

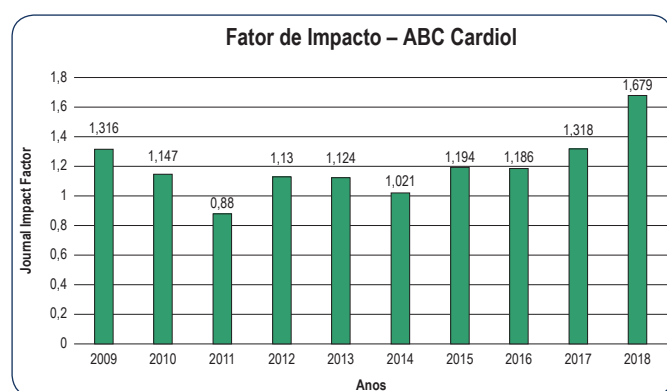


Figura 1 da Pág. 06.

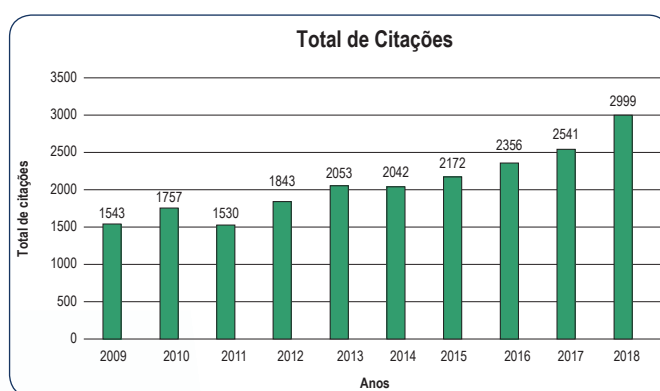


Figura 2 da Pág. 06.

Editor-chefe

Carlos Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores

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

ABC Cardiol FI - 1.679 - Um novo registro histórico

Caracterização do pericárdio descelularizado

Escores de risco em síndromes coronárias agudas

Sirtuínas em pacientes com infarto agudo do miocárdio

Reinternação de pacientes com síndrome coronariana

Padrões alimentares e adiposidade em crianças

O perfil do cardiologista brasileiro

Volume médio plaquetário, fístula da artéria coronária

Nova mutação na doença de Fabry

ECG/VCG na prática clínica atual

Sumário - Contents

Editorial

Fator de Impacto JCR Recém-divulgado Mostra Aumento Forte e Estável para a ABC - Cardiol - 1.679 - Um Novo Registro Histórico

Just-Released JCR Impact Factor Shows Strong and Steady Increase for ABC Cardiol – 1.679 - A New Historical Record
Carlos E. Rochitte

.....página 1

Editorial

Dia de Alerta da Insuficiência Cardíaca: Um Tributo ao Gênio Carlos Chagas

Heart Failure Awareness Day: A Tribute to the Genius Carlos Chagas

Evandro Tinoco Mesquita, Aurea Lucia Alves de Azevedo Grippa de Souza, Salvador Rassi

.....página 5

Editorial

Tratamento Não Medicamentoso das Doenças Cardiovasculares | Importância do Exercício Físico

Non-Pharmacological Treatment of Cardiovascular Disease | Importance of Physical Exercise

Mariana Janini Gomes, Luana Urbano Pagan, Marina Politi Okoshi

.....página 9

Artigo Original - Original Article

Caracterização do Pericárdio Humano Descelularizado para Engenharia de Tecidos e Aplicações de Medicina Regenerativa

Characterization of Decellularized Human Pericardium for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications

Luciana Wollmann, Paula Suss, João Mendonça, Cesar Luzia, Andressa Schittini, George Willian Xavier da Rosa, Francisco Costa, Felipe F. Tuon

.....página 11

Minieditorial - Short Editorial

Descelularização de Pericárdio Humano com Potencial Aplicação em Medicina Regenerativa

Decellularization of Human Pericardium with Potential Application in Regenerative Medicine

Estela de Oliveira Lima, Adriana Camargo Ferrasi, Andreas Kaasi

.....página 18

Artigo Original - Original Article

Aplicação de Escores de Risco em Síndromes Coronárias Agudas: Como o ProACS se Comporta Diante de Outros Escores de Risco?

Application of Risks Scores in Acute Coronary Syndromes. How Does ProACS Hold Up Against Other Risks Scores?

Júlio Gil, Luís Abreu, Hugo Antunes, Maria Luísa Gonçalves, Maria Inês Pires, Luís Ferreira dos Santos, Carla Henriques, Ana Matos, José Costa Cabral, Jorge Oliveira Santos

.....página 20

Minieditorial - Short Editorial

O Escore ProACS é Apenas Mais Um Escore de Estratificação de Risco ou Está Pronto Para Sua Implementação Na Prática Clínica?

Is ProACS Score Just another Risk Stratification Score, or is it Ready for Implementation in Clinical Practice?

Ana Teresa Timóteo

.....página 31

Artigo Original - Original Article

Níveis de Sirtuína 1, 3 e 6 em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio

Serum Sirtuin 1, 3 and 6 Levels in Acute Myocardial Infarction Patients

Emrullah Kızıltunç, Arzu Kösem, Can Özkan, Burcu Uğurlu Ilgin, Harun Kundi, Mustafa Çetin, Ender Ornek

.....página 33

Minieditorial - Short Editorial

Biomarcadores no Diagnóstico e Prognóstico do Infarto Agudo do Miocárdio

Biomarkers in Acute Myocardial Infarction Diagnosis and Prognosis

Paula F. Martinez, Silvio A. Oliveira Jr. Bertha F. Polegato, Katashi Okoshi, Marina P. Okoshi

.....página 40

Artigo Original - Original Article

Reinternação de Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda e seus Determinantes

Readmission of Patients with Acute Coronary Syndrome and Determinants

Larissa Marina Santana Mendonça de Oliveira, Ingrid Maria Novais Barros de Carvalho Costa, Danielle Góes da Silva, José Rodrigo Santos Santos Silva, José Augusto Soares Barreto-Filho, Marcos Antônio Almeida-Santos, Joselina Luzia Meneses Oliveira, Mirella Dornelas Batalha Moreira Buarque, Diva Aliete dos Santos Vieira, Antônio Carlos Sobral Sousa

.....página 42

Minieditorial - Short Editorial

Rehospitalizações após Síndromes Coronarianas Agudas

Hospital Readmissions after Acute Coronary Syndromes

Alfredo J. Mansur

.....página 50

Artigo Original - Original Article

Associação dos Padrões Alimentares com Excesso de Peso e Adiposidade Corporal em Crianças Brasileiras: Estudo Pase-Brasil

Association of Dietary Patterns with Excess Weight and Body Adiposity in Brazilian Children: The Pase-Brasil Study

Naruna Pereira Rocha, Luana Cupertino Milagres, Mariana De Santis Filgueiras, Lara Gomes Suhett, Mariane Alves Silva, Fernanda Martins de Albuquerque, Andréia Queiroz Ribeiro, Sarah Aparecida Vieira, Juliana Farias de Novaes

.....página 52

Minieditorial - Short Editorial

Padrões Alimentares e Hábitos Saudáveis ao Longo da Vida

Dietary Patterns and Healthy Habits Along the Life Course

Lucia Campos Pellanda

.....página 60

Artigo Original - Original Article

O Perfil do Cardiologista Brasileiro – Uma Amostra de Sócios da Sociedade Brasileira de Cardiologia

The Profile of the Brazilian Cardiologist – A Sample of Members of the Brazilian Society of Cardiology

Lucas Simonetto Faganello, Mauricio Pimentel, Carisi Anne Polanczyk, Tiago Zimerman, Marcus Vinicius Bolivar Malachias, Oscar Pereira Dutra, Leandro Ioschpe Zimerman

.....página 62

Minieditorial - Short Editorial

Perfil dos Cardiologistas Brasileiros: Um Olhar sobre Liderança Feminina na Cardiologia e sobre o Estresse — Desafios para a Próxima Década

Profile of Brazilian Cardiologists: An Overview of Female Leadership in Cardiology and Stress – Challenges for the Next Decade

Evandro Tinoco Mesquita, Eduardo Thadeu de Oliveira Correia, Letícia Mara dos Santos Barbeta

.....página 69

Artigo Original - Original Article

O Volume Médio Plaquetário Diminui na Presença de Fístula da Artéria Coronária?

Does Mean Platelet Volume Decrease in the presence of Coronary Artery Fistula?

Isa Sincer, Yusuf Çekici, Mehmet Cosgun, Gulali Aktas, Yilmaz Gunes, Emrah Erdal, Asli Kurtar Mansiroglu, Mehmet Inanir

.....página 71

Artigo Original - Original Article

Mutação do Gene *GLA* na Cardiomiopatia Hipertrófica com Descrição de Nova Variante: É Doença de Fabry?

GLA Gene Mutation in Hypertrophic Cardiomyopathy with a New Variant Description: Is it Fabry's Disease?

Ândrea Virgínia Chaves-Markman, Manuel Markman, Eveline Barros Calado, Ricardo Flores Pires, Marcelo Antônio Oliveira Santos-Veloso, Catarina Maria Fonseca Pereira, Andréa Bezerra de Melo da Silveira Lordsleem, Sandro Gonçalves de Lima, Brivaldo Markman Filho, Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

.....página 77

Minieditorial - Short Editorial

Descrição de Nova Variante do Gene *GLA* em Paciente com Cardiomiopatia Hipertrófica. É Doença de Fabry?

Description of a New GLA Gene Variant in a Patient with Hypertrophic Cardiomyopathy. Is it Fabry Disease?

Marcelo Imbroinise Bittencourt

.....página 85

Artigo de Revisão - Review Article

Aplicabilidade do Eletrovetorcardiograma na Atual Prática Clínica – Um Retrato Preciso da Ativação Elétrica Cardíaca

Applicability of the Electro-Vectorcardiogram in Current Clinical Practice

Carlos Alberto Pastore, Nelson Samesima, Horacio Gomes Pereira Filho, Nancy Maria Martins de Oliveira Tobias, Bruna Affonso Madaloso, Mirella Esmanhoto Facin

.....página 87

Ponto de vista - Viewpoint

Telemedicina e a Relação Médico-Paciente

Telemedicine and the Doctor/Patient Relationship

Protásio Lemos da Luz

.....página 100

Correlação Clínico-radiográfica - Clinikoradiological Session

Caso 4 / 2019 – Atresia Pulmonar, Comunicação Interventricular e Circulação Colateral Sistêmico-Pulmonar, em Evolução após *Blalock-Taussig* Prévio, em Adulto Sintomático com 47 Anos

Case 4/2019 – Pulmonary Atresia, Ventricular Septal Defect, and Systemic-Pulmonary Collateral Circulation developing after prior Blalock-Taussig, in a Symptomatic 47-Year-Old Adult

Edmar Atik, Maria Angélica Binotto, Alessandra Costa Barreto, Walther Ishikawa

.....página 103

Relato de Caso - Case Report

Vasoespasma durante o Esforço: Novos Insights Fisiopatológicos

Vasospasm during Exertion: New Pathophysiological Insights

Gonzalo Navarrete, Eduardo Pozo, Fernando Rivero, Teresa Bastante, Luis Jesús Jiménez-Borreguero, Fernando Alfonso

.....página 106

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Intervalo PR Prolongado e Desfecho na Terapia de Ressincronização Cardíaca

Prolonged PR Interval and Outcome in Cardiac Resynchronization Therapy

Jakrin Kewcharoen e Chanavuth Kanitsoraphan

.....página 109

Posicionamento - Statement

Posicionamento sobre Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia – 2019

Statement on Antiplatelet Agents and Anticoagulants in Cardiology – 2019

Carlos V. Serrano Jr., Alexandre de M. Soeiro, Tatiana C. A. Torres Leal, Lucas C. Godoy,¹ Bruno Biselli, Luiz Akira Hata, Eduardo B. Martins, Isabela C. K. Abud-Manta, Caio A. M. Tavares, Francisco Akira Malta Cardozo, Múcio Tavares de Oliveira Jr.

.....página 111

Posicionamento - Statement

Posicionamento sobre Indicações da Ecocardiografia em Adultos – 2019

Position Statement on Indications of Echocardiography in Adults – 2019

Silvio Henrique Barberato, Minna Moreira Dias Romano, Adenvalva Lima de Souza Beck, Ana Clara Tude Rodrigues, André Luiz Cerqueira de Almeida, Bruna Morhy Borges Leal Assunção, Eliza de Almeida Gripp, Fabio Villaga Guimarães Filho, Henry Abensur, José Maria Del Castillo, Marcelo Haertel Miglioranza, Marcelo Luiz Campos Vieira, Márcio Vinicius Lins de Barros, Maria do Carmo Pereira Nunes, Maria Estefania Bosco Otto, Renato de Aguiar Hortegal, Rodrigo Bellio de Mattos Barretto, Thais Harada Campos, Vicente Nicoliello de Siqueira, Samira Saady Morhy

.....página 135

Errata - Erratum

.....página 182



ABC Cardiol

Journal of Brazilian Society of Cardiology

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Diretor Científico

Dalton Bertolim Prêcoma

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores Associados

Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes
de Oliveira

Cardiologia Cirúrgica

Alexandre Siciliano
Colafranceschi

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/ Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Vitor C. Guerra

Arritmias/Marca-passo

Mauricio Scanavacca

Métodos Diagnósticos Não-Invasivos

João Luiz Cavalcante

Pesquisa Básica ou Experimental

Marina Politi Okoshi

Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exterior

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

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

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

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

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

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

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

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

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

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

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

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

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

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

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

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

Piero Anversa – University of Parma, Parma – Itália

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

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Oscar Pereira Dutra

Vice-Presidente

José Wanderley Neto

Presidente-Eleito

Marcelo Queiroga

Diretor Científico

Dalton Bertolim Prêcoma

Diretor Financeiro

Denilson Campos de Albuquerque

Diretor Administrativo

Wolney de Andrade Martins

Diretor de Relações Governamentais

José Carlos Quinaglia e Silva

Diretor de Tecnologia da Informação

Miguel Antônio Moretti

Diretor de Comunicação

Romeu Sergio Meneghelo

Diretor de Pesquisa

Fernando Bacal

Diretor de Qualidade Assistencial

Evandro Tinoco Mesquita

Diretor de Departamentos Especializados

Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Fernando Augusto Alves da Costa

Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Carlos Eduardo Rochitte

Editor-Chefe do International Journal of Cardiovascular Sciences

Claudio Tinoco Mesquita

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Edvaldo Ferreira Xavier Júnior

SBC/AM – João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira

SBC/BA – Emerson Costa Porto

SBC/CE – Maria Tereza Sá Leitão Ramos Borges

SBC/DF – Ederaldo Brandão Leite

SBC/ES – Fatima Cristina Monteiro Pedroti

SBC/GO – Gilson Cassem Ramos

SBC/MA – Aldryn Nunes Castro

SBC/MG – Carlos Eduardo de Souza Miranda

SBC/MS – Christiano Henrique Souza Pereira

SBC/MT – Roberto Candia

SBC/NNE – Maria Alayde Mendonça da Silva

SBC/PA – Moacyr Magno Palmeira

SBC/PB – Fátima Elizabeth Fonseca de Oliveira Negri

SBC/PE – Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

SBC/PI – Luiza Magna de Sá Cardoso Jung Batista

SBC/PR – João Vicente Vitola

SBC/RN – Sebastião Vieira de Freitas Filho

SBC/SC – Wálmora Pereira de Siqueira Junior

SBC/SE – Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva

SBC/TO – Wallace André Pedro da Silva

SOCERGS – Daniel Souto Silveira

SOCERJ – Andréa Araujo Brandão

SOCERON – Fernanda Dettmann

SOCESP – José Francisco Kerr Saraiva

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – Maria Cristina de Oliveira Izar

SBC/DCC – João Luiz Fernandes Petriz

SBC/DCC/CP – Andressa Mussi Soares

SBC/DCM – Marildes Luiza de Castro

SBC/DECAGE – Elizabeth da Rosa Duarte

SBC/DEIC – Salvador Rassi

SBC/DERC – Tales de Carvalho

SBC/DFCVR – Antoinette Oliveira Blackman

SBC/DHA – Rui Manuel dos Santos Pova

SBC/DIC – Marcelo Luiz Campos Vieira

SBCCV – Rui Manuel de Sousa S. Antunes de Almeida

SOBRAC – Jose Carlos Moura Jorge

SBHCI – Viviana de Mello Guzzo Lemke

DCC/GAPO – Pedro Silvio Farsky

DERC/GECESP – Antonio Carlos Avanza Jr

DERC/GECON – Rafael Willain Lopes

DERC/GERCPM – Mauricio Milani

DCC/GECEI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECON – Roberto Kalil Filho

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatte

DEIC/GEMIC – Fabio Fernandes

DCC/GERTC – Juliano de Lara Fernandes

DEIC/GETAC – Sílvia Moreira Ayub Ferreira

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 113, Nº 1, Julho 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



Fator de Impacto JCR Recém-divulgado Mostra Aumento Forte e Estável para a ABC - Cardiol - 1.679 - Um Novo Registro Histórico

Just-Released JCR Impact Factor Shows Strong and Steady Increase for ABC Cardiol – 1.679 - A New Historical Record

Carlos E. Rochitte*^{ID}

Instituto do Coração - InCor, São Paulo, SP – Brasil

* Editor-Chefe da ABC Cardiol – Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Caros amigos da comunidade científica Cardiovascular e de Cardiologia no Brasil e no exterior, permitam-me este breve editorial com notícias extraordinárias no Jornal ABC Cardiol, acompanhado de dados, é claro.

Temos o prazer de anunciar que a nossa revista revisada por pares da Sociedade Brasileira de Cardiologia, os Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC Cardiol), viu um aumento significativo na classificação do seu fator de impacto na última versão do *Journal of Citation Reports* (JCR). Nosso fator de impacto subiu de 1,318, divulgado no ano passado (taxa de 2017) para 1,679 este ano (taxa de 2018), um aumento de 27% em um ano e o maior fator de impacto para a ABC Cardiol até hoje.

Podemos observar um aumento claro e acentuado do fator de impacto na Figura 1,¹ quebrando a barreira do fator de impacto 1,5. Artigos publicados na ABC Cardiol receberam surpreendentes 3000 citações apenas em 2018 (Figura 2).¹ Outra barreira que foi quebrada pela ABC Cardiol este ano é o terceiro quartil. Estamos agora classificados no Q3 de todas as 136 revistas do Sistema Cardíaco e Cardiovascular no Mundo (Tabela 1).¹ A ABC Cardiol estabeleceu sua posição na mais alta classificação de revistas de Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da América Latina, posição alcançada e mantida desde 2014 (ver Tabela 2).²

Um importante aspecto da progressão do nosso fator de impacto no JCR é apresentado na Tabela 3.¹ Enquanto no mesmo período de 2017 a 2018, a maior parte das revistas de Cardiologia e das Ciências Cardiovasculares e Médicas no Brasil apenas mantiveram ou até diminuíram seu fator de impacto, a ABC Cardiol aumentou seu fator de impacto de forma constante a um número significativo, seguido apenas por uma revista de pesquisa básica. Assim, em nossa comunidade científica na América Latina, a ABC Cardiol se estabeleceu como a principal revista de referência para Cardiologia e Ciência Cardiovascular.

O aumento do fator de impacto significa que nossa comunidade de pesquisadores está reconhecendo os artigos estão sendo aceitos e publicados na revista ABC Cardiol como

ciência relevante e impactante. Essa conquista cumpre a missão da ABC Cardiol, que é promover novos conhecimentos e publicar as últimas pesquisas, tecnologias emergentes e avanços inovadores em Cardiologia e doenças cardíacas. A revista ABC Cardiol é um jornal gratuito e de acesso aberto que pode ser visualizado, baixado e acessado por aplicativo móvel em qualquer lugar do mundo. Os leitores podem interagir com os membros do conselho editorial e autores através de mídias sociais (Facebook, Tweeter, Instagram, etc.) e através de postagens em filmes em nosso portal na web recentemente redesenhado.

Este passo importante na progressão do ABC Cardiol para um nível científico mais elevado só foi possível graças a uma política editorial contínua que começou há vários anos com o Dr. Luis Felipe Moreira, ex-Editor-Chefe, a quem estamos profundamente gratos. Nossa equipe de editores associados internacionais e talentosos, nosso conselho editorial dedicado e os revisores são, de longe, o principal motivo que levou a ABC Cardiol à sua posição atual. O forte apoio da diretoria da Sociedade Brasileira de Cardiologia dada à ABC Cardiol tem sido crucial para atingir nossos objetivos de aumentar nosso impacto e presença na comunidade científica. Nossa dedicada equipe de assistentes editoriais, que não mede esforços para obter publicações oportunas e de alta qualidade, é de suma importância para o funcionamento da nossa revista ABC Cardiol. Para mim, como editor-chefe, dirigir a ABC Cardiol e trabalhar em conjunto com essa grande equipe de profissionais em nosso escritório em São Paulo e no Rio de Janeiro tem sido uma bênção. Muito obrigado por esta magnífica experiência.

Nossa política editorial está focada na qualidade científica dos manuscritos submetidos e nas inovações que os mesmos trazem para o campo. As ideias novas e revolucionárias trazidas à luz pelo método científico rigoroso em manuscritos bem escritos são bem-vindas. Nosso idioma principal é o inglês, mas aceitamos e publicamos todos os artigos de forma bilíngue, em inglês e português.

Temos comentários editoriais para todos os artigos originais publicados, que colocam a nova ciência em contexto com o campo de pesquisa específico. O ABC Cardiol é também o lar de todas as diretrizes clínicas, declarações e consensos de especialistas endossados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Todas as diretrizes agora são publicadas em português e inglês e no corpo da Revista. Com essas melhorias recentes em nossa política editorial e suporte contínuo de nossa comunidade científica e programas de pós-graduação no Brasil, esperamos que possamos quebrar outra barreira em relação ao fator de impacto no próximo ano. Muito obrigado a todos.

