do tabagismo

• Marcar data para parar de fumar. • Conhecer o ambiente social do fumante de tal forma que seus familiares, amigos e colegas de trabalho possam ajudá-lo. • Caso haja familiares fumantes, será importante encorajá-los a parar de fumar ou a fumar fora do domicílio. • Elaborar o plano de ação com estratégias não farmacológicas e farmacológicas. • Acompanhamento das tentativas de cessação do tabagismo. • Informar sobre possível síndrome de abstinência e fissura à interrupção do fumo. • O paciente, junto com o médico, deve escolher o método de cessação a ser utilizado: – Cessação abrupta: é geralmente o método de escolha entre os fumantes, sendo a síndrome de abstinência seu maior obstáculo. – Cessação gradual: o fumante pode continuar a fumar uma pequena quantidade de cigarros indefinidamente e acabar por retornar ao padrão anterior de consumo

situações, o ex-tabagista precisa desenvolver habilidades e traçar estratégias para evitar os gatilhos que levam ao lapso e, deste, à recaída.¹⁵

A farmacoterapia deve ser utilizada com o objetivo de complementar a TCC e aliviar os sintomas de abstinência. Recomenda-se o uso dos medicamentos por 3 meses, estendendo para 6 meses nos casos com maior dificuldade de cessação do tabagismo.¹³ Estima-se que com o uso de terapia farmacológica, uma pessoa deixe de fumar com sucesso (abstinência de 6 meses) a cada 6 a 23 pessoas tratadas.¹¹

A Tabela 10 resume os critérios para o início da terapia farmacológica, para a qual devem ser sempre considerados o conforto, a segurança e a preferência do paciente, bem como a ausência de contraindicações para a utilização de determinado medicamento.

Os medicamentos são divididos em duas categorias básicas:

- Terapias com reposição de nicotina (TRN);
- Terapias não nicotínicas (TNN).

A TRN é considerada o tratamento de primeira linha na abordagem do fumante e está indicada em pacientes com

Posicionamento da FSCLP

Tabela 8 – Terapia cognitivo-comportamental

- Explicar os mecanismos de dependência e ambivalência.
- Discutir as vantagens de parar de fumar e as desvantagens de continuar.
- Aumentar a motivação do fumante antes de iniciar o programa de cessação, saindo da postura contemplativa para um estágio de ação.
- Sessões estruturadas com apoio de cartilhas, onde são discutidos os principais aspectos da dependência, os sintomas da abstinência e os obstáculos a serem superados.
- Quatro a seis sessões semanais de 90 minutos (sessões de cessação) e três a quatro sessões quinzenais de 90 minutos (sessões de manutenção) nos primeiros 3 meses de tratamento.
- Orientar o paciente a marcar uma data para deixar de fumar entre a segunda e a terceira sessão terapêutica, independente do protocolo terapêutico escolhido.
- A fase de manutenção é voltada para a prevenção de episódios de lapso ou recaída. Esta fase dura 12 meses, com seguimento mensal (presencial ou por telefone).
- Os primeiros 6 meses após a cessação são considerados o período mais crítico para a ocorrência de lapsos ou recaídas.

Tabela 9 – Sintomas da síndrome de abstinência à nicotina

Sintomas neurocomportamentais	Sintomas físicos
Ansiedade	Redução da pressão arterial
Cefaleia	Redução da frequência cardíaca
Dificuldade de concentração	Sudorese
Dificuldade de memória	Tontura
Inquietude	Fissura (urgência para fumar)
Irritabilidade	Tremores
Sentimento de frustração ou raiva	Aumento do apetite
Humor deprimido	Ganho de peso
Insônia	Incoordenação motora

Tabela 10 – Determinantes do início da terapia farmacológica

- Fuma 20 ou mais cigarros por dia; OU
- Fuma o primeiro cigarro do dia até 30 minutos após acordar e fuma, pelo menos, 10 cigarros/dia; OU
- Tentativa prévia somente com terapia cognitivo-comportamental não foi eficaz devido à síndrome de abstinência.

graus moderado e alto de dependência segundo o teste de Fagerström. A TRN não deve ser combinada com o consumo de tabaco, e os pacientes devem ser orientados a interromper o fumo após iniciar o uso da TRN. Os números necessários para tratar (*numbers needed to treat*, NNT) são de 23 para a cessação definitiva e 46 para a morte prematura.¹¹ As formas disponíveis de TRN são o adesivo com liberação em 24 horas, a goma de mascar (2 mg e 4 mg) e a pastilha de nicotina (2 mg e 4 mg). A Tabela 11 descreve a abordagem com a TRN para interrupção do tabagismo.¹¹⁻¹⁵

Na abordagem farmacológica com TNN, dispõe-se da bupropiona e da vareniclina como fármacos de primeira linha (Tabela 12).¹¹⁻¹⁵ A clonidina e a nortriptilina são opções de segunda linha no tratamento, em função dos seus efeitos colaterais. Os NNTs para a bupropiona e a vareniclina são de 18 e 10, respectivamente, para o sucesso no tratamento e 36 e 20, respectivamente, para evitar morte prematura.¹¹ A Tabela 13 apresenta um sumário do tratamento farmacológico habitual para o tabagismo.¹¹⁻¹⁵

Legislação

Como o tabagismo é um fenômeno populacional, impondo riscos também para não fumantes, gestantes, fetos e crianças, sendo responsável por desperdício de grande volume de recursos públicos (financeiros e organizacionais) e ocasionando dependência (o que equivale a transformar as pessoas em vulneráveis de maneira semelhante às dependentes de outras drogas), não são suficientes a assistência médica e a educação para a saúde. A legislação precisa contemplar o controle do uso do tabaco em qualquer forma e sua exploração, ao lado do controle de outras drogas causadoras de dependência.

Os interesses econômicos envolvidos na plantação, produção, industrialização, comercialização e propaganda do tabaco são muito grandes e transnacionais, o que torna insuficiente a categorização do tabaco como um tema exclusivamente médico ou limitado aos serviços de saúde. Por esse motivo, a Organização Mundial da Saúde promoveu a Convenção-Quadro, ratificada em 2003⁹ por 168 países que se comprometeram a observar alguns princípios que devem ser incorporados progressivamente ao conjunto de suas leis. Cabe aos setores de saúde de cada país permanecer vigilantes e promover esses princípios junto à população e à classe política.

Seguem as datas da assinatura do tratado seguidas pela sua ratificação pelos países lusófonos: Angola (29/06/2004-20/09/2007), Brasil (16/06/2003-03/11/2005), Cabo Verde (17/02/2004-04/10/2005), Guiné Equatorial (01/04/2004-07/11/2007), Guiné-Bissau (07/11/2008), Moçambique (18/06/2003-14/07/2017), Portugal (09/01/2004-08/11/2005), São Tomé e Príncipe (18/06/2004-12/04/2006) e Timor-Leste (25/05/2004-22/12/2004).^{24,25}

Organizações especificamente voltadas para a vigilância das atividades políticas e observância do tratado têm surgido em vários países. Como há no Brasil a ACT (Aliança de Controle do Tabagismo - Promoção da Saúde - <http://actbr.org.br/>), existem organizações não governamentais e associações nacionais ou comitês dentro de entidades médicas ou de outros segmentos da área da saúde interessados na necessidade de mobilização social, coordenação e atualização permanente das ações de controle.^{24,25}

Conclusões

Todas as formas de tabagismo representam um grave problema de saúde pública na prevenção e tratamento das

Tabela 11 – Terapia de reposição de nicotina (TRN)