Palavras-chave

Bibliometria; Fator de Impacto de Revistas; Revistas como Assunto; Scimago.

Correspondência: Carlos E. Rochitte •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 44 - Andar AB - Ressonância & Tomografia
- Cerqueira César - 05403-000 - São Paulo, SP – Brasil
E-mail: rochitte@cardiol.br, rochitte@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20190135

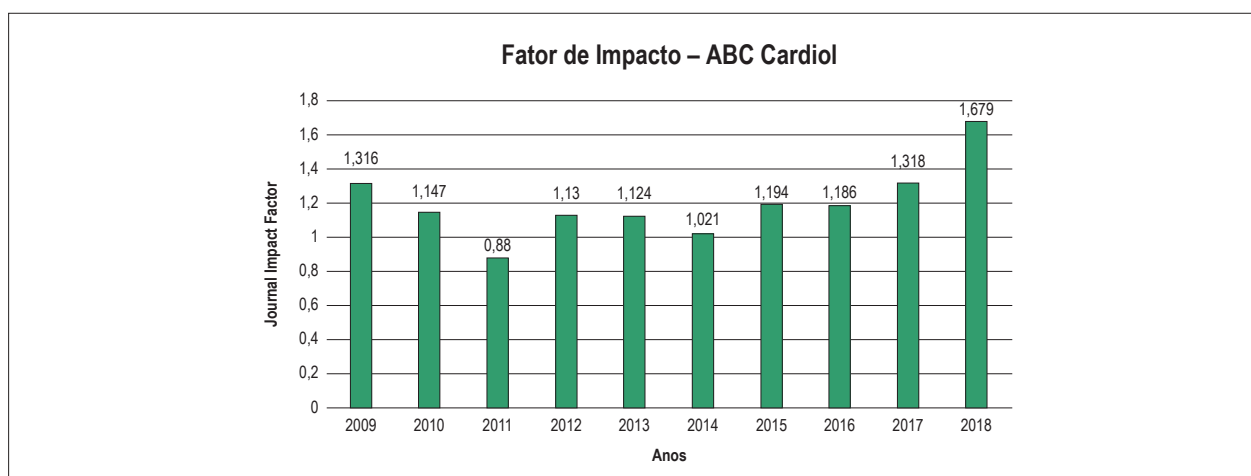


Figura 1 – Fator de Impacto JCR da Revista ABC Cardiol de 2009 a 2018. Fonte: JCR¹

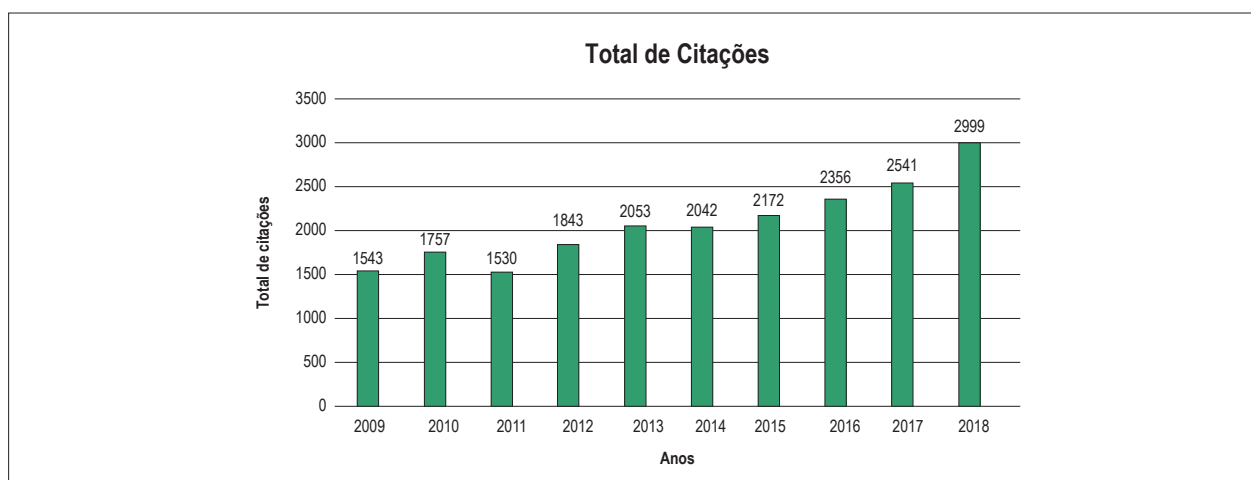


Figura 2 – Total de Citações por Ano da ABC Cardiol. Fonte: JCR¹

Tabela 1 – Classificação de Quartis da ABC Cardiol de 2009 a 2018.
Fonte: JCR¹

JCR Ano	Sistemas Cardíaco e Cardiovascular		
	Classificação	Quartil	Percentil JIF
2018	98/136	Q3	23,309
2017	106/128	Q4	17,578
2016	107/126	Q4	15,476
2015	97/124	Q4	22,177
2014	100/123	Q4	19,106
2013	96/125	Q4	23,600
2012	91/124	Q3	27,016
2011	98/117	Q4	16,667
2010	87/114	Q4	24,123
2009	63/95	Q3	34,211

Tabela 2 – Classificação em Revistas de Cardiologia e Ciências Cardiovasculares na América Latina. Fonte: SCIMAGO²

Classificação	Título	SJR	Quartil SJR	Índice H	Total Docs. (2018)	Total Docs. (3 anos)	Total Refs.	Total de Citações (3 anos)	Docs. Citáveis (3 anos)	Citações / Doc. (2 anos)	Ref./Doc.	País
1	Arquivos Brasileiros de Cardiologia	0,407	Q3	45	250	595	5472	592	418	1,41	21,89	Brasil
2	Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery	0,324	Q3	22	109	290	2058	234	237	0,83	18,88	Brasil
3	Jornal Vascular Brasileiro	0,158	Q4	13	61	178	1146	71	162	0,42	18,79	Brasil
4	Archivos de Cardiologia de Mexico	0,142	Q4	16	94	195	2043	46	174	0,26	21,73	México
5	Revista Argentina de Cardiologia	0,127	Q4	9	109	368	1375	18	159	0,1	12,61	Argentina
6	Revista Latinoamericana de Hipertension	0,124	Q4	5	95	53	3091	25	53	0,55	32,54	Venezuela
7	Revista Colombiana de Cardiologia	0,117	Q4	8	135	411	3196	54	386	0,12	23,67	Colômbia
8	Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva	0,113	Q4	7	0	100	0	5	81	0	0	Brasil
9	Revista de la Federacion Argentina de Cardiologia	0,112	Q4	4	30	158	449	9	124	0,04	14,97	Argentina
10	Revista Mexicana de Angiologia	0,112	Q4	3	23	74	288	3	62	0,05	12,52	México
11	Insuficiencia Cardiaca	0,109	Q4	5	21	77	592	3	67	0,02	28,19	Argentina
12	Revista Mexicana de Cardiologia	0,104	Q4	4	22	94	638	10	86	0,09	29	México
13	Revista Mexicana de Enfermeria Cardiologica	0,101	Q4	2	0	29	0	0	24	0	0	México

Tabela 3 – Fator de impacto JCR para 2017 e 2018 para Revistas Brasileiras (Campo Cardiovascular, Medicina e Pesquisa Básica). Fonte: JCR¹

Revista	Fator de Impacto 2017	Fator de Impacto 2018
Arquivos Brasileiros de Cardiologia	1,318	1,679
Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery	0,805	0,796
Brazilian Journal of Medical and Biological Research	1,492	1,850
Clinics	1,245	1,127
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz	2,833	2,368
Revista da Associacao Medica Brasileira	0,736	0,801
Sao Paulo Medical Journal	1,063	1,088

Referências

1. Journal Citation Reports. Clarivate Analytics. [Cited in 2019 June]. Available from: <https://jcr-clarivate.ez67.periodicos.capes.gov.br/JCRJournalHomeAction.action>
2. Scimago Journal & Country Rank. Scimago Lab.[Cited in 2019 June 29]. Available from: <https://www.scimagojr.com>



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

Dia de Alerta da Insuficiência Cardíaca: Um Tributo ao Gênio Carlos Chagas

Heart Failure Awareness Day: A Tribute to the Genius Carlos Chagas

Evandro Tinoco Mesquita,^{1,2,3} Aurea Lucia Alves de Azevedo Grippa de Souza,¹ Salvador Rassi^{4,5}

Universidade Federal Fluminense,¹ Niterói, RJ – Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Departamento de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DEIC/SBC) - Diretoria Científica,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal de Goiás,⁴ Goiânia, GO – Brasil

Departamento de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DEIC/SBC) - Presidência,⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) tem como missão ampliar e difundir o conhecimento em Ciência Cardiovascular e sensibilizar cada cardiologista para a realização de ações em prol da saúde cardiovascular da sociedade brasileira. Desde sua fundação, a SBC vem estimulando a pesquisa e divulgação, junto à sociedade civil, de aspectos epidemiológicos, preventivos e ligados ao tratamento das enfermidades cardiovasculares, dentre elas a insuficiência cardíaca (IC). A IC tem sido identificada como uma epidemia cardiovascular em todo o mundo e com importantes aspectos sobre a morbimortalidade e os custos assistenciais, sendo pouco reconhecida junto aos indivíduos, membros da nossa sociedade, gestores de saúde e decisores políticos. O aumento da prevalência da IC decorre do envelhecimento populacional e do crescimento de fatores de risco, tais como obesidade, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, além do aumento da sobrevivência dos portadores de cardiopatias como, por exemplo, cardiopatias congênitas e cardiopatia isquêmica. Mundialmente, cerca de 26 milhões de adultos padecem de IC e projeções indicam que a prevalência tende a aumentar em 25% até 2030.¹

Dentro deste panorama, na IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) merece destaque a necessidade do seu maior reconhecimento e estratégias de prevenção pelos médicos generalistas, geriatras e cardiologistas.² A síndrome apresenta estágios assintomáticos e uma forma sintomática, e medidas preventivas e terapêuticas são capazes de reduzir a progressão da doença e a morbimortalidade. Os surtos de agudização e descompensação promovem recorrência às salas de emergência e hospitalizações que promovem agravamento do quadro, onde o desfecho pode se dar de forma abrupta por falência de bomba ou morte súbita.³ Na presente década, iniciativas em diferentes países, lideradas por associações e sociedades de cardiologia, têm promovido ações para alertar

a população e profissionais de saúde em relação à detecção precoce, exames complementares e acesso a medicamentos e ao tratamento baseado em evidência científica.

O Brasil está se engajando, sob a liderança do Departamento de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DEIC/SBC), em promover ações, ao criarem o dia de alerta, que será comemorado a cada ano no dia 9 de julho, que corresponde ao nascimento do gênio e pioneiro cientista translacional cardiovascular Carlos Justiniano Ribeiro das Chagas. Neste ano, duas datas são muito marcantes: 140 anos do nascimento do professor e pesquisador Carlos Chagas e 110 anos da descoberta da doença de Chagas. Fato único na história da Medicina, onde o mesmo pesquisador descreve o vetor, o agente etiológico, identifica os hospedeiros e busca identificar as formas clínicas da doença.⁴ O tema doença de Chagas, em nosso país, permanece contemporâneo, não apenas na busca de novos tratamentos,⁵ na busca de vacinas e novas formas de contaminação, como a via oral descrita nas regiões norte, nordeste e sul, envolvendo cana de açúcar e açaí, relatadas no presente ano nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia,⁶ como também no atual surto de doença de Chagas aguda em Pernambuco, ainda em fase de esclarecimento. O cientista Carlos Chagas tem sido homenageado em nosso país de várias formas (Figura 1), porém identificamos que sua contribuição para a cardiologia e para a IC foi definitiva e de importância, representando seu nome marcante para essa nobre causa em nosso país.

De dimensões continentais, nosso país possui uma grande diversidade de estilo de vida, fatores de risco ambientais, socioeconômicos e culturais, além da composição do seu sistema de saúde (acesso, organização da rede assistencial, financiamento, disponibilidade de recursos tecnológicos e de profissionais). Clínicas de IC que possam oferecer cuidados multiprofissionais têm se mostrado relevantes em diminuir as internações e melhorar a qualidade de vida. A reabilitação cardíaca tem comprovada efetividade, porém ainda pouco disponível, ocasionando baixa inserção nesses programas. Diferentes fatores podem explicar a variabilidade do número de internações, aposentadoria precoce por IC e utilização de recursos – transplante cardíaco, cirurgia, cateterismo cardíaco, implante de marcapasso, desfibriladores e dos custos assistenciais. Segundo Araujo et al.,⁷ o custo direto com o tratamento é representado principalmente pela hospitalização e gastos com medicamentos. Entretanto, os custos indiretos representam impactos econômicos semelhantes aos custos

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/epidemiologia; Insuficiência Cardíaca/prevenção e controle; Fatores de Risco; Cardiomiopatia Chagásica; Doença de Chagas/epidemiologia.

Correspondência: Evandro Tinoco Mesquita •

Ministro Otávio Kely, 500 1506, Icarái, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: etmesquita@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20190137

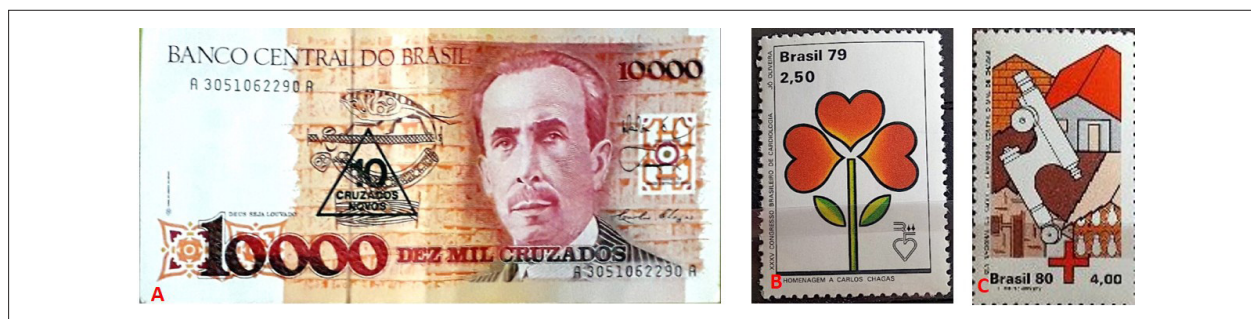


Figura 1 – A) Nota de dez mil cruzados em homenagem a Carlos Chagas – “O notável em seu laboratório” – lançada em 1988. B) Selo comemorativo do XXXV Congresso Brasileiro de Cardiologia em homenagem a Carlos Chagas, 1979. C) Selo Comemorativo do Dia Nacional da Saúde – Mal de Chagas, 1980.

diretos. Estudo recente estima que cerca de R\$ 22,1 bilhões/US\$ 6,8 bilhões foram gastos no tratamento da IC em nosso país, somente no ano de 2015,⁸ podendo representar 68% dos custos com hospitalizações, como observado nos EUA e Europa, devido a técnicas diagnósticas onerosas, alto custo de medicamentos, intervenções e dispositivos. Portanto, reduzir as admissões hospitalares é crítico para a redução dos custos, além das limitações físicas e psicológicas que podem ser agravadas nesses pacientes, em particular os sintomas depressivos e a ansiedade. A prevalência crescente das internações, estimada em alguns centros em até 25%, e a elevada morbimortalidade hospitalar principalmente no que tange a presença de comorbidades, como a insuficiência renal, vêm sendo documentada em diferentes estudos.^{9,10} Os dados do setor privado começam a ser descritos e publicados como aqueles presentes no Observatório da Associação Nacional dos Hospitais Privados (ANAHP) a respeito dos pacientes admitidos por IC nesse grupo de hospitais, que possuem acreditação e protocolos para atendimento dessa população. Dados do Observatório de 2019¹¹ mostram, nos respectivos anos de 2017 e 2018, mediana de permanência de 7,56 e 6,72 (DP = 3,72), mortalidade de paciente internado de 7,49% e 5,26% (DP = 7,45%), taxa de utilização de inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) ou antagonistas do receptor da angiotensina (ARA) na alta de 89,43% e 88,41% (DP = 17,40%) e taxa de betabloqueador na alta de pacientes elegíveis de 93,29% e 94,29% (DP = 10,09%).

Conhecer essa variabilidade no cuidado e nos desfechos da IC torna-se importante para colaborarmos com a melhoria da qualidade da assistência em nosso país. Através do registro BREATHE, o DEIC tem estudado pacientes de diferentes regiões do país e comprovou a elevada mortalidade intra-hospitalar nos admitidos com IC aguda associada à baixa taxa de prescrição de medicamentos baseados em evidências no Brasil.¹² Fonseca et al.,¹³ nos mostram que, através das alterações demográficas observadas ao longo dos anos em Portugal continental e das práticas clínicas atualmente empregadas, em cerca de 40 anos, o país chegará a meio milhão de pacientes em tratamento para a IC, ressaltando a extrema necessidade de conscientização, melhoria da referência e assistência para que o peso da síndrome no país possa ter sua representatividade diminuída. Também denotam a importância de otimizar as estratégias de atendimento, organizar os serviços essenciais de saúde, promover a adequação respeitando as características

regionais evitando um modelo único de atuação, reiterando a necessidade de debates organizados em todos os níveis de assistência dessa população.¹⁴ Corroborando essa necessidade de adequação e regionalização, Kaufman et al.,¹⁵ demonstram que, ao observarmos os últimos 12 anos da IC no Brasil, a região Sudeste foi a que apresentou o maior número de internações hospitalares, sendo responsável pelo total de 41,4% das internações conforme dados do DATASUS. Na caracterização dessa população na América do Sul, o Brasil contribui com a maior parte dos estudos, representando 64% da produção de dados publicados, sendo o único até o momento a apresentar a sua incidência em estudo populacional.¹⁶

O DEIC/SBC tem continuamente utilizado sua Diretriz de Insuficiência Cardíaca Aguda e Crônica publicada em 2018 para a garantir as melhores evidências científicas disponíveis nas áreas de diagnóstico e tratamento.³ Em relação ao papel do diagnóstico e início do tratamento, muitos pacientes ainda são diagnosticados em sua primeira internação por IC aguda. Tal fato demonstra a necessidade de maior investimento na educação continuada de médicos de família, clínicos e cardiologistas responsáveis pelo atendimento em clínicas de família, unidades básicas de saúde e consultórios, e no atendimento multidisciplinar e organizado, de forma a termos uma coordenação da linha de cuidados, protocolos de cuidados paliativos, em suma, uma atenção baseada em times dedicados à IC. Na experiência da Alemanha, demonstra-se que 63,2% dos novos casos foram identificados em consultórios e 94% dos pacientes diagnosticados receberam a sua primeira prescrição do médico de família. Os casos de IC em pacientes hospitalizados, onde se observou o diagnóstico prévio através do não especialista em 70,7%, reafirmam a estratégia de investimento nos mecanismos de reconhecimento da doença nessa parcela de profissionais.¹⁷ Em nosso país, não dispomos de um processo assistencial embasado no cuidado integral ao paciente de uma forma padronizada, o que leva ao retardo do diagnóstico em muitos, sem haver o reconhecimento dos sinais e sintomas por indivíduos e cuidadores. Assim sendo, o processo de educação, de reconhecimento dos sintomas de alerta e de tratamento são necessidades imperiosas, e iniciativas que possam promover essa literacia ligada à IC, fundamentais para a melhoria da qualidade de cuidados. Ao lado disso, o acesso aos exames complementares que comprovem a objetiva presença de IC, como os biomarcadores peptídeo natriurético

cerebral (BNP) e a porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT pro-BNP) e exames de imagem para o correto manuseio desses pacientes.

Faz-se necessário ressaltar a importância da obtenção de registros populacionais para traçarmos um panorama global da IC. China, Malásia e África do Sul, envolvidos no estudo International Congestive Heart Failure (Inter-CHF), comprovam que, embora as similaridades socioeconômicas sejam distintas em etiologia, comorbidades, características sociodemográficas e desfechos,¹⁸ em algumas amostragens, a presença de comorbidades, como diabetes mellitus, fibrilação atrial e doença renal crônica, demonstraram ser fatores independentes associados à hospitalização e mortalidade. As admissões hospitalares e consultas em serviços de emergência também mostraram associação com os desfechos em diversos estudos.¹⁹ Apesar dessas comorbidades já bem estabelecidas e correlacionadas aos desfechos, encontramos um grupo com seu papel ainda não adequadamente caracterizado, como a apneia do sono, deficiência de ferro, sarcopenia e a doença pulmonar obstrutiva crônica. Maiores estudos a respeito da contribuição dessas comorbidades na mortalidade ainda precisam ser desenvolvidos.²⁰ O aprendizado acerca das condições socioeconômicas díspares que modificam a incidência da IC em distintas regiões num mesmo país também pode ser obtido através dos registros populacionais. Mesmo em sistemas de saúde como o do Reino Unido, é possível observar que as desigualdades sociais interferem na acessibilidade e levam ao consequente incremento nos casos da síndrome.²¹ Em relação à mortalidade, utilizando-se registros hospitalares e de atestados de óbito para o mapeamento da IC, observamos que para sua melhor caracterização, necessitamos validar uma metodologia padronizada de registro que favoreça as análises estatísticas de maior acurácia. As discrepâncias observadas entre as anotações hospitalares e as notificações de causa de óbito se apresentam como uma janela de oportunidade de implementação de estudos para melhoria da quantificação em todas as regiões do Brasil.²² Ao lado da Rede Brasileira de Insuficiência Cardíaca (REBRIC), intencionamos mobilizar todas as instâncias envolvidas no

cuidado, disseminando ideias e compartilhando conhecimento para a melhoria do cuidado.²³

O especialista em IC e o cardiologista têm o importante desafio, no momento atual, de organização do processo assistencial na coordenação das linhas de cuidado e de recursos, visando ampliar a conexão com médicos de família, emergencistas, geriatras e hospitalistas, promovendo a melhora dos desfechos clínicos e da jornada do paciente. O projeto que denominamos Mapa da IC será uma das prioridades do Departamento da Insuficiência Cardíaca da SBC para o período de 2020-2021, seguindo o modelo consolidado de avaliação epistemológica ampla dos números da IC em nosso país, testado pela Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e pela Sociedade Europeia de Insuficiência Cardíaca (ESHF/ESC).²⁴ Isso será feito a partir da elaboração de uma plataforma digital que irá coletar dados de diferentes partes visando quantificar e disponibilizar os números dessa epidemia em nosso País. Essa plataforma será implantada em 2020 e irá incluir dados nacionais do setor público e do sistema privado, dos regulados e publicações científicas, o que será avaliado por cientistas de dados, epidemiologistas cardiovasculares e pesquisadores clínicos e da área de saúde populacional. Dentro desse planejamento, também será realizado, em parceria com o Grupo de Estudos em Miocardiopatias (GEMIC/SBC), o I Registro de Miocardiopatias e Miocardites em Crianças e Adolescentes, visando mapear e descrever essa população para contribuir com melhores proposições de educação médica continuada, critérios clínicos diagnósticos e criação de centros especializados de tratamento e cuidados.

Em resumo, a construção de um dia de alerta destinado à IC (Figura 2), no dia do nascimento de Carlos Chagas, tem como objetivo um despertar de consciência para profissionais de saúde, pacientes, familiares e público geral; e, também, aqueles que são decisores em saúde, que a partir de decisões e ações podem influenciar a evolução dessa importante epidemia cardiovascular no nosso país. Esse é um dos compromissos do DEIC, que está alinhado com a missão da SBC e apoiado pela Academia Nacional de Medicina.



Figura 2 – Essa é a figura da logomarca da campanha do dia do alerta da insuficiência cardíaca do DEIC/SBC com apoio da Academia Nacional de Medicina.

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. Jorge AJ, Rosa ML, Fernandes CM, Freire MC, Rodrigues RC, Correia DM, et al. Estudo da Prevalência de Insuficiência Cardíaca em Indivíduos Cadastrados no Programa Médico de Família - Niterói. Estudo Digitalis: desenho e método. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(5):320-5.
3. Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539.
4. Bestetti RB, Restini CB, Couto LB. Descobertas de Carlos Chagas como Pano de Fundo para a Construção Científica da Cardiopatia Chagásica Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(1):63-70.
5. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A, Rosas F, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1295-306.
6. Ortiz JV, Pereira BV, Couceiro KD, Silva MR, Doria SS, Silva PR, et al. Cardiac Evaluation in the Acute Phase of Chagas' Disease with Post-Treatment Evolution in Patients Attended in the State of Amazonas, Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(3):240-6.
7. Araujo DV, Tavares LR, Veríssimo R, Ferraz MB, Mesquita ET. Cost of heart failure in the Unified Health System. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(5):422-7.
8. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(1):29-36.
9. Reis AP, Souza AG, Ferreira GC, Oliveira JM, Venancio JC, Fernandes TM, et al. Prevalence of heart failure in Brazil: a problem of public health. *Rev Educ Saúde*. 2016;4(2):24-30.
10. Wajner A, Zuchinali P, Olsen V, Polanczyk CA, Rohde LE. Causes and Predictors of In-Hospital Mortality in Patients Admitted with or for Heart Failure at a Tertiary Hospital in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(4):321-30.
11. (ANAHP) Associação Nacional de Hospitais Privados. Observatório 2018. [Cited in 2019 Jun 21]. [Available from: https://rdstation-static.s3.amazonaws.com/cms%2Ffiles%2F62776%2F1559915480OBS2019-WEB-v4_compressed.pdf]
12. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(6):433-42.
13. Fonseca C, Brás D, Araújo I, Ceia F. Insuficiência cardíaca em números: estimativas para o século XXI em Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2018;37(2):97-104.
14. Brito D, Cernadas R, Ferreira J, Franco F, Rodrigues T, et al. Pela melhoria do tratamento da insuficiência cardíaca em Portugal – documento de consenso. *Rev Port Cardiol*. 2017;36(1):1-8.
15. Kaufman R, Azevedo VM, Xavier RM, Gueller M, Chaves RB, Castier MB. Insuficiência cardíaca: análise de 12 anos da evolução em internações hospitalares e mortalidade. *Int J Cardiovasc Sci*. 2015;28(4):276-81.
16. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, et al. Carga de enfermedad de la insuficiencia cardiaca en America Latina: revision sistematica y metanálisis. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(11):1051-60.
17. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(11):913-22.
18. Dokainish H, Teo K, Zhu J, Roy A, Al-Habib K, ElSayed A, et al. Heart failure in low- and middle-income countries: Background, rationale, and design of the International Congestive Heart Failure Study (INTER-CHF). *Am Heart J*. 2015;170(4):627-34.e1.
19. Farré N, Vela E, Clèries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, et al. Real-world heart failure epidemiology and outcome: A population-based analysis of 88,195 patients. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172745.
20. Von Haehling S. Co-morbidities in heart failure beginning to sprout—and no end in sight? *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1566-8.
21. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespiello AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018;391(10120):572-80.
22. Bierrenbach AL, Pereira AG, Cátia M, Marinho MF, Moreira PG, Barboza FE. Redistribuição de óbitos por insuficiência cardíaca usando dois métodos: *linkage* de registros hospitalares com dados de atestados de óbito e de causas múltiplas de morte. *Cad Saúde Pública*. 2019; 35(5):e00135617.
23. (REBRIC). Rede Brasileira de Insuficiência Cardíaca. [Cited in 2019 Jun 21]. [Available from: <https://rebric.com.br/>]
24. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018;39(7):508-79.



Tratamento Não Medicamentoso das Doenças Cardiovasculares | Importância do Exercício Físico

Non-Pharmacological Treatment of Cardiovascular Disease | Importance of Physical Exercise

Mariana Janini Gomes, Luana Urbano Pagan, Marina Politi Okoshi

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

Atualmente, as doenças cardiovasculares constituem o maior agravo para a saúde, estando diretamente envolvidas em mais de 17 milhões de mortes a cada ano, o que representa metade de todas as mortes por doenças não transmissíveis.¹ Além de seus efeitos no bem-estar individual, as doenças cardiovasculares são responsáveis por elevado impacto econômico. Estudo recentemente publicado mostrou que, no Brasil, apenas quatro doenças – hipertensão arterial, infarto do miocárdio, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca – totalizaram custo financeiro estimado em 56,2 bilhões de reais no ano de 2015.¹

O tratamento das doenças cardiovasculares envolve o uso de fármacos específicos e a adesão a intervenções não farmacológicas.² Este Editorial será dedicado ao papel do exercício físico no tratamento das doenças cardiovasculares. O Brasil ocupa posição de destaque no cenário mundial no estudo dos efeitos do exercício físico em diferentes condições clínicas. Exercícios vêm sendo preconizados há décadas para a promoção da saúde e o tratamento de diversas doenças cardiovasculares. A prática regular de exercícios resulta em inúmeros benefícios como aumento da capacidade funcional e melhora na composição corporal, resistência à insulina, função endotelial, hipertensão arterial, estado antioxidante e qualidade de vida.³⁻⁹ No caso da insuficiência cardíaca, exercícios passaram a ser preconizados há quase três décadas no tratamento de pacientes estáveis. Além de aumentar a tolerância aos esforços, melhora a qualidade de vida e reduz hospitalizações por insuficiência cardíaca.² Apesar de grande número de estudos avaliando os efeitos do exercício, sua influência em diferentes situações de agressão cardíaca ainda não está totalmente esclarecida.¹⁰

Em artigos recentemente publicados neste periódico, o papel do exercício físico e seus mecanismos moleculares de ação foram avaliados em diferentes modelos experimentais de doenças cardíacas.^{3,5,11-13} Efeitos benéficos na remodelação cardíaca têm sido frequentemente observados, a exemplo de atenuação de hipertrofia

miocárdica e de disfunção do ventrículo esquerdo.^{7,14} Entretanto, resultados inesperados têm chamado a atenção para a necessidade de melhor esclarecer o assunto. Por exemplo, Rodrigues et al.,¹³ submeteram camundongos *knockout* para receptor beta₁-adrenérgico cardíaco, que podem evoluir para insuficiência cardíaca, a treinamento em esteira por oito semanas. Surpreendentemente, os animais *knockout* treinados tiveram aumento da capacidade funcional e da contratilidade miocárdica superior ao dos animais-controle treinados. Como estímulo exagerado da contratilidade pode levar a deterioração da função cardíaca a longo prazo, estudos adicionais são necessários para definir o papel do exercício na função cardíaca em camundongos *knockout* para o receptor beta₁-adrenérgico em períodos mais avançados de vida.

Tópicos de grande incerteza em relação à prescrição de exercícios incluem intensidade e duração do exercício. Recentemente, Ellingsen et al.,¹⁵ publicaram o primeiro estudo multicêntrico randomizado comparando os efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade (popularmente conhecido como HIIT, *high-intensity interval training*) com aqueles do treinamento contínuo em moderada intensidade ou recomendação para exercícios regulares em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Em ambos os grupos de treinamento específico, os resultados foram apenas moderadamente superiores à recomendação para exercício regular. Além disso, 51% dos pacientes no grupo HIIT se exercitaram abaixo da frequência cardíaca prescrita, e 80% do grupo de treinamento contínuo em moderada intensidade treinaram em frequência acima de seus alvos. Assim, considerando que o HIIT não foi superior ao treinamento contínuo em moderada intensidade em reduzir o processo de remodelação ou melhorar desfechos clínicos, e a dificuldade em obter adesão à intensidade prescrita, os autores recomendam que o treinamento contínuo em moderada intensidade deva permanecer como a modalidade padrão para pacientes com insuficiência cardíaca crônica.

Outro fator ainda não esclarecido é se a prática de exercício em períodos curtos e intensos repetidos no decorrer do dia, denominada exercício acumulado, pode ser uma alternativa para pessoas sedentárias. Martínez et al.,¹⁶ observaram que tanto o exercício contínuo como o acumulado melhoraram a aptidão física de ratos saudáveis. Entretanto, somente o exercício contínuo foi capaz de reduzir o ganho de peso corporal e melhorar a função endotelial. Aortas retiradas do grupo submetido a exercício contínuo apresentaram redução da resposta contrátil à norepinefrina e aumento do relaxamento induzido por acetilcolina, o que não foi observado no grupo treinado por exercício acumulado.¹⁶

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Insuficiência Cardíaca; Exercício/prevenção e controle; Aptidão Física; Remodelação Ventricular; Qualidade de Vida.

Correspondência: Marina Politi Okoshi •

Departamento de Clínica Médica, Rubião Júnior, S/N. CEP 18618-000, Rubião Júnior, Botucatu, SP – Brasil
E-mail: mpoliti@fmb.unesp.br

DOI: 10.5935/abc.20190118

Consenso maior se observa na literatura em relação ao papel do exercício físico sobre o sistema vascular. Lemos et al.¹² mostraram que o exercício aeróbico regular, por nove semanas, levou a atenuação da atividade simpática e redução da resistência vascular, contribuindo, portanto, para diminuição da pressão arterial de ratos espontaneamente hipertensos. Também o treinamento resistido foi efetivo em melhorar a resposta bradicárdica e a sensibilidade barorreflexa de ratos espontaneamente hipertensos.¹¹ Entretanto, o fato de que estes efeitos não foram acompanhados por redução da pressão arterial sistêmica¹¹ sugere que o exercício aeróbico é superior ao resistido no controle da hipertensão arterial.

Apesar dos grandes avanços no entendimento dos efeitos do exercício físico no sistema cardiovascular saudável ou submetido a diferentes tipos de agressão, ainda estamos longe de esclarecer os mecanismos de ação do exercício físico e de cientificamente definir a melhor prescrição para pacientes com doença cardiovascular.

Agradecimentos

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (Proc. nº 2014/21972-3 e 2014/23592-3); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq (Proc. nº 310876/2018-4 e 153424/2018-4).

Referências

1. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlison J, George A, Bacal F. et al. The economic burden of heart conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(1):29-36.
2. Comitê Coordenador de Cardiologia; Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Colanfranceschi AS, Freitas A, Frazz AS, et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539.
3. Winter SCN, Macedo RM, Francisco JC, Santos PC, Lopes APS, Meira LF, et al. et al. Impact of a high-intensity training on ventricular function in rats after acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(4):373-80.
4. Ghorbanzadeh V, Mohammadi M, Dariushnejad H, Abhari A, Chodanai L, Mohaddes G. Cardioprotective effect of crocin combined with voluntary exercise in rat: Role of Mir-126 and Mir-210 in heart angiogenesis. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 109(1):54-62.
5. Naderi R, Mohaddes G, Mohammadi M, Alihemmati A, Khamaneh A, Ghyasi R, et al. The effect of garlic and voluntary exercise on cardiac angiogenesis in diabetes: The role of Mir-126 and Mir-210. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(2):154-62.
6. Gomes MJ, Martinez PF, Campos DHS, Pagan LV, Bonomo C, Lima AR, et al. Beneficial effects of physical exercise on functional capacity and skeletal muscle oxidative stress in rats with aortic stenosis-induced heart failure. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:8695716.
7. 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.
8. Gomes MJ, Martinez PF, Pagan LU, Damatto RL, Cezar MDM, Lima AR, et al. Skeletal muscle aging: Influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget.* 2017;8(12):1235-45.
9. Reyes DRA, Gomes MJ, Rosa CM, Pagan LU, Zanati SG, Damatto RL, et al. Exercise during transition from compensated left ventricular hypertrophy to heart failure in aortic stenosis rats. *J Cell Mol Med.* 2019;23(2):1235-45.
10. Cattadori G, Segurini C, Picozzi A, Padeletti L, Anzà C. Exercise and heart failure: An update. *ESC Heart Fail.* 2018;5(2):222-32.
11. Gomes MFP, Borges ME, Rossi VA, et al. The effect of physical resistance training on baroreflex sensitivity of hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 108(6):539-45.
12. Lemos MP, Mota GRD, Marocolo M, Moura EOC, Medeiros A. Exercise training attenuates sympathetic activity and improves morphometry of splenic arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(3):263-9.
13. Rodrigues AC, Natali AJ, Cunha DN, Costa AJ, Moura AG, Araujo Carneiro JR, M, et al. Moderate continuous aerobic exercise training improves cardiomyocyte contractility in $\beta 1$ adrenergic receptor knockout mice. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 110(3):256-62.
14. Cai M, Wang Q, Liu Z, Jia D, Feng R, Tian Z. Effects of different types of exercise on skeletal muscle atrophy, antioxidant capacity and growth factors expression following myocardial infarction. *Life Sci.* 2018 Nov 15;213:40-9.
15. Ellingsen O, Halle M, Conraads V, Stevien A, Dalin N, Delagardelle C, et al. SMARTEX Heart Failure Study (Study of Myocardial Recovery After Exercise Training in Heart Failure) Group. High-intensity interval training in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation.* 2017; 135(9):839-49.
16. Martinez JE, Taipeiro EF, Chies AB. Effects of continuous and accumulated exercise on endothelial function in rat aorta. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(4):315-22.



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

Caracterização do Pericárdio Humano Descelularizado para Engenharia de Tecidos e Aplicações de Medicina Regenerativa

Characterization of Decellularized Human Pericardium for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications

Luciana Wollmann, Paula Suss,¹⁰ João Mendonça, Cesar Luzia, Andressa Schittini, George Willian Xavier da Rosa,¹⁰ Francisco Costa, Felipe F. Tuon

Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR – Brasil

Resumo

Fundameto: O enxerto de pericárdio pode ser usado em muitos procedimentos de correção cirúrgica. Uma das estratégias da engenharia tecidual é o processo de descclularização. No entanto, embora esse processo diminua a resposta imunogênica, a descclularização pode modificar tanto o comportamento como a composição da matriz extracelular natural.

Objetivos: Avaliar a eficácia da descclularização usando baixa concentração de dodecil sulfato de sódio na remoção celular, na manutenção das propriedades da matriz extracelular e na integridade mecânica do pericárdio humano descclularizado.

Métodos: A descclularização foi realizada com dodecil sulfato de sódio e ácido etilenodiamino tetra-acético. Foi realizada análise histológica, quantificação de DNA, e avaliação de glicosaminoglicanos e colágeno. O estudo biomecânico foi conduzido pelo teste de tração para comparar os efeitos da descclularização sobre as propriedades teciduais de resistência à tração, alongamento e módulo de elasticidade. Foi considerado um valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

Resultados: Observou-se uma redução na quantidade de núcleos presentes no pericárdio após a descclularização, apesar de manter quantidades similares de feixes de elastina e de colágeno. As concentrações de DNA do pericárdio descclularizado foram significativamente reduzidas para menos que $511,23 \pm 120,4$ ng por mg de peso seco ($p < 0,001$). O teste biomecânico não apontou diferenças entre os tecidos fresco e descclularizado.

Conclusão: A descclularização reduziu a concentração de células bem como os componentes da matriz extracelular sem afetar suas propriedades biomecânicas. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):11-17)

Palavras-chave: Pericárdio; Bancos de Tecidos; Engenharia Tecidual/tendências; Separação Celular; Glicosaminoglicanos.

Abstract

Background: Pericardium tissue allograft can be used for surgical repair in several procedures. One of the tissue engineering strategies is the process of decellularization. This process decreases immunogenic response, but it may modify the natural extracellular matrix composition and behavior.

Objective: The aim of this study was to evaluate the effectiveness of cell removal, maintenance of extracellular matrix properties and mechanical integrity of decellularized human pericardium using a low concentration solution of sodium dodecyl sulfate.

Methods: Decellularization was performed with sodium dodecyl sulfate and ethylenediaminetetraacetic acid. Histological analysis, DNA quantification, evaluation of glycosaminoglycans and collagen were performed. Biomechanical assay was performed using tensile test to compare the decellularization effects on tissue properties of tensile strength, elongation and elastic modulus. $P < 0.05$ was considered significant.

Results: There was reduction in visible nuclei present in pericardium tissue after decellularization, but it retained collagen and elastin bundles similar to fresh pericardium. The DNA contents of the decellularized pericardium were significantly reduced to less than 511.23 ± 120.4 ng per mg of dry weight ($p < 0.001$). The biomechanical assay showed no significant difference for fresh or decellularized tissue.

Conclusion: The decellularization process reduces cell content as well as extracellular matrix components without changing its biomechanical properties. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):11-17)

Keywords: Pericardium; Tissue Banks; Tissue Engineering/trends; Cell Separation; Glycosaminoglycans.

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

Correspondência: Felipe F. Tuon •

Imaculada Conceição, 1155. CEP 80215-901, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: flptuon@gmail.com

Artigo recebido em 22/06/2018, revisado em 13/08/2018, aceito em 19/09/2018

DOI: 10.5935/abc.20190094

Introdução

O desenvolvimento de *bioscaffolds* a partir da matriz extracelular (MEC) tem sido muito almejado para uso na engenharia tecidual e medicina regenerativa.¹ Esses *scaffolds* podem ser obtidos a partir de uma variedade de fontes teciduais alogênicas e xenogênicas de diferentes espécies.² No entanto, a antigenicidade do biomaterial representa a primeira barreira para se expandir o uso de tecidos xenogênicos na prática clínica.³

O pericárdio é um tecido biológico rico em colágeno contendo glicoproteínas e glicosaminoglicanos.³ Trata-se de um tecido prontamente disponível, maleável e de fácil manipulação. O pericárdio humano pode ser usado como um remendo (*patch*) em cirurgias cardíacas⁴ e não cardíacas, tais como na doença de Peyronie,⁴ glaucoma, e cirurgia de córnea^{5,6} para cobrir explantes esclerais⁷ e oculoplastias.⁸

O *patch* de pericárdio humano é um material bem conhecido na cirurgia cardiovascular.⁴ Quanto às características físico-químicas, o pericárdio autólogo usado em cirurgia inclui pericárdio fresco^{9,10} e pericárdio tratado com glutaraldeído.¹¹ Porém, enquanto o uso de pericárdio autólogo fresco não tratado pode resultar em retração, espessamento, fibrose e perda de maleabilidade do tecido,¹² o uso do pericárdio autólogo tratado com glutaraldeído pode resultar em calcificação.¹³

Assim, o principal desafio é o desenvolvimento de *bioscaffold* derivado da MEC que seja biocompatível e funcional. O uso de tecidos biológicos aumenta os riscos potenciais de transmissão de patógenos¹⁴ e resposta inflamatória ou imunogênica.^{2,15} As técnicas de descelularização têm sido usadas para minimizar essas questões.¹⁶

A descelularização tecidual pode ser realizada utilizando-se diferentes protocolos, extração com detergente ou extração enzimática com soluções hipotônicas ou hipertônicas e tratamentos físicos (agitação, sonicação, pressão mecânica, congelamento-descongelamento).² O método ideal de descelularização deve remover todos os componentes antigênicos (ácidos nucleicos, membranas celulares, estruturas citoplasmáticas, lipídios e matriz solúvel) do tecido sem danificar a estrutura e a integridade da MEC.^{17,18} Contudo, o processo de descelularização pode modificar a composição natural da MEC, bem como suas características mecânicas e estruturais.¹⁹ Ainda, altos níveis de variabilidade dos doadores quanto à composição da MEC leva à diferente composição fracionária da MEC após a descelularização. Assim, a padronização da MEC como um biomaterial ainda é um desafio.¹⁸ Apesar de vários procedimentos de descelularização já terem sido descritos, o presente estudo avaliou a utilização de baixa concentração de detergente.