Reposição rápida de nicotina: goma de mascar e pastilha
• Empregada quando há fissura (necessidade imperiosa de fumar) ou em intervalos de 1-2 horas. • Promove liberação mais rápida da nicotina. Pode ser combinada com o adesivo de nicotina ou associada à bupropiona e à vareniclina. • O tempo aproximado de liberação da nicotina é de 5 minutos com a pastilha e 10 minutos com a goma. • A dose máxima tolerada é em torno de 10 gomas/pastilhas por dia. • O paciente deve mascar a goma/pastilha até sentir um sabor picante. Nesse momento, deve parar de mascar por 2 minutos (tempo para absorver a nicotina) até que desapareça o sabor; depois voltar a mascar repetindo o ciclo em até 20 minutos para uma segunda liberação de nicotina. Ingerir um copo de água antes do uso para neutralizar o pH bucal, que se altera com o consumo de alimentos, e para remoção de resíduos alimentares, que podem diminuir a absorção pela mucosa oral. • Efeitos colaterais: hipersalivação, náuseas, soluços, ulceração gengival (podendo levar a amolecimento de dentes) e dor na articulação temporomandibular (ATM). • Contraindicação: incapacidade de mascar, lesões na mucosa oral, úlcera péptica, subluxação na ATM e uso de próteses dentárias móveis.
Reposição lenta: adesivo de nicotina
• Os adesivos são apresentados em caixas com sete unidades cada, em dosagens que variam entre 7 e 25 mg. • É indicada para manter um nível contínuo de nicotina circulante durante 24 horas, em processo de desabituação gradual do tabagismo. • Pode estar indicada como terapia pré-cessação durante 2 a 4 semanas em fumantes que apresentem muita dificuldade em reduzir o número de cigarros e em marcar uma data para parar. • Os adesivos devem ser aplicados pela manhã, em áreas cobertas, na parte superior do tórax ou regiões anteriores, posteriores e superiores laterais do braço, com rodízio entre estes locais e troca na mesma hora do dia. Deve-se evitar exposição solar no local. • Pode ser usado em associação com a bupropiona ou com a vareniclina. • Esquema terapêutico: – Fumante de 20 cigarros/dia e/ou com escore de Fagerström entre 8-10 pontos: Adesivo de 21 a 25 mg/dia da 1ª à 4ª semana; 14 a 15 mg/dia da 5ª à 8ª semana; 7 mg/dia da 9ª à 10ª semana. Sugere-se colocar o adesivo pela manhã logo após o despertar. Em casos de insônia, deve-se retirar após 16 horas de uso. Em casos especiais de grande dependência e na ausência de contraindicação, pode-se empregar até dois adesivos de 21 mg. – Fumante 10-20 cigarros/dia e/ou com escore de Fagerström entre 5-7 pontos: Adesivo de 14-15 mg/dia nas primeiras 4 semanas seguido de 7 mg/dia da quinta à oitava semana. • Efeitos colaterais: prurido, exantema, eritema, cefaleia, náusea, dispepsia, mialgia e taquicardia, quando em dose excessiva. • Contraindicações: história de infarto do miocárdio recente (nos últimos 15 dias), arritmias cardíacas graves, angina pectoris instável, doença vascular periférica, úlcera péptica, doenças cutâneas, gravidez e lactação.

doenças crônicas não transmissíveis. Compete ao médico generalista ou cardiologista rastrear os fumantes, conhecer e utilizar todas as ferramentas disponíveis para encorajar o doente fumante a procurar ajuda profissional para deixar de fumar e não desperdiçar momentos-chave, como os de diagnóstico de doença coronarianas, doença arterial periférica ou cerebral ou neoplasias relacionadas com o tabaco, no doente, em familiares ou em membros-chave da sociedade. O aumento da consciência da população quanto aos riscos do tabagismo torna o momento atual muito favorável para a abordagem dos doentes fumantes. O tratamento está mais acessível (a TRN e a bupropiona estão disponíveis nos PLPs), podendo ser realizado em qualquer nível na linha dos cuidados de saúde.

A associação da TCC com o suporte farmacológico para enfrentar o período da abstinência aumenta a eficácia das intervenções. As recaídas fazem parte do ciclo da dependência

ao tabagismo e devem servir como aprendizado para uma nova tentativa. Finalmente, a cessação do tabagismo em qualquer idade trará benefícios para a saúde do próprio paciente e dos seus próximos, e o médico deve estar sempre pronto a oferecer seus cuidados, qualquer que seja a fase em que o dependente da nicotina se encontre.

As novas formas de tabagismo, designadamente com recurso de sistemas eletrônicos, estão longe de provar a sua inocência; mesmo que contribuam para a redução global do tabagismo e respectivos malefícios, seu uso deve ser desaconselhado.

O tabagismo deve ser considerado um problema que transcende os danos causados em órgãos afetados pela fumaça e produtos derivados do tabaco, e se relaciona com um conjunto de problemas produzidos pelo próprio homem envolvendo aspectos econômicos, sociais, culturais e ecológicos que comprometem nossa qualidade de vida e nossa própria sobrevivência.

Posicionamento da FSCLP

Tabela 12 – Terapia não nicotínica (TNN)

Cloridrato de bupropiona	
- Simula alguns dos efeitos da nicotina no cérebro, bloqueando a captação neuronal de dopamina e norepinefrina. Pode ser usado em associação com a terapia de reposição de nicotina com adesivo. - Excelente opção para subgrupos de fumantes mais propensos a recaídas, com depressão após interrupção do fumo, para mulheres e naqueles que possuem alto grau de dependência. As taxas de sucesso na cessação do fumo variam de 30% a 36%. - Esquema terapêutico: Iniciar tratamento 8 dias antes da interrupção do tabagismo. 150 mg pela manhã por três dias, seguido de 150 mg pela manhã e à tarde com intervalo de 8 horas durante 3 meses, podendo ser prolongado por até 6 meses. Controlar a pressão arterial e, se houver elevação, pode-se reduzir a dose para 150 mg/dia antes da suspensão em casos refratários. Reduzir as doses na insuficiência renal e hepática para 150 mg/dia. Inibidores da monoamina oxidase devem ser suspensos até 15 dias antes de iniciar a bupropiona. Usar com cautela ou evitar nos pacientes em uso de antipsicóticos, teofilina e esteroides sistêmicos, por favorecer o surgimento de crises convulsivas. - Contraindicações: Absolutas: história de convulsão (mesmo febril), epilepsia, traumatismo cranioencefálico, anormalidades ao eletroencefalograma, tumor cerebral, alcoolismo grave, anorexia nervosa e bulimia, gravidez e lactação. Relativas: Uso associado de barbitúricos, benzodiazepínicos, cimetidina, pseudoefedrina, fenitoína, hipoglicemiantes orais, ou insulina.	
Tartarato de vareniclina	
- Agonista parcial do receptor colinérgico de nicotina $\alpha 4\beta 2$, que media a liberação de dopamina no cérebro. - Apresenta duplo efeito: reduz os sintomas da abstinência e o desejo de fumar. - Esquema terapêutico: iniciar 1 semana antes da data de interrupção, com 0,5 mg por 3 dias pela manhã, seguido de 0,5 mg do 4º ao 7º dia pela manhã (7h) e à tarde (19h) e 1 mg/dia por 3 meses pela manhã (7h) e à tarde (19h), podendo ser estendido até 6 meses em casos sem cessação plena do tabagismo ou com risco de recaída. A vareniclina é administrada por via oral, não sofre metabolização hepática e sua excreção renal é praticamente <i>in natura</i>. - Efeitos adversos: náusea (20%), cefaleia, sonhos vívidos e ganho ponderal. Raramente, mudanças do humor, agitação e agressividade. - Por não sofrer metabolização hepática, a vareniclina não interfere com o uso concomitante de digoxina, metformina ou varfarina. A cimetidina pode aumentar a biodisponibilidade da vareniclina. - Deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência renal. - Contraindicação: gestação, lactação, idade abaixo de 18 anos, distúrbio bipolar, esquizofrenia ou epilepsia.	

Tabela 13 – Tratamento farmacológico habitual para o tabagismo

Medicamento	Início do tratamento	Esquema terapêutico	Duração (semanas)
Terapia com reposição de nicotina: adesivo	Na data escolhida para cessação do fumo	21-25 mg/ dia - 4 semanas 14-15 mg/dia - 4 semanas 7 mg/dia - 2 semanas Para fumantes com maior dependência, podem ser necessárias doses maiores que 21 mg	8 a 10
Terapia com reposição de nicotina: goma ou pastilha	Na data escolhida para cessação do fumo	2 mg ou 4 mg: 1 a 4 vezes ao dia	8 a 10
Terapia não nicotínica: bupropiona	Uma semana antes da data escolhida para cessação do fumo	Primeiro ao terceiro dia - 150 mg, 1 x dia Quarto dia até o final - 150 mg, 2 x ao dia	12
Terapia não nicotínica: vareniclina	Uma semana antes da data escolhida para cessação do fumo	Primeiro ao terceiro dia - 0,5 mg, 1 x dia Quarto ao sétimo dia - 0,5 mg de 12/12 horas Oitavo dia até o final - 1 mg 12/12 horas	12