O objetivo deste estudo foi avaliar a remoção celular, a manutenção das propriedades da MEC e a integridade mecânica do pericárdio humano após o processo de descelularização utilizando uma solução com baixa concentração de dodecil sulfato de sódio.

Métodos

Todos os procedimentos foram realizados de acordo com a Portaria número 2600 do Ministério da Saúde, publicada

em 11 de dezembro de 2009, e resolução RDC nº 55 da ANVISA, publicada em 11 de dezembro de 2015. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (protocolo número 1.455.773).

Doadores

Foi obtido, sob condições assépticas, pericárdio de 14 doadores em PCE e ME por amostragem de conveniência. Após o explante do coração, o órgão foi colocado em uma cuba contendo solução salina a 2-8°C, e os coágulos intracavitários foram lavados. O órgão foi colocado em um saco plástico esterilizado, imerso em (NaCl 0,9%) gelada em quantidade suficiente para manter o órgão totalmente imerso. Esse saco foi lacrado, e colocado em dois outros sacos plásticos (embalagem tripla), de modo que cada saco foi adequadamente amarrado ou selado. A embalagem contendo o órgão foi colocada em um recipiente hermético e armazenado dentro de uma caixa térmica com gelo e transportado para o banco de tecidos humanos. A dissecação foi realizada dentro de 48 horas da parada cardíaca. Realizou-se dissecação do tecido para remoção de tecido conjuntivo, e o saco pericárdico cortado em tiras, as quais foram armazenadas individualmente em solução salina a 2-8°C. As amostras sanguíneas foram testadas para HIV, HTLV I/II, HBV, HCV, sífilis, citomegalovírus (IgM e IgG), toxoplasmose (IgM e IgG) e doença de Chagas. Os dados dos doadores foram obtidos dos prontuários médicos. Qualquer sorologia positiva foi usada como critério de exclusão, exceto IgG positivo para toxoplasmose e IgG para citomegalovírus.

Controle microbiológico

Antes do preparo do tecido, 30mL de solução de transporte (solução NaCl 0,9%) foi obtida assepticamente com uma seringa em cabine de segurança biológica classe II-A, e igualmente distribuída em um recipiente de 90mL contendo tioglicolato (Laborclin, Pinhais, Brasil), 90mL de caldo de soja tríplico (Laborclin, Pinhais, Brasil) ou 90mL de ágar Sabouraud (Laborclin, Pinhais, Brasil) para análise bacteriológica e micológica. As amostras foram cultivadas por 14 dias a 35°C, 22°C e 22°C, respectivamente. As culturas foram examinadas diariamente quanto à evidência visual de turvação; aquelas que apresentavam crescimento de microrganismos foram identificadas quanto ao gênero e espécie.

Preparo do tecido e descontaminação

O tecido adiposo foi dissecado com auxílio de tesouras e pinças. O pericárdio foi dividido em duas partes para caracterizar o pericárdio fresco versus pericárdio descelularizado. Os pericárdios foram descontaminados em meio RPMI 1640 (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) contendo antibióticos (240 µg/mL cefoxitina, 50 µg/mL vancomicina, 120 µg/mL lincomicina e 100 µg/mL polimixina B), e mantidos a 2-8°C por 24-48 horas. Culturas que permaneciam positivas após a descontaminação foram usadas como critérios de exclusão.

Descelularização

Em resumo, os pericárdios foram tratados sob agitação com uma solução de dodecil sulfato de sódio (SDS, Sigma-Aldrich,

St. Louis, USA) a 0,1% P/V. Em seguida, foram lavados com etanol a 70% (V/V) por 24 horas em temperatura ambiente, seguido de 10 dias de lavagem com cloreto de sódio (0,9%) para remoção de substâncias residuais e fragmentos celulares.

Análise histológica

Cortes longitudinais de 3,0 mm foram fixados com formalina tamponada neutra a 10% e em seguida em parafina. Cortes de 4 μ m de espessura foram depois realizados. Para análise da integridade morfológica do pericárdio, realizou-se marcação com hematoxilina e eosina (H&E) e Russell-Movat (RMP), e utilizou-se um microscópio ótico BX51 (Olympus Tóquio, Japão). Pericárdio fresco foi usado como controle para avaliar mudanças causadas pela descelularização. As lâminas foram examinadas utilizando-se um scanner Axio Scan.Z1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Jena, Alemanha), e o preparo das imagens foi realizado usando-se o programa Zen lite (Carl Zeiss, Jena, Alemanha).

Extração e quantificação de DNA

A quantificação de DNA foi usada para determinar o total de DNA remanescente comparando-se seus níveis no pericárdio fresco e no pericárdio descelularizado. As amostras de tecidos foram pesadas, purificadas e reidratadas usando-se o kit QIAGEN DNeasy para amostras de sangue ou tecido (QIAGEN, Valencia, EUA), seguindo-se protocolo recomendado. A concentração de DNA extraído foi determinada usando o espectrofotômetro Nanodrop (ThermoFisher Scientific, Wilmington, EUA). A amostra de DNA extraída (1 μ L) foi colocada no Nanodrop, e a absorbância determinada a 260 nm. Foram realizadas quatro leituras para cada amostra, e a média foi considerada como a absorbância da amostra. A concentração de DNA foi calculada e expressa em microgramas por miligrama de tecido seco.

Caracterização bioquímica

Glicosaminoglicanos sulfatados (GAGs)

O pericárdio foi digerido com uma solução de papaína a 60 °C por 6 horas. A papaína (Sigma, St. Louis, MO) foi dissolvida a 400 mg/mL em tampão fosfato 0,1 M (pH 6,0) contendo hidrocloreto de cisteína 5mM e EDTA 5mM. Os produtos da lise foram usados para detecção da quantidade de GAGs, a qual foi medida usando-se o kit Blyscan (Biocolor, Newtownabbey, Reino Unido), seguindo-se o manual do fabricante. O lisado de tecido foi misturado com o corante Blyscan para esse se ligar ao GAG. O complexo GAG-corante foi então coletado por centrifugação. Subsequentemente, o sobrenadante foi removido, o tubo drenado, e em seguida adicionou-se o reagente de dissociação. A solução foi então transferida para uma placa de 96 poços. A absorbância em relação ao controle de referência foi obtida a um comprimento de onda de 656 nm em um espectrofotômetro VersaMax™ (Molecular Devices, Sunnyvale, EUA). A quantidade de GAGs foi calculada com base na curva padrão obtida com o GAG padrão do kit.

Colágeno

A concentração de colágeno no pericárdio foi determinada pelo ensaio Sircol (Biocolor, Newtownabbey, Reino Unido), seguindo-se as instruções do fabricante. Os pericárdios foram incubados a 48°C por 48 horas em ácido acético 0,5M contendo pepsina 0,1 mg/mL. As amostras foram adicionadas ao corante Sircol, e os complexos colágeno-corantes foram formados e precipitados. Após a centrifugação, o precipitado foi lavado uma vez com solução de lavagem e suspenso em reagente alcalino. A solução foi transferida para uma placa de 96 poços e a leitura da absorbância realizada pelo espectrofotômetro VersaMax™ (Molecular Devices, Sunnyvale, EUA) a 550 nm. A quantidade de colágeno foi calculada com base em uma curva padrão obtida com colágeno tipo I bovino padrão fornecido no kit.

Análise de citotoxicidade

A citotoxicidade do pericárdio descelularizado foi avaliada de acordo com ISO 10993/5. Fibroblastos L929 (ATCC linhagem CCL 1, NCTC clone 929) foram semeados em placas de seis poços (Nest) em uma densidade de 1×10^5 células/poço. Em 2mM + soro bovino fetal 10%. As placas foram incubadas por 48 horas a 37°C em ambiente controlado ($5\% \pm 0,5\%$ de CO_2) até que se obtivesse uma monocamada, em confluência superior a 80%. O meio foi removido dos poços e substituído com ágar 1,8% e corante vermelho neutro a 0,01%. Amostras em triplicata, controle positivo, negativo e branco sobre a camada de ágar configuraram as placas. Após incubação por um período de 24 horas a 37°C em atmosfera umidificada ($5\% \pm 0,5\%$ de CO_2), mediu-se a zona de inibição ao redor das amostras, uma vez que o vermelho neutro não contém células mortas. A reatividade biológica das amostras foi classificada de 0 a 4 de acordo com os seguintes critérios: 0=ausência de citotoxicidade (ausência de uma zona de lise sob a amostra); 1=leve (zonas de lise celular somente sob a amostra); 2=baixa (zonas de lise celular ≤ 5 mm da amostra); 3=moderada (zonas de lise celular > 5 mm e ≤ 10 mm da amostra); 4=grave (zonas de lise celular > 10 mm, sem envolver o poço inteiro. Além disso, os poços foram examinados com um microscópio invertido (Nikon Eclipse TS 100; Nikon) para avaliar alterações celulares.

Estudo biomecânico

O estudo biomecânico do pericárdio humano foi realizado pelo teste de tração para comparar os efeitos de descelularização sobre as propriedades teciduais de resistência de tração, alongamento e módulo de elasticidade. Os testes foram realizados pela máquina universal EMIC DL 500. Foram utilizadas oito amostras de tecido fresco e seis amostras de tecido descelularizado, e a direção de tração das fibras de colágeno foi aleatória. A amostra (forma de halteres, do inglês *dumbbell-shaped*) foi baseada no padrão ASTM D1708-13 devido ao pequeno tamanho do tecido disponível. Para obtenção das amostras, foi necessário a fabricação de um cortador de aço, seguindo-se especificações

padrões, usado para cortar o pericárdio. Antes de cada teste, foram obtidos espessura, largura e comprimento inicial das amostras. A espessura e a largura são necessárias para cálculo da área transversal e consequentemente do estresse (equação 1). O comprimento inicial é necessário para cálculo da tensão e porcentagem de alongamento (equação 2). A espessura foi medida com um medidor próprio em três pontos do tecido. Aplicou-se uma pré-carga de 0,1 N e velocidade de 5mm/min.

Equação 1. Cálculo do estresse

$$\sigma = F/A$$

onde:

σ é o estresse, em Megapascal [MPa];

F é a força, em Newton [N] e

A é a área transversal em milímetros quadrado (mm²)

Equação 2. Cálculo da porcentagem de alongamento

$$\%El = (\Delta C/Ci) \times 100 = \epsilon \times 100$$

onde:

%El é a porcentagem de alongamento;

ΔC é a variação do comprimento da amostra, em milímetros (mm);

Ci é o comprimento inicial da amostra em mm, e

ϵ é a tensão em mm/mm

Análise estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média $\pm$ desvio padrão (DP), e aquelas com distribuição não normal em mediana e intervalo interquartil SD. As variáveis categóricas foram expressas em frequências ou

porcentagens. O teste t de Student e o teste de Mann-Whitney foram usados para variáveis contínuas de distribuição normal e não normal, respectivamente. Todos os testes foram bicaudais, e um valor de $P \leq 0,05$ foi considerado significativo. A análise estatística foi realizada usando o SPSS 23.0.

Resultados

Características dos doadores

A idade média dos doadores foi 39 ± 14 anos, variando entre 17 e 59 anos. A maioria $n = 12$ (86%) dos doadores se autodeclarou como brancos e um indivíduo como afrodescendente $n = 1$ (7%). A raça de um paciente (7%) não foi encontrada registrada.

Avaliação microbiológica

Solução de transporte foi positiva em cinco das 14 amostras. Foram identificadas as bactérias *Corynebacterium* spp., *Streptococcus salivarius*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Anaerococcus prevotii* e *Leuconostoc pseudomesenteroides*. Os demais testes microbiológicos após descontaminação e descelularização foram negativos.

Análise da integridade da MEC e remoção das células

A coloração com H&E e DAPI mostraram redução dos núcleos visíveis presentes no tecido do pericárdio após a descelularização (Figura 1 A, B, D e E). Os principais componentes da MEC foram examinados com coloração RMP (colágeno: amarelo; elastina: preto; glicosaminoglicanos: azul). A estrutura das fibras extracelulares do pericárdio descelularizado reteve grupamentos de colágeno e elastina similares aos do pericárdio fresco. No entanto, o tecido descelularizado apresentava espessura aumentada em comparação ao tecido fresco (Figura 1 C e F).

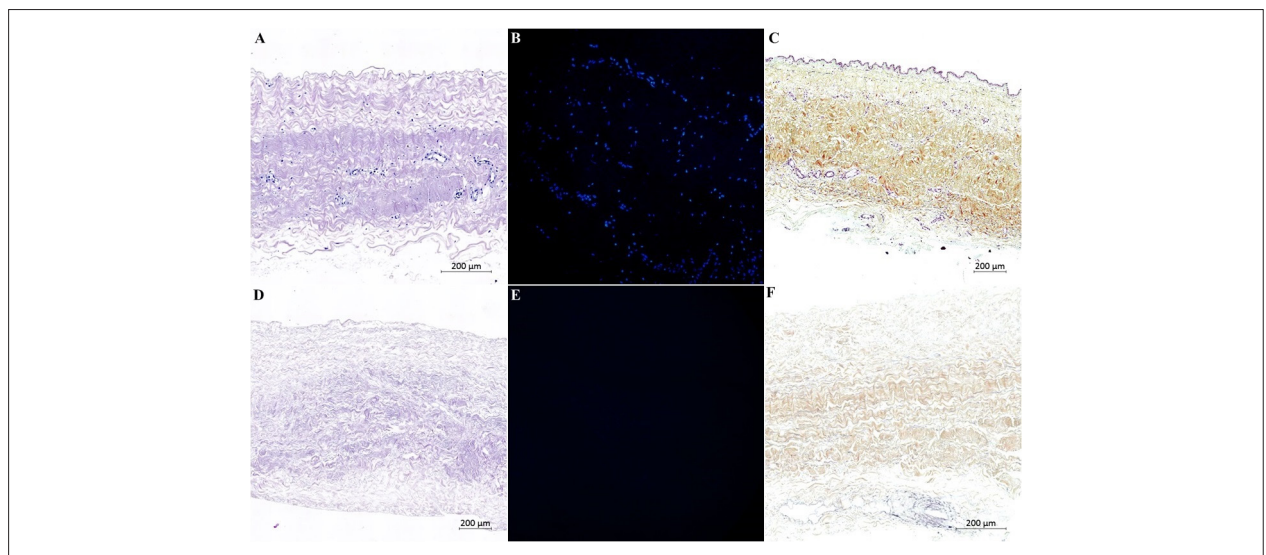


Figura 1 – Caracterização histológica do pericárdio humano fresco e pericárdio humano descelularizado. Coloração hematoxilina e eosina (H&E) e a coloração de DAPI não mostraram evidência de células nos cortes teciduais (D e E). H&E e RMP mostraram que a descelularização não afeta a estrutura dos feixes de colágeno; no entanto, houve uma redução no colágeno e aumento na espessura do tecido descelularizado em comparação ao tecido fresco (D e F)

Quantificação de DNA

A quantidade de DNA no tecido de pericárdio fresco com todos os componentes celulares foi 1591 ± 726 ng por mg de peso seco, ao passo que no pericárdio descelularizado, a quantidade de DNA foi reduzida para 511.23 ± 120.4 ng por mg de peso seco. ($p < 0,001$) (Tabela 1).

Efeito da descelularização sobre o teor de GAGs e colágeno

A concentração de colágeno por mg de peso seco do pericárdio humano antes e a após a descelularização foi $126,9 \pm 45,8$ e $138,3 \pm 58,6$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ de tecido seco, respectivamente ($p = 0,716$). Após a descelularização, observou-se um pequeno aumento na concentração de colágeno no tecido de pericárdio fresco. A concentração de GAGs foi $0,64 \pm 0,50$ e $0,02 \pm 0,06$ por mg de tecido seco antes e a após a descelularização, respectivamente ($p = 0,014$).

Análise de citotoxicidade

O pericárdio humano descelularizado ($n=3$) foi incubado por 24 horas (Figura 2A). A descelularização não teve efeito sobre as células, apontado pela morfologia normal das células após a incubação. O controle negativo também não teve efeito sobre as células (Figura 2B), ao passo que o látex (controle positivo) causou morte celular (Figura 2 C).

Estudo biomecânico

Não houve diferença estatística (teste de Welch: $p = 0,9518$) na espessura do pericárdio entre o tecido fresco e o tecido descelularizado ($0,45 \pm 0,06$ mm e $0,44 \pm 0,05$ mm), respectivamente. A resistência de tração, alongamento e módulo de elasticidade elástico são apresentados em gráficos de dispersão em colunas (Figuras 3A, B e C), em média e DP. A diferença média entre os grupos não foi estatisticamente significativa para nenhuma das características. A curva da média *stress*-tensão dos tecidos fresco e descelularizado são apresentados na Figura 3D, o que demonstra o comportamento típico de tecidos biológicos descrito anteriormente.²⁰ Também é possível observar que o comportamento das curvas foi similar na fase inicial até a fase de transição, mantendo-se praticamente paralelas até a tensão máxima.

Discussão

O objetivo da descelularização é minimizar a resposta imune por meio da total remoção dos componentes celulares, bem como pela preservação das características físicas da MEC.^{2,21} O tecido descelularizado ideal deve atingir completa descelularização e preservação da MEC quanto à estabilidade e função biomecânica. Porém, reconhece-se

que qualquer protocolo de descelularização pode resultar na ruptura da MEC e potencial perda da estrutura e composição da superfície.²

No presente estudo, a análise histológica mostrou que, apesar de a maioria dos componentes celulares ter sido removido, houve redução de alguns componentes da MEC e aumento da espessura do tecido descelularizado. Resultados semelhantes foram descritos por Courtman et al.,²² com aumento em três vezes na espessura do tecido. No entanto, no estudo de Mirsadraee et al.,²³ em que se utilizou um protocolo de descelularização com SDS, não foram observadas mudanças significativas no pericárdio humano descelularizado em comparação ao pericárdio fresco na análise histológica.

No presente estudo, o pericárdio humano descelularizado apresentou pequeno aumento na quantidade de colágeno e uma redução significativa na quantidade de GAGs. Esses dados estão de acordo com os relatados por Mendoza-Novelo et al.,²⁴ que mostraram uma redução na quantidade de GAGs no pericárdio fresco após a descelularização com tridecil álcool etoxilado e dilatação reversível em meio alcalino.²⁴ Por outro lado, Mirsadraee et al.,²³ relataram um pequeno aumento no teor de hidroxiprolina e GAG no tecido após a descelularização. Os autores concluíram que o aumento de hidroxiprolina deveu-se ao aumento relativo na proporção dessas moléculas em relação ao peso seco, dada a perda de proteínas solúveis e componentes celulares.

A fim de assegurar uma remoção residual adequada, foram realizados testes de citotoxicidade para determinar o efeito de resíduos químicos presentes no tecido descelularizado sobre o crescimento de células L929. Os resultados do teste mostraram crescimento adequado das células em contato com amostras do pericárdio humano descelularizado, indicando que os tecidos descelularizados eram atóxicos. Esse resultado também se correlaciona com dados de um estudo prévio²³ com pericárdio humano descelularizado.

Nós comparamos as propriedades mecânicas do pericárdio fresco e do pericárdio descelularizado, e não observamos diferenças significativas entre elas. A descelularização com SDS em si não modifica o desempenho do pericárdio humano quanto aos parâmetros de resistência de tração, alongamento e módulo de elasticidade. Esses resultados haviam sido avaliados em pericárdio humano acelular.²³ Em um estudo mais recente, em comparação ao pericárdio fresco, as propriedades biomecânicas do pericárdio descelularizado e criopreservado foram mantidas.²⁵

No entanto, este estudo não avaliou o desempenho do implante de pericárdio humano descelularizado. A análise *in vitro* não é suficiente para confirmar completa

Tabela 1 – Concentração de colágeno, glicosaminoglicanos e DNA no pericárdio humano descelularizado

	Colágeno $\mu\text{g}/\text{mg}$	Glicosaminoglicano $\mu\text{g}/\text{mg}$	DNA ng/mg
Pericárdio fresco	$126,9 \pm 45,8$	$0,64 \pm 0,50$	$1591 \pm 726,0$
Pericárdio descelularizado	$138,3 \pm 58,6$	$0,02 \pm 0,06$	$511,23 \pm 120,4$
Valor de p	0,716	0,014	< 0,001

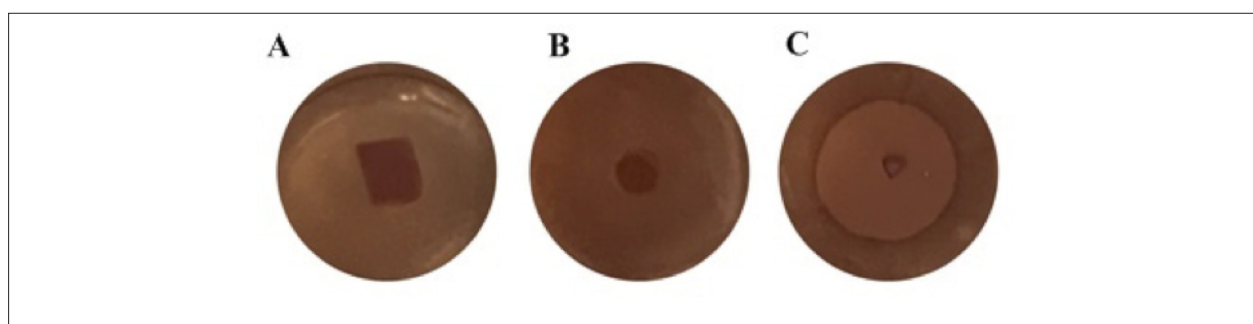


Figura 2 – Teste de citotoxicidade sobre camada de ágar. Imagem do teste após 24 horas em contato com a camada de ágar. Pericárdio humano descelularizado (A), controle negativo (B) e controle positivo (C)

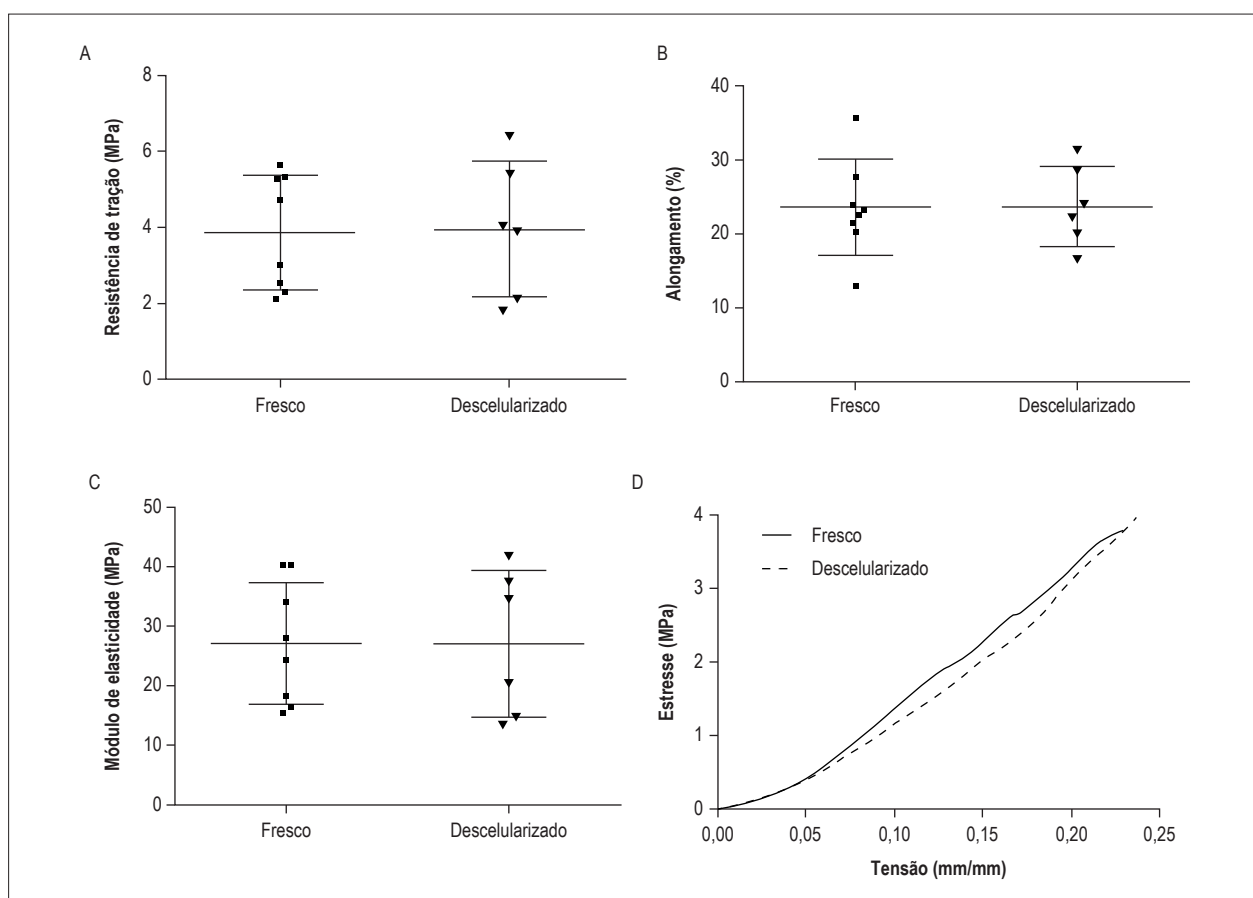


Figura 3 – Representação gráfica dos parâmetros mecânicos obtidos de pericárdio fresco e descelularizado. (A) resistência de tração (MPa), (B) alongamento (%), (C) módulo de elasticidade (MPa) e (D) curva da média do comportamento stress-tensão do pericárdio fresco e do pericárdio descelularizado.

descelularização. A manutenção da MEC neste estudo não permite afirmar que todas as características fisiológicas e moleculares sejam realmente ideais.

Conclusão

O processo de descelularização reduz a quantidade de células bem como a de componentes da MEC, e promove um aumento na espessura do tecido descelularizado em comparação ao tecido fresco sem alterar as propriedades biomecânicas. O pericárdio humano descelularizado pode ser um candidato apropriado para a produção de *scaffolds*

a partir da MEC para aplicações na engenharia tecidual e na medicina regenerativa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Wollmann L, Suss P; Obtenção de dados: Wollmann L, Suss P, Mendonça J, Luzia C, Schittini A, Rosa GWX; Análise e interpretação dos dados: Luzia C, Tuon FF; Análise estatística e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Tuon FF; Obtenção de financiamento: Costa F; Redação do manuscrito: Suss P, Tuon FF.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Fundo Nacional de Saúde - Ministério da Saúde – projeto nº 814611/2014.

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. Lu H, Hoshiba T, Kawazoe N, Chen G. Autologous extracellular matrix scaffolds for tissue engineering. *Biomaterials*. 2011;32(10):2489-99.
2. Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials*. 2011;32(12):3233-43.
3. Platt J, DiSesa V, Gail D, Massicot-Fisher J, National Heart L, Blood Institute H, et al. Recommendations of the National Heart, Lung, and Blood Institute Heart and Lung Xenotransplantation Working Group. *Circulation*. 2002;106(9):1043-7.
4. Hellstrom WJ, Reddy S. Application of pericardial graft in the surgical management of Peyronie's disease. *J Urol*. 2000;163(5):1445-7.
5. Yoo C, Kang SY, Eom YS, Kim HM. Temporary Repair of Corneal Perforation Tutoplast((R))-Processed Pericardium Graft. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010 Mar;1-3.
6. Yoo C, Kwon SW, Kim YY. Pericardium plug in the repair of the corneal scleral fistula after Ahmed Glaucoma Valve explantation. *Korean J Ophthalmol*. 2008;22(4):268-71.
7. Weissgold DJ, Millay RH, Bochow TA. Rescue of exposed scleral buckles with cadaveric pericardial patch grafts. *Ophthalmology*. 2001;108(4):753-8.
8. Seider N, Beiran I, Kaltreider SA. One medial triangular Tutoplast sling as a frontalis suspension for adult myogenic blepharoptosis. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84(1):121-3.
9. Evans CF, DeFilippi CR, Shang E, Griffith BP, Gammie JS. Fresh autologous pericardium for leaflet perforation repair in mitral valve infective endocarditis. *J Heart Valve Dis*. 2013;22(4):560-6.
10. Takahashi H, Kadowaki T, Maruo A, Okita Y, Oshima Y. Mitral commissural repair with autologous fresh pericardium in an infant. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(3):1064-6.
11. Thudt M, Papadopoulos N, Monsefi N, Miskovic A, Karimian-Tabrizi A, Zierer A, et al. Long-Term Results Following Pericardial Patch Augmentation for Incompetent Bicuspid Aortic Valves: A Single Center Experience. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(4):1186-92.
12. Shomura Y, Okada Y, Nasu M, Koyama T, Yuzaki M, Murashita T, et al. Late results of mitral valve repair with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(6):2000-5.
13. Fukunaga N, Matsuo T, Saji Y, Imai Y, Koyama T. Mitral Valve Stenosis Progression Due to Severe Calcification on Glutaraldehyde-Treated Autologous Pericardium: Word of Caution for an Attractive Repair Technique. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(6):2203-5.
14. Greenwald MA, Kuehnert MJ, Fishman JA. Infectious disease transmission during organ and tissue transplantation. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(8):e1.
15. Badylak SF, Gilbert TW. Immune response to biologic scaffold materials. *Semin Immunol*. 2008;20(2):109-16.
16. Dohmen PM. Clinical results of implanted tissue engineered heart valves. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2012;4(4):225-31.
17. Rippel RA, Ghanbari H, Seifalian AM. Tissue-engineered heart valve: future of cardiac surgery. *World J Surg*. 2012;36(7):1581-91.
18. Aamodt JM, Grainger DW. Extracellular matrix-based biomaterial scaffolds and the host response. *Biomaterials*. 2016 Apr;86:68-82.
19. Gilbert TW, Sellaro TL, Badylak SF. Decellularization of tissues and organs. *Biomaterials*. 2006;27(19):3675-83.
20. Hasan A, Ragaert K, Swieszkowski W, Selimovic S, Paul A, Camci-Unal G, et al. Biomechanical properties of native and tissue engineered heart valve constructs. *J Biomech*. 2014;47(9):1949-63.
21. Min BJ, Kim YJ, Choi JW, Choi SY, Kim SH, Lim HG. Histologic Characteristics and Mechanical Properties of Bovine Pericardium Treated with Decellularization and alpha-Galactosidase: A Comparative Study. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;45(6):368-79.
22. Courtman DW, Pereira CA, Kashef V, McComb D, Lee JM, Wilson GJ. Development of a pericardial acellular matrix biomaterial: biochemical and mechanical effects of cell extraction. *J Biomed Mater Res*. 1994;28(6):655-66.
23. Mirsadraee S, Wilcox HE, Korossis SA, Kearney JN, Watterson KG, Fisher J, et al. Development and characterization of an acellular human pericardial matrix for tissue engineering. *Tissue Eng*. 2006;12(4):763-73.
24. Mendoza-Novelo B, Avila EE, Cauich-Rodriguez JV, Jorge-Herrero E, Rojo FJ, Guinea GV, et al. Decellularization of pericardial tissue and its impact on tensile viscoelasticity and glycosaminoglycan content. *Acta Biomater*. 2011;7(3):1241-8.
25. Vinci MC, Tessitore G, Castiglioni L, Prandi F, Soncini M, Santoro R, et al. Mechanical compliance and immunological compatibility of fixative-free decellularized/cryopreserved human pericardium. *PLoS One*. 2013;8(5):e64769.



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

Descelularização de Pericárdio Humano com Potencial Aplicação em Medicina Regenerativa

Decellularization of Human Pericardium with Potential Application in Regenerative Medicine

Estela de Oliveira Lima,¹ Adriana Camargo Ferrasi,¹ Andreas Kaasi²

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - FMB - Depto. Clínica Médica,¹ Botucatu, SP – Brasil

Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - Instituto de Pesquisa, Inovação Tecnológica e Educação,² São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Caracterização do Pericárdio Humano Descelularizado para Engenharia de Tecidos e Aplicações de Medicina Regenerativa

A medicina regenerativa é um ramo interdisciplinar dentro das ciências biomédicas que vem apresentando, a partir da transposição da pesquisa básica para a clínica médica, grande potencial para aplicação terapêutica, tornando-a uma importante representante da medicina translacional. A essência da medicina regenerativa consiste no reparo ou reposição de tecidos e órgãos em que haja deficiência estrutural e funcional. Visando alcançar esse objetivo, várias abordagens vêm sendo propostas, abrangendo terapias que incluem genes, células, arcabouços (*scaffolds*) biológicos e sintéticos, podendo ou não estar associados em uma mesma estratégia de engenharia tecidual.¹ Quando se trata de utilizar *scaffolds* sintéticos, é possível manipular e controlar suas propriedades estruturais e mecânicas, entretanto, não é possível garantir a mesma capacidade funcional que um tecido natural.² Além disso, um dos grandes desafios é minimizar o risco de reações imunogênicas provocadas pela composição do arcabouço de reparo.³ Diante dos desafios associados ao restabelecimento funcional e estrutural do microambiente celular, o interesse em *scaffolds* baseados em matriz extracelular (MEC) natural tem crescido consideravelmente.

Visando a obtenção de um biomaterial que se assemelhe de maneira mais fidedigna ao tecido ou órgão danificado, tanto estrutural quanto funcionalmente, mas também apresente segurança do ponto de vista imunológico, uma nova tecnologia para aplicações clínicas da MEC natural tem sido proposta - a descelularização de tecidos e órgãos de doadores humanos ou animais. Esta tecnologia consiste em utilizar métodos físicos, químicos e/ou bioquímicos para eliminar as células do tecido/órgão alvo, sejam de origem xenogênica ou alogênica, cujos antígenos representam elevado risco de reação imunogênica. Tal processo visa a segurança imunológica e a preservação dos componentes estruturais e funcionais básicos da MEC, como proteínas, colágeno e glicosaminoglicanos (GAGs). Como produto final obtém-se um *scaffold* tridimensional da MEC de forma análoga ao tecido de origem, com arquitetura ultraestrutural

natural preservada e com maior biocompatibilidade e potencial de regeneração tecidual quando comparada a *scaffolds* sintéticos.⁴

O tecido pericárdico, principalmente de origem bovina, tem sido amplamente utilizado na cirurgia cardíaca, seja para substituição de válvulas cardíacas ou para reparo de defeitos congênitos. Sua estrutura fibrosserosa, rica em fibras elásticas e feixes de colágeno, confere ao pericárdio elevada resistência a estresse mecânico, a qual, somada à capacidade de retenção de sutura uniforme, representam características essenciais para aplicação em cirurgias cardiovasculares.^{5,6}

No intuito de reduzir a probabilidade de resposta imunogênica e rejeição do enxerto, o pericárdio pode ser submetido a diferentes tratamentos, dentre eles a fixação tecidual com glutaraldeído, utilizada rotineiramente. Embora este método estabeleça menor imunogenicidade tecidual, a citotoxicidade e a propensão a calcificações são dois inconvenientes importantes associados à técnica.^{7,8} Diante desses problemas, outros métodos vêm sendo desenvolvidos para aprimorar a utilização segura do pericárdio na cirurgia cardíaca, dentre eles a descelularização. Uma das técnicas melhor estabelecidas consiste no tratamento do tecido com detergentes iônicos, como o dodecilsulfato de sódio (SDS). Embora este agente de descelularização remova componentes naturais indesejáveis, como moléculas antigênicas, pode também levar à alteração estrutural da MEC pericárdica, como por exemplo, a perda de GAGs e proteínas sinalizadoras importantes. O dano estrutural decorrente do tratamento com SDS pode prejudicar a recelularização *in situ* ou *in vitro* ideal do *scaffold*, bem como alterar as propriedades mecânicas da matriz, como elasticidade e extensibilidade.⁹

Em artigo publicado nesta edição, Wollmann et al.,¹⁰ propõem a descelularização de pericárdio humano com quantidade reduzida de detergente, para aplicação de *patch* cardiovascular. O trabalho se propõe a minimizar os impactos da técnica e obter uma MEC humana de melhor qualidade atóxica e que retenha o máximo possível a arquitetura e composição originais. A metodologia proposta apresenta considerável remoção dos componentes celulares, dentre eles o DNA, cuja quantidade apresentou redução em cerca de um terço da originalmente observada. O tecido também foi avaliado em relação à citotoxicidade, sendo que não houve efeitos citotóxicos em testes *in vitro*. Esta observação traz grande estímulo para a investigação mais aprofundada da técnica, como a realização de testes *in vivo* visando a aplicação clínica no futuro. Além disso, o tratamento utilizado não alterou a constituição do pericárdio em relação aos componentes elastina (avaliação qualitativa) e colágeno (avaliação quantitativa).

Palavras-chave

Medicina Regenerativa; Pericárdio; Tecidos Suporte; Células; Válvulas Cardíacas/cirurgia; Pesquisa Médica Translacional; Materiais Biocompatíveis.

Correspondência: Estela de Oliveira Lima •

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - FMB - Departamento de Clínica Médica - Distrito de Rubião Júnior, s/n. CEP 18618-687, Botucatu, SP – Brasil
E-mail: estela.lima@unesp.br

DOI: 10.5935/abc.20190130

e qualitativa). Entretanto, o tratamento apresentou redução quantitativa de GAGs, o que já está bem descrito na literatura quando a descelularização é realizada com o detergente SDS (revisado por Scarritt et al.¹¹). Apesar das alterações estruturais referentes aos GAGs, o comportamento biomecânico da matriz foi semelhante ao tecido fresco, o que viabiliza sua utilização em tratamento de tecidos que apresentam intensas cargas mecânicas, como os encontrados no sistema cardiovascular.

Nota-se que um dos grandes desafios da área é desvendar o melhor método para geração de *scaffolds* intactos. Para isso, a concentração dos reagentes é um parâmetro que pode ser modulado para garantir a composição ideal da MEC. Quando a concentração é otimizada com base na filosofia de que “menos é mais”, os reagentes falham consideravelmente na remoção completa de debris celulares, contendo DNA celular. Reciprocamente, quando as concentrações utilizadas são mais elevadas, o contrário é verdadeiro.¹² Considerando que o sucesso das técnicas de descelularização está diretamente associado ao mínimo de alteração da composição, estrutura e mecânica dos tecidos, o trabalho de Wollmann et al.,¹⁰ vem de encontro às necessidades de aperfeiçoamento dos métodos para a obtenção de pericárdio descelularizado.

No artigo, Wollmann et al.,¹⁰ investigam principalmente o efeito de uma concentração de SDS descrita como “baixa”, de 0,1% (P/V). Indiscutivelmente, esta concentração é baixa comparada à concentração de 1% usada, por exemplo, em descelularização de rins porcinos.¹³ Outros autores têm adotado o descritor “concentração baixa” para 0,5%, também para rins porcinos.¹⁴ O conceito de “baixa concentração” deve ser entendido no contexto do tecido a ser descelularizado.

Por exemplo, 0,1% pode ser uma baixa concentração para um tecido sub-milimétrico como o pericárdio, enquanto 0,5% pode igualmente ser baixo para um órgão centimétrico como o rim. Além do desafio de customizar a concentração ao tecido a ser descelularizado, a variabilidade entre doadores dificulta a padronização de um processo escalonável de descelularização, e sugere que o caminho para translação clínica requer uma abordagem customizada e não necessariamente padronizada.

A utilização de *patches* em cirurgia cardíaca já é uma prática bem estabelecida, entretanto o material biológico mais utilizado tem origem xenogênica e não é submetido ao processo de descelularização, aumentando os riscos de reintervenções cirúrgicas.^{3,15} A proposta de utilização de *patch* pericárdico descelularizado, cujos componentes estruturais sejam satisfatoriamente preservados e as moléculas antigênicas sejam devidamente eliminadas, é consequentemente de grande interesse para aplicação clínica. Essas características têm potencial de favorecer a sinalização tecidual para recrutamento e aderência de células do próprio tecido do paciente receptor, manter as características mecânicas ideais, bem como reduzir a imunogenicidade do enxerto.¹⁶ Essa proposta aumentaria a durabilidade do enxerto, favoreceria a regeneração tecidual adequada e reduziria a propensão a fibrose e calcificação, melhorando a qualidade de vida do paciente. Considerando que as doenças cardiovasculares correspondem às principais causas de morte no mundo (31%),¹⁷ desenvolver estratégias que gerem produtos biocompatíveis para essa aplicação e mais próximos do tecido natural é de grande importância para a medicina regenerativa, disponibilizando novas alternativas na busca de um biomaterial cardíaco ideal.

Referências

1. Hacker MC, Krieghoff J, Mikos AG, Synthetic Polymers. In *Principles of Regenerative Medicine*, 3 ed. Atala A, Ed. Academic Press: 2018; p. 1428.
2. Hench LL, Polak JM. Third-Generation Biomedical Materials. *Science*. 2002;295(5557):1014-7.
3. Griffiths LG, Choe LH, Reardon KF, Dow SW, Christopher Orton E. Immunoproteomic identification of bovine pericardium xenoantigens. *Biomaterials*. 2008;29(26):3514-20.
4. Gilbert TW, Sellaro TL, Badylak SF. Decellularization of tissues and organs. *Biomaterials*. 2006;27(19):3675-83.
5. Vinci MC, Tessitore G, Castiglioni L, Prandi F, Soncini M, Santoro R, et al. Mechanical compliance and immunological compatibility of fixative-free decellularized/cryopreserved human pericardium. *PLoS One*. 2013;8(5):e64769.
6. Inoue H, Iguro Y, Matsumoto H, Ueno M, Higashi A, Sakata R. Right hemi-reconstruction of the left atrium using two equine pericardial patches for recurrent malignant fibrous histiocytoma: Report of a case. *Surg Today*. 2009;39(8):710-2.
7. Ma B, Wang X, Wu C, Chang J. Crosslinking strategies for preparation of extracellular matrix-derived cardiovascular scaffolds. *Regen Biomater*. 2014;7(1):81-9.
8. Schoen FJ, Levy RJ. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(3): 1072-80.
9. Gilpin A, Yang Y. Decellularization Strategies for Regenerative Medicine: From Processing Techniques to Applications. *Biomed Res Int*. 2017 Apr;2017:9831534.
10. Wollmann L, Suss P, Mendonça J, Luzia C, Schittini A, Rosa GW. Caracterização do Pericárdio Humano Descelularizado para Engenharia de Tecidos e Aplicações de Medicina Regenerativa. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(1): 11-17.
11. Scarritt ME, Pashos NC, Bunnell BA. A Review of Cellularization Strategies for Tissue Engineering of Whole Organs. *Front Bioeng Biotechnol*. 2015 Mar;3:43.
12. Akhyari P, Aubin H, Gwanmesia P, Barth M, Hoffmann S, Huelsmann J, et al. The quest for an optimized protocol for whole-heart decellularization: a comparison of three popular and a novel decellularization technique and their diverse effects on crucial extracellular matrix qualities. *Tissue Eng Part C Methods*. 2011;17(9):915-26.
13. de Souza FR, Dalboni MA, Kaasi A, Pestana JO, Vieyra, AR, de Souza NK. Rapid Protocol of Porcine Kidney Decellularization. *Journal of Biomimetics, Biomaterials and Biomedical Engineering*. 2018 Aug;38:67-74.
14. Poornejad N, Momtahan N, Salehi AS, Scott DR, Fronk CA, Roeder BL, et al. Efficient decellularization of whole porcine kidneys improves reseeded cell behavior. *Biomed Mater*. 2016;11(2):025003.
15. Ashcraft TM, Jones K, Border WL, Eghtesady P, Pearl JM, Khoury PR, et al. Factors affecting long-term risk of aortic arch recoarctation after the Norwood procedure. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(4):1397-401; discussion 1401-2.
16. Hussein KH, Park KM, Kang KS, Woo HM. Biocompatibility evaluation of tissue-engineered decellularized scaffolds for biomedical application. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016 Oct;67:766-778.
17. World Health Organization. (WHO). World Heart Day. Scale up prevention of heart attack and stroke, 2017 [cited in 2017 Sep 29]. Available from: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/world-heart-day/en/



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

Aplicação de Escores de Risco em Síndromes Coronárias Agudas: Como o ProACS se Comporta Diante de Outros Escores de Risco?