Referências

- Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 GBD 2017 Mortality Collaborators*. Lancet. 2018;392(10159):1684-735
- World Health Organization (WHO). Ambient air pollution: global exposure and burden of disease, 2016 update (in preparation). Geneva;2016.(update in preparation). [Internet]. [Cited in 2018 Dec 10]. Available from: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en/>
- GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2017;389(10082):885-1906.
- 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. Portugal. Ministerio da Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP. Características sociodemográficas dos fumadores diários em Portugal Continental. Análise comparativa dos Inquéritos Nacionais de Saúde/ Leite A, Machado A, Pinto S, Dias CM. Lisboa:INSA;2017.
6. Araújo C, Silva-Matos C, Damasceno A, Gouveia ML, Azevedo A, Lunet N. Manufactured and hand-rolled cigarettes and smokeless tobacco consumption in Mozambique: Regional differences at early stages of the tobacco epidemic. *Drug and Alcohol Depend.* 2011; 119(3):e58-e65.
7. Padrão P, Damasceno A, Silva-Matos C, Carreira H, Lunet, N. Tobacco Consumption in Mozambique: Use of distinct types of tobacco across urban and rural settings. *Nicotine Tob Res.* 2013;15(1):199-205.
8. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1659-724.
9. World Health Organization. WHO. [Internet]. WHO Framework Convention on Tobacco Control. 2003. [Cited in 2018 Nov 18]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42811/1/9241591013.pdf>
10. Eriksen MP, Schluger N, Mackay J, Islami F. The Tobacco Atlas. 5th ed, Atlanta(Georgia): American Cancer Society;2015.
11. Van Schayck S, Williams V, Barchilon N, Baxter M, Jawad P A, Katsounou BJ, et al. Treating tobacco dependence: guidance for primary care on life-saving interventions. Position statement of the IPCRG O. C. P. NPJ Prim Care Respir Med. 2017;27(1):38.
12. Oliveira GMM, Mallet ALR. Tabagismo. In Manual de prevenção cardiovascular / [Rocha RM, Martins WA eds.]. São Paulo: Planmark; Rio de Janeiro: SOCERJ - Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro; 2017. p:49-60.
13. Barua RS, Rigotti NA, Benowitz NL, Cummings KM, Jazayeri M-A, Morris PB, et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment. *J Am Coll Cardiol.*2018;72(2):3332-65.
14. Kalkhoran S, Benowitz NL, Nancy A. Rigotti NA. Prevention and Treatment of Tobacco Use. JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(9):1030-45.
15. European Network for Smoking and Tobacco Prevention aisbl. (ENSP). Information release 2. SILNE- Tackling socio-economic inequalities in smoking: learning from natural experiments by time trend analysis and cross- national comparisons. Amsterdam (the Netherlands): Department of Public Health, Academic Medical Centre; 2016.
16. World Health Organization. WHO. [Internet]. Tobacco. Factsheet 339, updated June 2016. [Cited in 2017 Feb 18]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en>
17. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2014:17.
18. McEwen A, McRobbie H, West R, Hajek P. Manual for Smoking Cessation: a guide for counsellors and practitioners. Oxford: Blackwell;2006.
19. Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa FH, Saraiva JF, Oliveira GMM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz brasileira para prevenção cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(6 supl 2):1-63 Erratum in: *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(4):415.
20. World Health Organization. (WHO). MPOWER: a policy package to reverse the tobacco epidemic. Geneva, Switzerland:2008.
21. World Health Organization. (WHO). Toolkit for delivering the 5A's and 5R's brief tobacco interventions in primary care. Geneva: WHO Press; 2014.
22. Fagerström KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *J Behav Med.*1989;12(2):159- 82.
23. Prochaska JD, Di Clemente CC, Norcross JC. In search how people change: applications to addictive behavior. *Am Psychol.*1992;47(9):1102-14.
24. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2013. [Cited in 2018 Nov 18]. Available from http://www.who.int/tobacco/global_report/2013/en/index.html
25. World Health Federation. WHO. [Internet]. World Heart Federation code of practice on tobacco control. Genebra, 2004. [Cited in 2018 Nov 18]. Available from http://www.world-heart-federation.org/fileadmin/user_upload/documents/tobacco-code-practice.pdf