Application of Risks Scores in Acute Coronary Syndromes. How Does ProACS Hold Up Against Other Risks Scores?

Júlio Gil,¹ Luísa Abreu,¹ Hugo Antunes,¹ Maria Luísa Gonçalves,¹ Maria Inês Pires,¹ Luís Ferreira dos Santos,¹ Carla Henriques,^{2,3} Ana Matos,² José Costa Cabral,¹ Jorge Oliveira Santos¹

Hospital de São Teotónio,¹ Viseu – Portugal

Instituto Politécnico de Viseu e CI&DETS,² Viseu – Portugal

Centro de Matemática da Universidade de Coimbra (CMUC),³ Coimbra – Portugal

Resumo

Fundamento: Existem muitos escores de risco (ERs) aprovados na predição de um pior prognóstico em síndromes coronárias agudas (SCAs). Recentemente, a Revista Portuguesa de Cardiologia propôs o ER ProACS.

Objetivo: Aplicar vários ERs validados, bem como o ProACS em pacientes internados por SCA. Avaliar o desempenho de cada ER em prever mortalidade hospitalar e a ocorrência de mortalidade por todas as causas ou SCA não fatal em um ano de acompanhamento e compará-los com o ProACS.

Métodos: Estudo retrospectivo de SCA. Os seguintes ERs foram aplicados: GRACE, ACTION Registry-GWTG, PURSUIT, TIMI, EMMACE, SRI, CHA2DS2-VASc-HS, C-ACS e ProACS. Curvas ROC foram criadas para determinar o poder preditivo de cada ER e diretamente comparadas com a do ProACS.

Resultados: Os escores ProACS, ACTION Registry-GWTG e GRACE mostraram estatística-C de 0,908, 0,904 e 0,890, respectivamente, em prever mortalidade hospitalar, mostrando melhor desempenho em pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST. Os demais ERs mostraram desempenho satisfatório, com estatística-C acima de 0,750, com exceção de CHA2DS2-VASc-HS e C-ACS, que mostraram baixa performance. Todos os ERs apresentaram baixo desempenho em prever um pior prognóstico em longo prazo, com estatística-C abaixo de 0,700.

Conclusão: O ProACS é um escore de risco facilmente obtido para estratificação precoce de mortalidade intra-hospitalar. Ao avaliar todos os ERs, ProACS, ACTION Registry-GWTG e GRACE mostraram o melhor desempenho, com alta capacidade de prever um pior prognóstico. O ProACS mostrou superioridade estatisticamente significativa em comparação aos outros ERs. Portanto, o ProACS mostrou-se capaz de combinar simplicidade no cálculo do escore com bom desempenho em prever um pior prognóstico. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):20-30)

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda/prognóstico; Infarto do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST; Mortalidade Hospitalar; Medição de Risco /métodos; Taxa de Sobrevida/métodos.

Abstract

Background: Multiple risk scores (RS) are approved in the prediction of worse prognosis in acute coronary syndromes (ACS). Recently, the Portuguese Journal of Cardiology has proposed the ProACS RS.

Objective: Application of several validated RS, as well as ProACS in patients, admitted for ACS. Evaluation of each RS's performance in predicting in-hospital mortality and the occurrence of all-cause mortality or non-fatal ACS at one-year follow-up and compare them to the ProACS RS.

Methods: A retrospective study of ACS was performed. The following RS were applied: GRACE, ACTION Registry-GWTG, PURSUIT, TIMI, EMMACE, SRI, CHA2DS2-VASc-HS, C-ACS and ProACS. ROC Curves were created to determine the predictive power for each RS and then were directly compared to ProACS.

Results: The ProACS, ACTION Registry-GWTG and GRACE showed a c-statistics of 0.908, 0.904 and 0.890 for predicting in-hospital mortality, respectively, performing better in ST-segment elevation myocardial infarction patients. The other RS performed satisfactorily, with c-statistics over 0.750, apart from the CHA2DS2-VASc-HS and C-ACS which underperformed. All RS underperformed in predicting worse long-term prognosis revealing c-statistics under 0.700.

Conclusion: ProACS is an easily obtained risk score for early stratification of in-hospital mortality. When evaluating all RS, the ProACS, ACTION Registry-GWTG and GRACE RS showed the best performance, demonstrating high capability of predicting a worse prognosis. ProACS was able to demonstrate statistically significant superiority when compared to almost all RS. Thus, the ProACS has showed that it is able to combine simplicity in the calculation of the score with good performance in predicting a worse prognosis. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):20-30)

Keywords: Acute Coronary Syndrome/prognosis; ST Elevation Myocardial Infarction; Hospital Mortality, Risk Assessment/methods; Survival Rate/methods.

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

Correspondência: Júlio Gil •

Hospital de São Teotónio - Av. Rei D. Duarte. 3504 509 – Viseu – Portugal

Email: julioGilpereira@gmail.com

Artigo recebido em 26/07/2018, revisado em 02/10/2018, aceito em 10/10/2018

DOI: 10.5935/abc.20190109

Introdução

A doença cardiovascular é a principal causa de morte em todo o mundo.^{1,2} Nas últimas três a quatro décadas, estudos têm mostrado uma redução significativa na mortalidade aguda e em longo prazo por síndromes coronárias agudas (SCAs).¹⁻³ Tal fato é atribuído a avanços nos tratamentos médicos e estratégias invasivas.¹⁻³ No entanto, as SCAs representam um grupo heterogêneo, com risco variável de morbimortalidade.¹⁻⁴ Vários modelos de estratificação de risco foram desenvolvidos para determinar quais pacientes teriam maior probabilidade de um pior desfecho.³⁻¹³ Uma estratificação de risco precoce é crucial para assegurar uma abordagem adequada a cada paciente, pensando nos riscos e nos benefícios de cada opção de tratamento.^{1,2}

Recentemente, a avaliação do risco tem sido realizada de maneira sistemática, com a criação de muitos escores de risco (ERs).³⁻¹³ Talvez o escore de risco global para eventos coronarianos agudos GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*)⁶ seja o ER mais conhecido para SCA. De acordo com os guias europeus mais recentes, o escore de risco GRACE é recomendado para estratificação de risco no infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI) e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST e/ou angina instável (NSTEMI/AI).^{1,2} Entretanto, existem muitos outros ERs conhecidos, tais como o escore TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) for STEMI,⁷ o escore PURSUIT (*Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy*),⁵ o SRI (*Simple Risk Index*),⁸ o EMMACE (*Evaluation of the Methods and Management of Acute Coronary Events*)⁹ e, mais recentemente, o C-ACS (*Canada Acute Coronary Syndrome*),¹⁰ o escore CHA₂DS₂-VASC-HS,¹¹ e o ACTION (*Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network*) Registry-GWTG.¹²

Em 2016, a Revista Portuguesa de Cardiologia publicou um novo ER, desenvolvido a partir dos dados do Registro Nacional de Síndromes Coronárias Agudas da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, criado em 2002.¹⁴ O grupo elaborou o simples, mas efetivo, ER ProACS para prever a mortalidade hospitalar, o qual pode ser facilmente aplicado mesmo no cuidado pré-hospitalar.³

O objetivo deste estudo foi calcular todos os ERs citados em pacientes internados por SCA em um único centro. Os autores avaliaram o desempenho de cada ER em prever a mortalidade hospitalar e os comparou com o ER ProACS. Os autores também determinaram o desempenho de cada ER em prever pior desfecho no STEMI e NSTEMI/AI independentemente. Finalmente, os autores avaliaram a capacidade de cada ER em prever mortalidade e recorrência de SCA em um ano de acompanhamento.

Métodos

Este é um estudo retrospectivo de pacientes internados por SCA em uma Unidade Coronariana de um hospital central no período de dezembro de 2006 a maio de 2016. Foram incluídos somente os pacientes com história de dor torácica em repouso ou outros sintomas sugestivos de uma SCA com ou sem alterações significativas no segmento ST ou onda T, como bloqueio do ramo esquerdo ou

elevação dos níveis de biomarcadores de dano miocárdio. Dos 1714 pacientes incluídos no estudo, foram selecionados 1452, sendo que os demais foram excluídos por falta de dados. A amostra deste estudo não foi incluída na coorte para o desenvolvimento do escore de risco ProACS,³ mas foi incluída nas coortes de validação.

Foram calculados os seguintes ERs: GRACE, TIMI para STEMI, PURSUIT, SRI, EMMACE, C-ACS, CHA₂DS₂-VASC-HS, ACTION Registry-GWTG e ProACS. Todos os ERs foram calculados com dados da história clínica, dados eletrocardiográficos, e dados laboratoriais coletados na admissão. Todos os pacientes incluídos foram acompanhados por pelo menos um ano ou até a ocorrência de um evento importante. O desfecho primário deste estudo foi mortalidade hospitalar combinada com mortalidade por todas as causas ou SCA não fatal em um ano de acompanhamento.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram caracterizadas em porcentagens. As comparações dessas variáveis entre grupos foram realizadas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Variáveis contínuas numéricas foram expressas em média $\pm$ desvio padrão e o ER em mediana e intervalo interquartil, dada sua natureza ordinal. Quando a suposição de normalidade não podia ser aplicada a qualquer das variáveis numéricas estudadas, as comparações foram feitas pelo teste de Mann-Whitney. Análises comparativas foram realizadas em relação às variáveis demográficas, estratégias terapêuticas, e parâmetros gerais de desfecho. O ER foi avaliado por curvas ROC (*receiver operating characteristic curves*) e suas áreas sob a curva (AUC) quanto à capacidade de diferenciar os pacientes com e sem eventos clínicos adversos, quanto à mortalidade hospitalar e combinação dos eventos mortalidade por todas as causas ou SCA não fatal em um ano de acompanhamento. A comparação da AUC de cada ER com a do ProACS foi realizada pelo método descrito por DeLong et al.,¹⁵ O teste de Hosmer-Lemeshow¹⁶ foi usado para avaliar a qualidade do ajuste de cada escore de risco. Foram apresentados valores p bicaudais, e um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Análise estatística foi realizada pelo programa SPSS versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e pelo MedCalc versão 18.2.1 (MedCalc Software, Ostend, Bélgica).

Resultados

Características basais e preditores univariados de um pior desfecho

Um total de 1.452 pacientes foi incluído no estudo. As características basais são apresentadas na Tabela 1. Em relação à mortalidade hospitalar, 6,5% dos pacientes foram a óbito durante a internação. Em um ano de acompanhamento, 9,9% dos pacientes foram a óbito ou sofreram de SCA não fatal.

A Tabela 2 apresenta preditores univariados de mortalidade hospitalar, mortalidade por todas as causas e SCA não fatal em um ano de acompanhamento. É evidente que os pacientes mais velhos apresentaram maior mortalidade, com

Tabela 1 – Caracterização da população (n = 1.452)

Sexo masculino, %	70%
Idade, anos	69,09 ± 13,2
Tipo de SCA	
STEMI	45,1%
NSTEMI/AI	52,0%
SCA com bloqueio de ramo esquerdo	2,3%
SCA com <i>pacing</i> ventricular	0,6%
Pressão sanguínea sistólica na admissão (mmHg)	140,54 ± 30,4
Pressão sanguínea diastólica (mmHg)	81,79 ± 17,7
Frequência cardíaca, batimentos por minuto	79,29 ± 21,1
Classe Killip-Kimbal na admissão	
I	70,7%
II	22,0%
III	5,0%
IV	2,3%
Classe Killip-Kimbal máxima	
I	57,2%
II	27,3%
III	6,0%
IV	9,4%
Fatores de risco	
Hipertensão	65,8%
Dislipidemia	46,6%
Tabagismo	24,3%
Diabetes mellitus	26,6%
Doença coronária prévia	19,5%
Doença renal crônica	9,7%
Doença cerebrovascular	9,4%
Medicação prévia	
Estatina	35,0%
iSRAA	48,1%
Betabloqueador	17,5%
Terapia antiplaquetária	34,4%
Valores laboratoriais	
Hemoglobina, g/dL	13,95 ± 2,5
Creatinina, mg/dL	1,20 ± 1,6
Troponina de alta sensibilidade I na admissão, ng/dL	15,92 ± 49,7
Troponina I máxima, ng/dL	69,68 ± 104,7
Peptídeo natriurético cerebral, pg/dL	552,58 ± 708,0
Medicação e estratégia terapêutica durante hospitalização	
iSRAA	81,9%
Betabloqueador	59,6%
Nitratos	32,4%

Continuação

Antiarrítmicos	13,6%
Inotrópicos	12,3%
Estratégia invasiva	79,9%
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, %	53,80 ± 12,3
Dias de internação	7,3 ± 5,0
Escores de risco	
TIMI para STEMI	5 (3-7)
PURSUIT	13 (10-14)
SRI	26,04 (17,82 – 37,24)
GRACE	144 (112-178,75)
EMMACE	0,15 (0,06 – 0,33)
CHA ₂ DS ₂ -VASC-HS	4 (3-5)
ACTION Registry-GWTG	34 (27-44)
C-ACS	1 (1-1)
ProACS	2 (1-3)
Mortalidade hospitalar	6,5%
Mortalidade por todas as causas e SCA não fatal em um ano de acompanhamento	9,9%

SCA: síndrome coronária aguda; STEMI: infarto do miocárdio com elevação do segmento ST; NSTEMI/AI: infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST/angina instável; iRAAS: inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; PURSUIT: Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy; SRI: Simple Risk Index; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; EMMACE: Evaluation of the Methods and Management of Acute Coronary Events; C-ACS: Canada Acute Coronary Syndrome. Doença renal crônica definida como diminuição da taxa de filtração glomerular para valores inferiores a 60 mL/min/1.73 m².

associação entre doença renal crônica e um pior prognóstico. A apresentação clínica também influenciou no desfecho. Pressão sanguínea mais baixa e maior frequência cardíaca, bem como a classificação de Killip e Kimball (KK) associaram-se com maior taxa de mortalidade. Também é evidente que valores mais baixos de hemoglobina e de fração de ejeção do ventrículo esquerdo, e valores mais altos de creatinina, troponina e peptídeo natriurético cerebral associaram-se com um pior prognóstico. Quanto à ocorrência de eventos em um ano, os pacientes mais velhos e do sexo feminino tenderam a apresentar maior mortalidade no acompanhamento. NSTEMI/AI associou-se com pior prognóstico. Pressão sanguínea diastólica mais baixa, maior frequência cardíaca e maior classe KK associaram-se com maior taxa de eventos. Quanto à histórica clínica, história de diabetes mellitus, doença renal crônica e doença coronariana associaram-se a um pior prognóstico. Maior taxa de eventos em um ano de acompanhamento foi visto em pacientes medicados anteriormente ao evento-índice com estatina, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, betabloqueadores, e terapia antiplaquetária. Todos os ERs foram maiores nos grupos com pior desfecho, tanto na mortalidade hospitalar como em um ano de acompanhamento.

Tabela 2 – Preditores univariados de pior prognóstico

	Mortalidade hospitalar			1 ano de acompanhamento		
	Com eventos (n = 94)	Sem eventos (n = 1358)	Valor de p	Com eventos (n = 135)	Sem eventos (n = 1223)	Valor de p
Sexo masculino, %	70,2%	70,0%	0,97	59,3%	71,2%	0,004
Idade, anos	76,6 ± 10,2	68,6 ± 13,2	< 0,001	75,4 ± 12,7	67,8 ± 13,1	< 0,001
Tipo de SCA						
STEMI, %	54,3%	46,9%	0,168	31,1%	48,7%	< 0,001
NSTEMI/AI, %	45,7%	53,1%		68,9%	51,3%	
Pressão sanguínea sistólica na admissão, mmHg	121,6 ± 30	141,9 ± 30	< 0,001	138,7 ± 31,7	142,2 ± 30	0,109
Pressão sanguínea diastólica na admissão, mmHg	73,2 ± 18,4	82,4 ± 17,5	< 0,001	78,6 ± 17,4	82,9 ± 17,5	0,002
Frequência cardíaca, batimentos por minuto	83,9 ± 25,6	79,0 ± 20,7	0,02	85,6 ± 21,1	78,2 ± 20,6	< 0,001
Classe Killip-Kimbal na admissão						
I	34,0%	73,3%	< 0,001	43,0%	76,6%	< 0,001
II	48,9%	20,1%		43,7%	17,5%	
III	7,4%	4,8%		10,4%	4,2%	
IV	9,6%	1,8%		3,0%	1,7%	
> I	66,0%	26,7%	< 0,001	57,0%	23,4%	< 0,001
Classe Killip-Kimbal máxima						
I	4,3%	60,9%	< 0,001	29,6%	64,3%	< 0,001
II	12,8%	28,4%		51,9%	25,8%	
III	2,1%	6,3%		13,3%	5,5%	
IV	80,9%	4,5%		5,2%	4,4%	
> I	95,7%	39,1%	< 0,001	70,4%	35,7%	< 0,001
Fatores de risco						
Hipertensão, %	70,2%	65,5%	0,355	70,4%	65,0%	0,213
Dislipidemia, %	41,5%	46,9%	0,308	51,9%	46,4%	0,225
Tabagismo	16,0%	24,9%	0,051	13,3%	26,2%	0,001
Diabetes Mellitus, %	31,9%	26,2%	0,226	35,6%	25,2%	0,009
Doença renal crônica, %	17,5%	9,1%	0,015	20,4%	7,6%	< 0,001
Doença cerebrovascular, %	12,5%	9,2%	0,332	11,5%	8,9%	0,368
Doença coronária prévia, %	19,1%	19,5%	0,931	34,1%	17,9%	< 0,001
Mais de três fatores de risco	34,0%	29,4%	0,339	35,6%	28,7%	0,097
Medicação prévia						
Estatinas, %	36,2%	34,9%	0,803	43,0%	34,0%	0,038
iSRAA, %	55,3%	47,6%	0,015	57,0%	46,6%	0,021
Betabloqueador, %	17,0%	17,5%	0,901	25,2%	16,7%	0,014
Terapia antiplaquetária, %	38,3%	34,1%	0,407	58,5%	31,4%	< 0,001
Valores laboratoriais						
Hemoglobina, g/dL	13,3 ± 2,4	14,0 ± 2,5	0,006	12,8 ± 2,1	14,1 ± 2,5	< 0,001
Creatinina, mg/dL	1,56 ± 0,93	1,18 ± 1,6	< 0,001	1,58 ± 1,6	1,13 ± 1,6	< 0,001
Troponina na admissão, ng/dL	34,4 ± 72,2	14,6 ± 47,5	< 0,001	23,1 ± 86,1	13,7 ± 41	0,215
Troponina máxima, ng/dL	109,8 ± 146,1	67,2 ± 101,1	0,001	66,3 ± 117,5	67,3 ± 99,3	0,021
Peptídeo natriurético cerebral, pg/dL	1109,0 ± 1194,9	511,3 ± 640,2	< 0,001	972,2 ± 1052,9	441,2 ± 517,6	< 0,001

Continuação

Medicação e estratégia terapêutica durante internação

iSRAA	59,5%	83,7%	< 0,001	78,8%	84,3%	0,090
Betabloqueador	34,2%	61,6%	< 0,001	48,7%	63,3%	0,002
Nitratos	39,2%	31,9%	0,392	28,3%	23,3%	0,082
Antiarrítmicos	21,8%	13,0%	0,038	19,5%	12,2%	0,025
Inotrópicos	53,2%	9,0%	< 0,001	10,6%	8,8%	0,316
Estratégia invasiva	54,0%	80,6%	< 0,001	56,2%	83,4%	0,001
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, %	40,7 ± 15,2	54,1 ± 12,0	< 0,001	50,1 ± 12,6	54,7 ± 11,8	0,001
Dias de internação	5,6 ± 6	7,42 ± 4,8	< 0,001	9,2 ± 5,0	7,2 ± 4,8	< 0,001

Escores de risco

TIMI para STEMI	7 (5-9)	4 (2-6)	< 0,001	7 (4-8)	4 (2-6)	< 0,001
PURSUIT	15 (14-16)	12 (10-14)	< 0,001	14 (12-16)	12 (10-14)	< 0,001
SRI	38,9 (28,7-54,8)	25,2 (17,5 – 35,8)	< 0,001	36,2 (23,3-48,5)	24,2 (17,0 – 33,8)	< 0,001
GRACE	217 (195-249)	140 (109-171)	< 0,001	170 (142-194)	137 (107-167)	< 0,001
EMMACE	0,36 (0,23-0,55)	0,14 (0,06 – 0,31)	< 0,001	0,29 (0,13-0,48)	0,13 (0,05-0,28)	< 0,001
CHA ₂ DS ₂ -VAsC-HS	4 (3-5) 4,28 ± 1,6	4 (3-5) 3,73 ± 1,6	0,001	4 (3-5) 4,36 ± 1,8	4 (3-5) 3,7 ± 1,6	< 0,001
ACTION Registry–GWTG	58,5 (51-66)	33 (27 -42)	< 0,001	42 (33-50)	32 (26-41)	< 0,001
C-ACS	1 (1-2)	1 (1-1)	< 0,001	1 (1-2)	1 (1-1)	0,029
ProACS	5 (4-6)	2 (1- 3)	< 0,001	3 (2-4)	2 (1-3)	< 0,001

SCA: síndrome coronária aguda; STEMI: infarto do miocárdio com elevação do segmento ST; NSTEMI/AI: infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST/angina instável; iRAAS: inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; PURSUIT: Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy; Simple Risk Index; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; EMMACE: Evaluation of the Methods and Management of Acute Coronary Events; C-ACS: Canada Acute Coronary Syndrome. Valores p obtidos pelo teste de Mann-Whitney para variáveis numéricas e pelo teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis categóricas

Acurácia preditiva dos escores de risco

As Tabelas 3, 4 e 5 descrevem a acurácia preditiva e a qualidade do ajuste do ER em prever mortalidade hospitalar global e nos pacientes com STEMI e NSTEMI/AI, e a ocorrência de mortalidade por todas as causas e SCA não fatal em um ano de acompanhamento respectivamente. A última coluna de cada tabela mostra como os outros ERs se comparam com o escore ProACS. A Figura 1 mostra as curvas ROC do ER e mortalidade hospitalar. A Figura 2 mostra mortalidade intra-hospitalar em pacientes com STEMI e NSTEMI individualmente. O prognóstico em longo prazo está representado na Figura 3.

A maioria dos ERs mostraram boa acurácia discriminatória em prever mortalidade hospitalar, como mostrado por estatística-C consistentemente superior a 0,700. Três ERs mostraram claramente melhor desempenho que as outras, os escores GRACE, ACTION Registry–GWTG e ProACS, com estatística-C em torno de 0,900. A maioria dos ERs, com exceção do ProACS ($p = 0,031$), PURSUIT ($p = 0,043$), ACTION Registry–GWTG ($p = 0,041$) e C-ACS ($p = 0,003$), mostrou boa qualidade do ajuste ($p > 0,05$ pelo teste Hosmer-Lemeshow). Comparando o ProACS com os outros ERs, observou-se uma superioridade significativamente maior do primeiro em relação a todos os demais, exceto o ACTION Registry–GWTG ($p = 0,6647$) e o GRACE ($p = 0,0879$).

Todos os ERs mostraram consistentemente melhor acurácia discriminatória em prever mortalidade hospitalar em pacientes com STEMI. Nessa população, os ERs ACTION Registry–GWTG e ProACS tiveram um desempenho formidável, com estatística-C maior que 0,900. Praticamente todos os ERs mostraram bom ajuste exceto o SRI ($p = 0,011$), o C-ACS ($p = 0,005$) e uma tendência do PURSUIT ($p = 0,075$). Em pacientes com STEMI o ACTION Registry–GWTG ($p = 0,882$) e o ProACS ($p = 0,821$) mostraram boa qualidade do ajuste. O ER ProACS mostrou acurácia discriminatória significativamente superior em comparação a todos os ERs, exceto o ACTION Registry–GWTG ($p = 0,2248$).

Nos pacientes com NSTEMI, o desempenho do ER foi levemente pior em comparação aos pacientes com STEMI. Os escores ProACS, ACTION Registry–GWTG e GRACE foram os que apresentaram maior acurácia discriminatória em prever mortalidade hospitalar, com estatística-C de 0,898, 0,895 e 0,878 respectivamente. O ProACS também mostrou superioridade significativa, exceto quando comparado ao ER mencionado acima. No entanto, os escores ProACS e ACTION Registry–GWTG apresentaram valores de p de 0,001 e $< 0,001$, respectivamente, no teste de Hosmer-Lemeshow, indicando falta de ajuste do modelo.

Tabela 3 – Acurácia preditiva e qualidade do ajuste dos escores em prever mortalidade hospitalar e comparação com o escore ProACS

	Mortalidade hospitalar			Comparação com o escore de risco ProACS	
	Estatística-C (IC 95%)	Valor de p	Valor de p (Hosmer–Lemeshow χ^2)		
				Δ	Valor de p
TIMI para STEMI	0,744 (0,695-0,792)	< 0,001	0,486	0,165	< 0,0001
PURSUIT	0,775 (0,733-0,817)	< 0,001	0,043	0,133	< 0,0001
SRI	0,732 (0,682-0,781)	< 0,001	0,23	0,176	< 0,0001
GRACE	0,890 (0,855-0,925)	< 0,001	0,298	0,0185	0,0879
EMMACE	0,749 (0,700-0,797)	< 0,001	0,566	0,160	< 0,0001
CHA ₂ DS ₂ -VAsC-HS	0,600 (0,543-0,656)	0,001	0,804	0,309	< 0,0001
ACTION Registry–GWTG	0,904 (0,870-0,938)	< 0,001	0,041	0,00399	0,6647
C-ACS	0,619 (0,554-0,684)	< 0,001	0,003	0,289	< 0,0001
ProACS	0,908 (0,876-0,941)	< 0,001	0,031	N/A	N/A

Δ : diferença entre as duas áreas sob a curva; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; PURSUIT: Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy; Simple Risk Index; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; EMMACE: Evaluation of the Methods and Management of Acute Coronary Events; C-ACS: Canada Acute Coronary Syndrome.

Tabela 4 – Acurácia preditiva e qualidade do ajuste dos escores em prever mortalidade hospitalar e comparação com o escore de risco ProACS, tanto em pacientes com STEMI como em pacientes com NSTEMI/UA

STEMI	Mortalidade hospitalar			Comparação com o escore de risco ProACS Risk	
	Estatística-C (IC 95%)	Valor de p	Valor de p (Hosmer–Lemeshow χ^2)		
				Δ	Valor de p
TIMI para STEMI	0,785 (0,720-0,849)	< 0,001	0,766	0,139	< 0,0001
PURSUIT	0,809 (0,758-0,861)	< 0,001	0,075	0,114	< 0,0001
SRI	0,781 (0,718-0,843)	< 0,001	0,011	0,143	< 0,0001
GRACE	0,899 (0,856-0,942)	< 0,001	0,603	0,0244	0,0331
EMMACE	0,795 (0,731-0,858)	< 0,001	0,392	0,129	< 0,0001
CHA ₂ DS ₂ -VAsC-HS	0,674 (0,596-0,751)	< 0,001	0,206	0,250	< 0,0001
ACTION Registry–GWTG	0,911 (0,874-0,948)	< 0,001	0,882	0,0127	0,2248
C-ACS	0,620 (0,531-0,708)	0,004	0,005	0,304	< 0,0001
ProACS	0,923 (0,892-0,955)	< 0,001	0,821	N/A	N/A

NSTEMI/UA	Mortalidade hospitalar			Comparação com o escore de risco ProACS Risk	
	Estatística-C (IC 95%)	Valor de p	Valor de p (Hosmer–Lemeshow χ^2)		
				Δ	Valor de p
TIMI for STEMI	0,696 (0,624-0,767)	< 0,001	0,377	0,202	< 0,0001
PURSUIT	0,742 (0,673-0,810)	< 0,001	0,551	0,157	< 0,0001
SRI	0,682 (0,604-0,761)	< 0,001	0,078	0,216	< 0,0001
GRACE	0,878 (0,822-0,934)	< 0,001	0,566	0,0205	0,2040
EMMACE	0,702 (0,629-0,774)	< 0,001	0,376	0,197	< 0,0001
CHA ₂ DS ₂ -VAsC-HS	0,534 (0,448-0,620)	0,453	0,455	0,364	< 0,0001
ACTION Registry–GWTG	0,895 (0,835-0,956)	< 0,001	< 0,001	0,00302	0,8411
C-ACS	0,618 (0,522-0,714)	0,009	0,077	0,281	< 0,0001
ProACS	0,898 (0,841-0,956)	< 0,001	0,001	N/A	N/A

Δ : diferença entre as duas áreas sob a curva. TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; PURSUIT: Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy; Simple Risk Index; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; EMMACE: Evaluation of the Methods and Management of Acute Coronary Events; C-ACS: Canada Acute Coronary Syndrome.

Tabela 5 – Acurácia preditiva e qualidade do ajuste em prever a ocorrência de mortalidade por todas as causas e síndrome coronária aguda não fatal em um ano de acompanhamento e comparação com o escore de risco ProACS risk score

	Mortalidade por todas as causas e síndrome coronária aguda em um ano de acompanhamento				
	Estatística-C (IC 95%)	Valor de p	Valor de p (Hosmer-Lemeshow χ^2)	Comparação com o escore de risco ProACS	
				Δ	Valor de p
TIMI para STEMI	0,695 (0,650-0,741)	< 0,001	0,033	0,0323	0,0656
PURSUIT	0,682 (0,634-0,730)	< 0,001	0,001	0,0185	0,3846
SRI	0,680 (0,632-0,729)	< 0,001	0,042	0,0171	0,3854
GRACE	0,684 (0,639-0,729)	< 0,001	0,022	0,0209	0,1608
EMMACE	0,673 (0,623-0,723)	< 0,001	0,681	0,00997	0,6157
CHA ₂ DS ₂ -VASC-HS	0,622 (0,570-0,673)	< 0,001	0,027	0,0414	0,2093
ACTION Registry-GWTG	0,690 (0,643-0,737)	< 0,001	0,005	0,0267	0,0567
C-ACS	0,550 (0,497-0,603)	0,057	0,366	0,113	0,0007
ProACS	0,663 (0,617-0,709)	< 0,001	0,015	N/A	N/A

Δ : diferença entre as duas áreas sob a curva. TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; PURSUIT: Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy; Simple Risk Index; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; EMMACE: Evaluation of the Methods and Management of Acute Coronary Events; C-ACS: Canada Acute Coronary Syndrome.

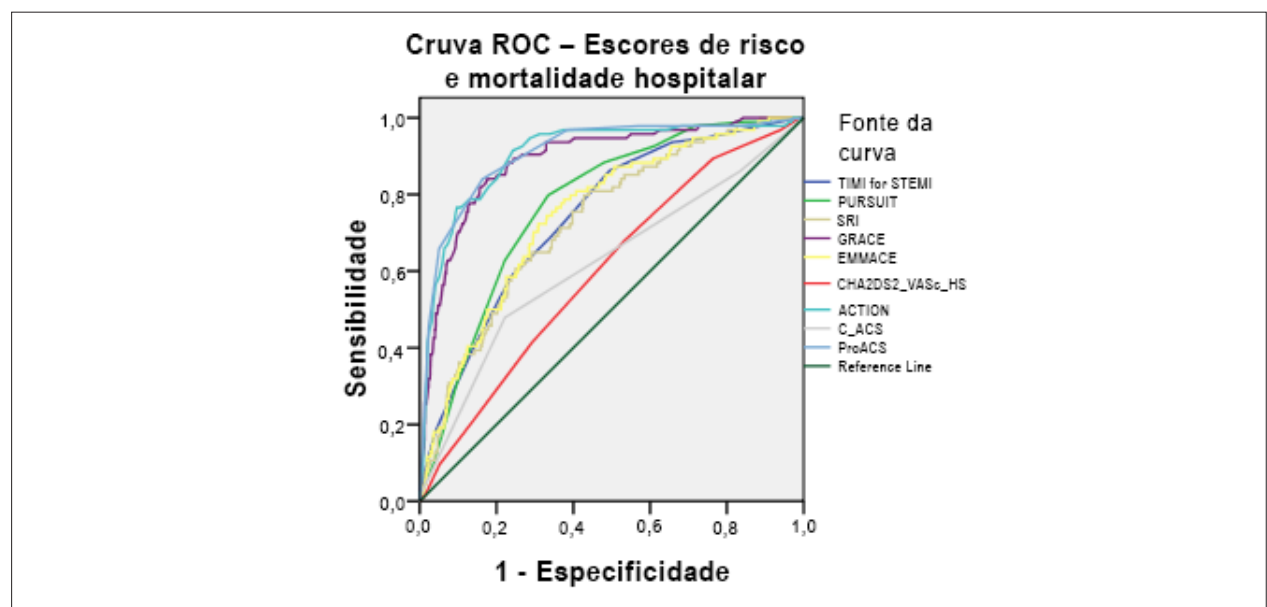


Figura 1 – Curvas ROC (Receiver operating characteristic) dos escores de risco e mortalidade hospitalar na população total. TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; PURSUIT: Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy; Simple Risk Index; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; EMMACE: Evaluation of the Methods and Management of Acute Coronary Events; C-ACS: Canada Acute Coronary Syndrome.

Em relação à mortalidade por todas as causas e SCA não fatal em um ano de seguimento, todos os escores tiveram baixo desempenho, com estatística-C consistentemente abaixo de 0,700. O ProACS só foi estatisticamente superior que o ER C-ACS, que mostrou baixa acurácia discriminatória (estatística-C 0,550). A maioria dos escores mostraram ausência de ajuste.

Discussão

Desenvolvimento de escores de risco em síndromes coronárias agudas

Avanços terapêuticos e o desenvolvimento de estratégias invasivas têm tido um impacto significativo no prognóstico

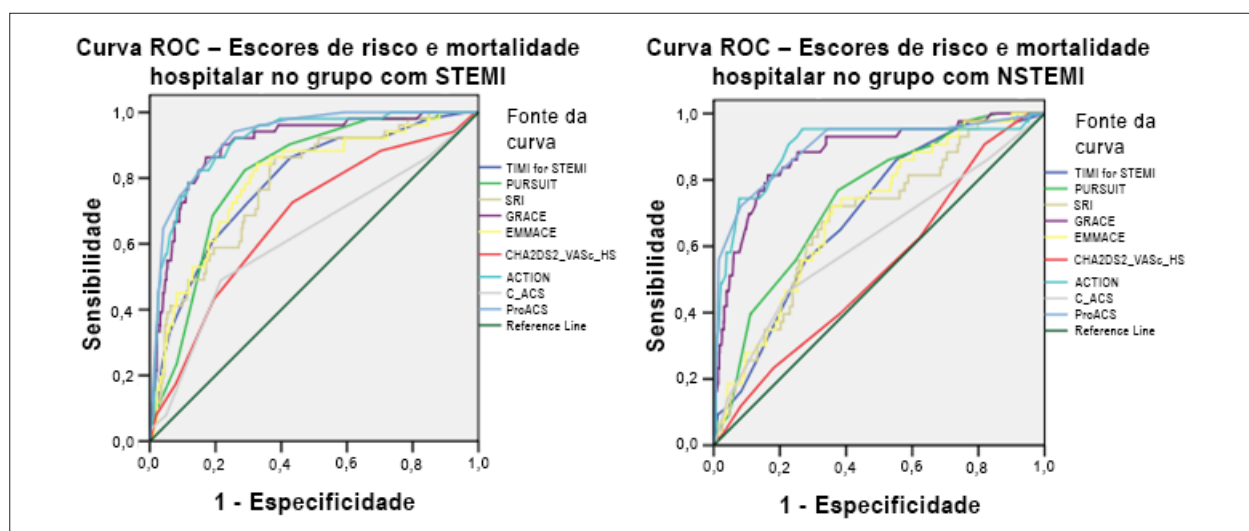


Figura 2 – Curvas ROC (Receiver operating characteristic) de escores de risco e mortalidade hospitalar no grupo de pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST e pacientes com infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST. TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; PURSUIT: Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy; SRI: Simple Risk Index; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; EMMACE: Evaluation of the Methods and Management of Acute Coronary Events; C-ACS: Canada Acute Coronary Syndrome.



Figura 3 – Curvas ROC (Receiver operating characteristic) dos escores de risco e mortalidade por todas as causas e síndrome coronária aguda (SCA) em um ano de acompanhamento. TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; PURSUIT: Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy; SRI: Simple Risk Index; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; EMMACE: Evaluation of the Methods and Management of Acute Coronary Events; C-ACS: Canada Acute Coronary Syndrome.

de SCA.¹⁻³ A estratificação de risco tornou-se uma parte essencial do estabelecimento de uma estratégia de tratamento personalizada em pacientes com SCA, pensando-se nos riscos e nos benefícios de uma abordagem invasiva precoce.^{1,2} Em pacientes com STEMI, a intervenção coronária percutânea primária é a abordagem padrão e, por isso, uma estratificação de risco precoce é menos importante.^{1,3} Contudo, a estratificação de risco em STEMI ainda exerce um importante papel em prever quais pacientes estão em maior risco de morte ou

de SCA recorrente, exigindo, assim, um tratamento médico mais agressivo.¹ Os pacientes com NSTEMI/AI representam um grupo mais heterogêneo, com a estratificação precoce de risco exercendo um papel mais importante na decisão de quais pacientes se beneficiariam mais de uma estratégia invasiva precoce.^{2-5,13} Vários ERs foram desenvolvidos nos últimos 20 anos, com o objetivo de prever quais pacientes estariam em um maior risco de um desfecho pior.³⁻¹³ O simples ER TIMI para pacientes com STEMI⁷ e para NSTEMI/AI¹³

foi desenvolvido a partir de grandes ensaios clínicos, com populações controladas e selecionadas. O TIMI para STEMI⁷ foi formulado no estudo InTIME II, que incluiu um total de 15078 pacientes, todos candidatos à terapia fibrinolítica. Esse ER teve um bom desempenho em identificar os pacientes de alto risco (estatística-C para prever mortalidade intra-hospitalar e mortalidade nas primeiras 24 horas após admissão foi 0,784 e 0,813, respectivamente).⁷ O escore TIMI para NSTEMI/IA foi desenvolvido a partir da base de dados do estudo TIMI 11B, com um total de 3910 pacientes, desempenho satisfatório em prever mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio ou revascularização urgente em 14 dias.¹³ No entanto, uma vez que seu desempenho foi baixo em nossa população, os autores decidiram não usá-lo. O ER SRI também foi calculado a partir do estudo InTIME, com uma coorte de 13 253 pacientes com STEMI. O ER teve bom desempenho em prever mortalidade hospitalar (estatística-C 0,79). O ER PURSUIT foi desenvolvido no estudo "Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin (eptifibatide) Therapy trial", incluindo uma população de 9461 pacientes, com estatística-C de 0,814. Esses ERs são simples e intuitivos, no entanto, pelo fato de terem sido derivados de dados de base de grandes ensaios, tendem a negligenciar pacientes específicos de alto risco.³⁻⁵ O score de risco GRACE foi desenvolvido usando um registro internacional, muito mais representativo dos pacientes do mundo real, com um total de 11389 pacientes.⁶ O ER GRACE teve um desempenho melhor que outros ERs que usaram dados de ensaios clínicos. O GRACE mostrou boa capacidade preditiva de mortalidade hospitalar e em seis meses de acompanhamento.^{6,17} Esse ER foi atualizado usando uma coorte de 48 023 pacientes¹⁸ e se tornou o ER mais utilizado, tanto em pacientes com STEMI como em pacientes com NSTEMI/AI.^{1,2} O ER EMMACE também foi desenvolvido a partir de pacientes admitidos por SCA durante um período de três meses em 1995, perfazendo um total de 2135 pacientes.⁹ Uma fórmula matemática contendo apenas três variáveis – idade, frequência cardíaca e pressão sistólica – foi elaborada e revelou bom desempenho em prever mortalidade de 30 dias (estatística-C de 0,76-0,79). Esse ER é simples e reproduzível.⁹

Em 2014, o *American Journal of Cardiology* publicou um ER que adaptou o simples escore CHA₂DS₂-VASc usado na fibrilação atrial para predição de risco de infarto no escore CHA₂DS₂-VASc-HS.¹⁹ Esse estudo unicêntrico incluiu 407 pacientes.¹¹ Esse escore foi desenvolvido com dados do ACTION Registry-GWTG, que incluiu 145952 pacientes de mais de 300 hospitais dos EUA admitidos tanto por STEMI como por NSTEMI.¹¹ O ER ACTION Registry-GWTG teve bom desempenho na população geral (estatística-C 0,88), bem como em um subgrupo de pacientes.¹¹ Esse escore foi aparentemente uma boa alternativa para o GRACE.

Finalmente, em 2017, a Revista Portuguesa de Cardiologia apresentou um escore novo e simples.³ O ER ProACS, formulado por Timóteo et al.,³ foi desenvolvido a partir de um registro nacional de ACSs. O modelo de risco foi desenvolvido com dados de 17 380 pacientes. A validação interna e externa do escore foi feita com 12 701 e 8 532 pacientes, respectivamente.³ Timóteo et al.,³ elaboraram um ER simples com quatro variáveis – idade, pressão sistólica, classificação KK e elevação do segmento ST (informações facilmente

obtidas mesmo no ambiente pré-hospitalar. O escore teve bom desempenho em prever mortalidade hospitalar tanto em STEMI como em NSTEMI (estatística-C de 0,785 a 0,809). Esse ER foi formulado de maneira similar ao C-ACS, um escore formulado por um grupo canadense e publicado no *American Heart Journal*. O C-ACS é um escore simples contendo quatro variáveis (idade ≥ 75 , classe KK $> I$, pressão sanguínea sistólica < 100 mmHg e frequência cardíaca > 100 batimentos/min).¹⁰ O escore foi desenvolvido a partir do registro de infarto agudo do miocárdio de Quebec (AMI-QUEBEC, *Acute Myocardial Infarction in Quebec*) e do registro Canada ACS-1, com um total de 6182 pacientes.¹⁰ Esse escore teve um bom desempenho em prever mortalidade em curto prazo (estatística-c 0,73-0,75) e em longo prazo (estatística-c 0,73-0,76).¹⁰

Foi objetivo dos autores testar vários ERs, validados no contexto da SCA, e determinar qual escore teve melhor desempenho em equilibrar boa capacidade preditiva, com uso simples e intuitivo. Os autores decidiram aplicar os ERs mencionados acima em uma população de pacientes admitidos por SCA em um único centro, e comparar esses escores ao ProACS.