Calendário

9º Congresso do DIC

11 a 13 de abril de 2019

Centro de Convenções Frei Caneca – SP

31º Congresso de Cardiologia do Estado da Bahia

01 a 04 de maio de 2019

A definir

36º Congresso da SOCERJ

08 a 10 de maio de 2019

Centro de Eventos SulAmérica

IX Congresso Piauiense de Cardiologia

09 a 11 de maio de 2019

Blue Tree Towers Rio Poty

Congresso SOCERGS 2019

23 a 25 de maio de 2019

Hotel Serrano em Gramado

Congresso SOLACI & SBHCI 2019

01 a 03 de agosto de 2019

São Paulo

XVI Congresso Catarinense de Cardiologia

02 a 03 de agosto de 2019

Centro de Eventos da Associação Catarinense de Medicina

XVIII Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca

08 a 10 de agosto de 2019

Centro de Eventos do Ceará

Internacional Cardiology Meeting & 46º Congresso Paranaense de Cardiologia

08 a 10 de agosto de 2019

Expo Unimed Curitiba

25º Congresso Cearense de Cardiologia

22 e 23 de agosto de 2019

Faculdade Unichristus

XXXIX Congresso Norte Nordeste de Cardiologia

28 a 30 de agosto de 2019

HANGAR - Centro de Conveções da Amazônia

XXVIII Congresso Paraense de Cardiologia

28 a 30 de agosto de 2019

HANGAR - Centro de Conveções da Amazônia

Congresso Alagoano de Cardiologia 2019

17 a 19 de outubro de 2019

Hotel Ritz Lagoa da Anta

XI Congresso Amazonense de Cardiologia

31 de outubro e 01 de novembro de 2019

A definir

Vol. 112, Nº 5, Maio 2019

Eletrofisiologia/Arritmias

Consultas Não Programadas em Emergência após Implante de Dispositivos Cardíacos: Comparativo entre Cardiodesfibriladores e Ressincronizadores em Seguimento Inferior a 1 Ano

Stefan Warpechowski Neto, Laura Lessa Gaudie Ley, Eduardo Dytz Almeida, Marco Aurélio Lumertz Saffi, Luiza Zwan Dutra, Antonio Lessa Gaudie Ley, Roberto Tofani Sant`Anna, Gustavo Glotz de Lima, Renato Abdala Karam Kalil, Tiago Luiz Luz Leiria

Exercício

Termorregulação durante o Exercício em Ratos Hipertensos: Efeitos do Treinamento Físico

Luis Henrique Lobo Silame Gomes, Lucas Rios Drummond, Helton Oliveira Campos, Leonardo Mateus Teixeira de Rezende, Miguel Araújo Carneiro-Júnior, Alessandro Oliveira, Antônio José Natali, Thales Nicolau Prímola Gomes

Hemodinâmica - Adultos

Análise do Uso dos Critérios de Indicação de Coronariografia em Dois Serviços de Cardiologia do Sul do Brasil

Luis Sergio Carvalho Luciano, Roberto Léo da Silva, Ozir Miguel Londero Filho, Leandro Waldrich, Luciano Panata, Ana Paula Trombetta, Julio Cesar Preve, Tammuz Fattah, Luiz Carlos Giuliano, Luiz Eduardo Koenig São Thiago

Isquemia/Infarto do Miocárdio

Disparidades no Uso de Stents Farmacológicos para Pacientes Diabéticos com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST Assistidos na Rede Pública versus Privada - Registro VICTIM

Jussielly Cunha Oliveira, Laís Costa Souza Oliveira, Jeferson Cunha Oliveira, Ikaro Daniel de Carvalho Barreto, Marcos Antonio Almeida-Santos, Ticiane Clair Remacre Munareto Lima, Larissa Andreline Maia Arcelino, Isadora Soares Bispo Santos Silva, Antônio Carlos Sobral Sousa, José Augusto Soares Barreto-Filho