Escores de risco e mortalidade intra-hospitalar

Quase todos os ERs tiveram bom desempenho. No entanto, o CHA₂DS₂-VASc-HS e o C-ACS não tiveram um desempenho tão bom nesta população (estatística-C de 0,600 e 0,619, respectivamente), embora ambos tenham sido validados para predição de mortalidade em curto prazo. Os escores TIMI para STEMI, PURSUIT, SRI e EMMACE tiveram desempenho moderado, com estatísticas-C de 0,744, 0,775, 0,732 e 0,749, respectivamente. De todos os ERs, três se destacaram – o ProACS, o GRACE e o ACTION Registry-GWTG – alcançando valores de estatística-C extremamente bons – 0,908, 0,904 e 0,890, respectivamente. Esses resultados demonstram maior eficiência que a apresentada em estudos prévios.^{3,6,12,18} O ProACS mostrou resultados expressivos, significativamente melhores que outros ERs, com exceção do ACTION Registry-GWTG e do GRACE. O único contraponto foi um valor inferior a 0,05 no teste de Hosmer-Lemeshow para ambos os escores ProACS e ACTION Registry-GWTG, indicando falta de ajuste do modelo. Tal fato deve-se à presença de pacientes com NSTEMI neste estudo.

Todos os ERs apresentaram melhor desempenho em prever mortalidade hospitalar em STEMI. Mais uma vez, os ERs ProACS, ACTION Registry-GWTG e GRACE foram os que apresentaram melhor desempenho, atingindo estatística-C de 0,923, 0,911 e 0,899, respectivamente. Esses números são particularmente significativos, uma vez que superaram suas coortes de derivação e de validação.^{3,12,18} O ProACS mostrou superioridade estatística em comparação a todos os outros escores, com exceção do ACTION Registry-GWTG, e leve superioridade em comparação ao escore GRACE. Em pacientes STEMI, esses três escores revelaram bom ajuste. Mais uma vez, os escores TIMI para STEMI, PURSUIT, SRI e EMMACE apresentaram desempenho satisfatório (estatística-c de 0,785, 0,809, 0,781 e 0,795, respectivamente). Os escores CHA₂DS₂-VASc-HS e C-ACS não tiveram desempenho esperado, com estatísticas-C de 0,674 e 0,620, respectivamente.

Artigo Original

Quanto a NSTEMI, os escores ProACS, GRACE e ACTION Registry–GWTG atingiram bom poder preditivo, com estatísticas-C de 0,898, 0,878 e 0,895, respectivamente. Nessa população, ambos os escores ProACS e ACTION Registry–GWTG mostraram falta de ajuste, interferindo na qualidade do ajuste desse escore na população geral. O PURSUIT e o EMMACE tiveram desempenho de qualidade moderada, com estatística-C de 0,742 e 0,702, respectivamente. Chama a atenção o melhor desempenho do escore PURSUIT em comparação ao NSTEMI, uma vez que se baseia em pacientes com NSTEMI.^{4,5} Como esperado, os escores TIMI para STEMI e SRI tiveram baixo desempenho (estatística-C de 0,696 e 0,682), já que ambos foram desenvolvidos para pacientes com STEMI.⁷ O C-ACS mostrou baixa acurácia discriminatória (estatística-C 0,618), e o CHA₂DS₂-VASC-HS não foi capaz de prever mortalidade hospitalar em pacientes com NSTEMI (estatística-C de 0,534, $p = 0,453$).

Escores de risco e prognóstico em longo prazo

A maioria dos ERs avaliados foi desenvolvido somente para a predição de prognóstico em curto prazo.³⁻¹³ Nesta população, todos os ERs tiveram baixo desempenho ao prever mortalidade por todas as causas e SCA não fatal em um ano de acompanhamento (estatística-C < 0,7). Quase todos os ERs apresentaram estatística-C de 0,622 a 0,690, sem diferença estatisticamente significativa quando comparado ao ProACS. Vale destacar que o C-ACS não foi capaz de prever um pior prognóstico em longo prazo (estatística C 0,550, $p=0,057$), apesar de ter sido validado para predição de prognóstico em longo prazo.¹⁰ Outros estudos são necessários para desenvolver um ER com melhor acurácia discriminatória em prever prognóstico em longo prazo em pacientes com SCA.

Limitações

Este é um estudo observacional, retrospectivo, unicêntrico de uma pequena população. A análise dos parâmetros foi baseada em dados não randomizados. O tamanho da amostra foi relativamente pequeno e composto por pacientes consecutivos admitidos em um único hospital central, o que pode representar uma amostra enviesada.

Conclusões

Nesta população, vários ERs mostraram boa acurácia discriminatória em prever mortalidade em curto prazo. Os ERs ProACS, GRACE e ACTION Registry–GWTG tiveram um desempenho excelente, com estatística-C em torno de 0,90. Isso revelou a grande capacidade preditiva tanto em pacientes com STEMI como em pacientes com NSTEMI.

Os escores TIMI para STEMI, PURSUIT, SRI e EMMACE tiveram um desempenho razoável. No entanto, o CHA₂DS₂-VASC-HS²⁰ e o C-ACS tiveram baixo desempenho, talvez pelas diferenças entre as coortes nas quais se basearam, e a amostra populacional deste estudo. Nesta população real, é evidente que o ER desenvolvido das bases de dados de grandes registros, tais como o GRACE, o ProACS e o ACTION Registry–GWTG, parecem ter melhor desempenho em comparação aos escores derivados de ensaios clínicos. Os ERs desenvolvidos a partir de ensaios clínicos tendem a incluir populações enviesadas, que evitam pacientes de alto risco. Nenhum dos ERs tiveram bom desempenho em prever prognóstico de longo prazo. Tal fato é compreensível, uma vez que esses escores foram desenvolvidos para a predição de mortalidade de curto prazo.

O ER ProACS mostrou-se um modelo de risco eficaz, com ótimo desempenho nesta população, tanto em pacientes com STEMI como em pacientes com NSTEMI. Esse é um escore intuitivo, que requer somente quatro variáveis facilmente obtidos. Sua simplicidade é comparável somente à do C-ACS, cuja performance foi significativamente baixa em todos os aspectos. Os autores acreditam que o ProACS é um método simples e apropriado para obtenção da estratificação de risco adequada quanto ao prognóstico de curto prazo que se aplica bem à população portuguesa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Gil J, Santos LF; Obtenção de dados: Gil J, Abreu L, Antunes H, Gonçalves ML, Pires MI; Análise e interpretação dos dados: Gil J, Abreu L, Antunes H, Gonçalves ML, Pires MI, Santos LF, Henriques C, Matos A; Análise estatística: Gil J, Henriques C, Matos A; Redação do manuscrito: Gil J, Abreu L, Antunes H; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santos LF, Cabral JC, Santos JO.

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. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
2. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
3. Timóteo AT, Aguiar Rosa S, Afonso Nogueira M, Belo A, Cruz Ferreira R; ProACS Investigators. ProACS risk score: An early and simple score for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol*. 2017;36(2):77-83.
4. de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005;26(9):865-72.
5. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000;101(22):2557-67.
6. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53.
7. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102(17):2031-7.
8. Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP, Cairns R, Charlesworth A, Murphy SA, et al. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy. *Lancet*. 2001;358(9293):1571-5.
9. Dorsch MF, Lawrance RA, Sapsford RJ, Oldham J, Greenwood DC, Jackson BM, et al. A simple benchmark for evaluating quality of care of patients following acute myocardial infarction. *Heart*. 2001;86(2):150-4.
10. Huynh T, Kouz S, Yan AT, Danchin N, O'Loughlin J, Schampaert E, et al. Canada Acute Coronary Syndrome Risk Score: a new risk score for early prognostication in acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2013;166(1):58-63.
11. Cetin M, Cakici M, Zencir C, Tasolar H, Baysal E, Balli MC, et al. Prediction of coronary artery disease severity using CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores and a newly defined CHA2DS2-VASc-HS score. *Am J Cardiol*. 2014;113(6):950-6.
12. McNamara RL, Kennedy KF, Cohen DJ, Diercks DB, Moscucci M, Ramee S, et al. Predicting In-Hospital Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(6):626-35.
13. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. *JAMA*. 2000;284(7):835-42.
14. Santos JF, Aguiar C, Gavina C, Azevedo P, Morais J; Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas da Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes: seven years of activity. *Rev Port Cardiol*. 2009;28(12):1465-500.
15. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
16. Lemeshow S, Hosmer DW Jr. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol*. 1982;115(1):92-106.
17. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291(22):2727-33.
18. Pieper KS, Gore JM, FitzGerald G, Granger CB, Goldberg RJ, Steg G, et al. Validity of a risk-prediction tool for hospital mortality: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Am Heart J*. 2009;157(6):1097-105.
19. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
20. Taşolar H, Çetin M, Ballı M, Bayramoğlu A, Otlı YÖ, Türkmen S, et al. CHA2DS2-VASc-HS score in non-ST elevation acute coronary syndrome patients: assessment of coronary artery disease severity and complexity and comparison to other scoring systems in the prediction of in-hospital major adverse cardiovascular events. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(10):742-8.



O Escore ProACS é Apenas Mais Um Escore de Estratificação de Risco ou Está Pronto Para Sua Implementação Na Prática Clínica?

Is ProACS Score Just another Risk Stratification Score, or is it Ready for Implementation in Clinical Practice?

Ana Teresa Timóteo^{1,2} 

Departamento de Cardiologia - Hospital Santa Marta, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central,¹ Lisboa – Portugal

NOVA Medical School,² Lisboa – Portugal

Minieditorial referente ao artigo: Aplicação de Escores de Risco em Síndromes Coronárias Agudas: Como o ProACS se Comporta Diante de Outros Escores de Risco?

Desde a primeira publicação do Escore de Risco Framingham no final dos anos 50, derivado de dados obtidos em um estudo observacional para investigar fatores de risco cardiovascular, vários outros escores de risco foram criados em todo o mundo e têm se tornado cada vez mais populares, particularmente nos últimos 10 a 20 anos, em medicina cardiovascular. O objetivo de um escore de risco é individualizar o risco para um certo paciente através do uso de equações funcionais baseadas em múltiplos fatores de risco. Pacientes de alto risco devem ser submetidos a intervenções específicas para melhorar o desfecho.

Apesar deste enorme aumento no desenvolvimento de escores de risco, a maioria não foi implementada na prática clínica. De fato, muitos modelos mostraram baixo desempenho preditivo (conforme avaliado por sua calibração e discriminação) e alguns são mal relatados ou foram desenvolvidos utilizando métodos inadequados. Por essa razão, diretrizes internacionais foram criadas para o adequado desenvolvimento e relato de modelos preditivos.¹ Para que esse objetivo seja alcançado, ele deve incluir uma seleção adequada da coorte de desenvolvimento, metodologia adequada para seleção de variáveis e uma validação adequada, tanto interna quanto externa. De fato, a validação externa é particularmente importante, porque testa o desempenho de um modelo preditivo em uma coorte diferente de pacientes independentes, onde eles geralmente têm um desempenho menos satisfatório. Também pode permitir a comparação com outros instrumentos de estratificação de risco. Este passo é essencial para uma implementação segura na prática clínica.

A estratificação de risco é importante porque as populações são heterogêneas e apresentam um amplo espectro de risco. Atualmente, há tratamentos muito caros e potentes, também com risco aumentado de eventos adversos e, portanto, as decisões de manejo devem ser apoiadas com instrumentos de

estratificação de risco, embora o julgamento clínico continue sendo essencial nessas decisões. Infelizmente, na prática clínica, há uma percepção equivocada do clínico de que o uso de indicadores de risco individuais é suficiente para prever o desfecho e também há a crença de que o uso de regras de previsão pode levar ao tratamento excessivo e que elas consomem tempo.² Isso leva ao paradoxo risco-tratamento, o que, em muitos casos, resultará em tratamento inadequado e desfecho ruim em pacientes com risco muito alto.

Nessa revista, Gil et al.,³ apresentam um artigo onde compararam vários escores de estratificação de risco bem conhecidos, derivados tanto de ensaios clínicos randomizados quanto de registros.³ Eles também incluíram alguns escores desenvolvidos para outros fins de estratificação de risco em medicina cardiovascular. Os escores que apresentaram a melhor previsão de mortalidade intra-hospitalar foram os escores GRACE, ACTION-Registry-GWTG e ProACS, mas para o desfecho em longo prazo, nenhum dos escores estudados foi apropriado. Trata-se de uma análise retrospectiva realizada em 1.452 pacientes internados com síndrome coronariana aguda (SCA), 45,1% com infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST, com mortalidade intra-hospitalar de 6,5% e 9,9% de morte/SCA não-fatal durante um período de seguimento de 1 ano.

O escore de risco ProACS foi desenvolvido com um propósito muito específico de fornecer um escore de risco simples e muito fácil, com variáveis imediatas, que poderiam ser aplicadas inicialmente, no primeiro contato com o médico, para melhor decidir sobre a estratégia de manejo do paciente.⁴ O ProACS foi desenvolvido a partir de um dos maiores registros mundiais, o *Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes* (Registro Português de Síndromes Coronarianas Agudas), que incluiu mais de 45.000 pacientes.⁵ No estudo de desenvolvimento, esse escore mostrou boa discriminação em todas as coortes do estudo (desenvolvimento, validação interna e externa), e resultados semelhantes também foram relatados em uma coorte de validação externa independente.^{4,6} A calibração foi adequada em todos esses estudos. Entretanto, os resultados foram um pouco piores em comparação ao escore de risco GRACE, e foi incluída uma recomendação de que esse estudo deveria ser utilizado apenas como escore de estratificação de risco inicial, com o escore de risco GRACE a ser utilizado posteriormente, após a hospitalização. Surpreendentemente, no presente estudo, a discriminação do ProACS foi ainda alta, com

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Síndrome Coronariana Aguda; Pontuação de Progressão; Probabilidade; Fatores de Risco; Prognóstico.

Correspondência: Ana Teresa Timóteo •

Hospital Santa Marta - Departamento de Cardiologia - Rua Santa Marta, 1110, Lisboa – Portugal
E-mail: ana_timoteo@yahoo.com

DOI: 10.5935/abc.20190122

estatística-c similar quando comparada com os escores de estratificação de risco mais potentes, mas a calibração não foi adequada, particularmente na coorte com SCA sem supradesnívelamento do segmento ST.

Um achado importante é que o escore de risco ProACS é muito semelhante ao escore de risco C-ACS;⁷ no entanto, este último foi desenvolvido no Canadá com diferentes características dos pacientes e mostrou discriminação muito baixa na população portuguesa, ressaltando a importância dos estudos de validação externa regional. Além disso, os escores de risco desenvolvidos a partir de ensaios clínicos randomizados foram menos úteis em comparação com os escores de risco desenvolvidos a partir de registros, em coortes mais representativas de populações do mundo real. A coorte de ensaios clínicos é muito seletiva, limitando a extrapolação para populações em geral; os pacientes são geralmente mais jovens e saudáveis, com menor taxa de comorbidades e os ensaios clínicos não reproduzem práticas e estratégias utilizadas na maioria dos centros. Por essa razão, a validade externa dos modelos derivados de ensaios clínicos é geralmente menor, como observado no presente estudo.

O principal objetivo do escore de risco ProACS é estratificar imediatamente o risco em pacientes com SCA para decidir sobre o manejo adequado e, portanto, seu objetivo principal

é o desfecho em curto prazo. Os resultados no seguimento de longo prazo não foram adequados. Para o desfecho em longo prazo, a inclusão de outras variáveis, como função renal, troponinas e outras, também é importante.

O que não deve ser esquecido é que, para cada escore de estratificação de risco, os estudos de impacto também devem ser realizados após a validação externa. De fato, a validade externa não significa que os efeitos clínicos benéficos serão obtidos quando utilizarmos um escore de risco e ela não fornece informações sobre os possíveis eventos adversos. Os estudos de impacto são essenciais e devem ser estudados separadamente do desenvolvimento e da validação, preferencialmente em ensaios clínicos randomizados e geralmente não são realizados. Considerando os fatos expostos, os pesquisadores devem dedicar mais tempo à validação e avaliação do impacto dos modelos existentes, em vez de desenvolver mais modelos que provavelmente nunca serão utilizados na prática clínica. Este deve ser o próximo passo para apoiar definitivamente o uso do escore de risco ProACS na prática clínica.

Com base nos resultados apresentados neste estudo, o escore de risco ProACS provavelmente logo será implementado na prática clínica, devido à sua aplicação fácil e simples na prática clínica e alta discriminação apresentada, mas estudos de impacto são necessários.

Referências

1. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent Reporting of a multivariate prediction model for individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):55-63.
2. Eichler K, Zoller M, Tschudi P, Steurer J. Barriers to apply cardiovascular prediction rules in primary care: a postal survey. *BMC Fam Pract*. 2007 Jan 3;8:1
3. Gil J, Abreu L, Antunes H, Gonçalves ML, Pires MI, Santos LF, et al. Aplicação de escores de risco em síndromes coronárias agudas: como o ProACS se comporta diante de outros escores de risco? *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(1):20-30
4. Timoteo AT, Aguiar Rosa S, Afonso Nogueira M, Belo A, Cruz Ferreira R, ProACS Investigators. ProACS risk score: an early and simple score for risk stratification in patients with acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol*. 2017;36(2):77-83.
5. Timoteo AT, Mimoso J, em nome dos investigadores do Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas. Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes (ProACS): 15 years of a continuous and prospective registry. *Rev Port Cardiol*. 2018;37(7):563-73.
6. Timoteo AT, Aguiar Rosa S, Nogueira MA, Belo A, Cruz Ferreira R. External validation of the ProACS score for stratification of patients with acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol*. 2016;35(6):323-8.
7. Huynh T, Kouz S, Yan AT, Danchin N, O'Loughlin J, Schamparet E, et al. Canada Acute Coronary Syndrome Risk Score: a new risk score for early prognostication in acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2013;166(1):58-63.



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

Níveis de Sirtuína 1, 3 e 6 em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio

Serum Sirtuin 1, 3 and 6 Levels in Acute Myocardial Infarction Patients

Emrullah Kızıltunc,¹ Arzu Kösem,² Can Özkan,¹ Burcu Uğurlu Ilgin,³ Harun Kundi,^{1,4} Mustafa Çetin,¹ Ender Ornek¹

TC Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Cardiology,¹ Ankara – Turquia

TC Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Medical Biochemistry,² Ankara – Turquia

TC Sağlık Bakanlığı Gazi Mustafa Kemal Devlet Hastanesi – Cardiology,³ Ankara – Turquia

Beth Israel Deaconess Medical Center – Cardiology,⁴ Boston, Massachusetts – EUA

Resumo

Fundamento: As sirtuínas podem atuar em muitos processos celulares, como a apoptose, reparo de DNA e metabolismo de lipídios e de glicose. Estudos experimentais sugeriram que alguns tipos de sirtuínas possam ter efeitos protetores contra disfunção endotelial, aterosclerose, hipertrofia cardíaca e lesão decorrente de reperfusão. Dados sobre as sirtuínas em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) são escassos.

Objetivos: Avaliar as mudanças temporais dos níveis de sirtuína 1, 3 e 6 entre pacientes com IAM e indivíduos controles; investigar a associação entre os níveis de sirtuína 1, 3 e 6 e marcadores prognósticos de IAM.

Métodos: Quarenta pacientes com IAM e 40 pacientes com artérias coronárias normais foram incluídos. Foram avaliados fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), concentrações séricas de pró-BNP, proteína C-reativa, sirtuína 1, sirtuína 3 e de sirtuína 6. Pico de troponina T, escore GRACE, concentrações de sirtuínas no primeiro e no segundo dia foram registrados dos pacientes com IAM. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Os níveis de sirtuína 1, 3 e 6 em pacientes com IAM foram similares aos de pacientes com coronária normal. Não foram observadas mudanças temporais nos níveis de sirtuína 1, 3 e 6 no curso do IAM. Nenhuma correlação evidente foi observada dos níveis de sirtuína com os seguintes parâmetros: pró-BNP, proteína C-reativa, pico de troponina e FEVE. Níveis basais de sirtuína 1 e 6 apresentaram correlação positiva com a duração da reperfusão. Os níveis basais de sirtuína 3 correlacionaram-se negativamente com o escore GRACE.

Conclusão: Os níveis de sirtuína 1, 3 e 6 em pacientes com IAM foram similares aos de pacientes com artérias coronárias normais. Este estudo não apresenta evidência de possíveis efeitos protetores da sirtuína 1, 3 e 6 em pacientes com IAM. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):33-39)

Palavras-chave: Sirtuínas/efeitos dos fármacos; Aterosclerose; Metabolismo de Lipídeos; Endotélio/disfunção; Cardiomegalia; Senescência Celular; Carcinogênese.

Abstract

Background: Sirtuins may act in many cellular processes like apoptosis, DNA repair and lipid/glucose metabolism. Experimental studies suggested some sirtuin types may have protective effects against endothelial dysfunction, atherosclerosis, cardiac hypertrophy and reperfusion injury. Data about sirtuins in acute myocardial infarction (AMI) patients are scarce.

Objectives: To investigate temporal changes of serum sirtuin 1,3 and 6 levels in AMI patients; to compare the serum sirtuin 1,3 and 6 levels between AMI patients and control subjects; and to investigate the association of serum sirtuin 1,3 and 6 levels with prognostic markers of AMI.

Methods: Forty patients with AMI and 40 patients with normal coronary arteries were included. Left ventricular ejection fraction (LVEF), serum proBNP, CRP, sirtuin 1, sirtuin 3 and sirtuin 6 levels were processed. Peak troponin T levels, GRACE score, first day / second day sirtuin levels were recorded of AMI patients. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: Serum sirtuin 1,3 and 6 levels in AMI patients were similar to those in normal coronary patients. No temporal change in serum sirtuin 1,3 and 6 levels were found in AMI course. No correlation was evident between the sirtuin levels and the following parameters: proBNP, CRP, peak troponin and LVEF. Baseline sirtuin 1 and 6 levels were positively correlated with reperfusion duration. Baseline sirtuin 3 levels were negatively correlated with GRACE score.

Conclusion: Serum sirtuin 1,3 and 6 levels in AMI patients were similar to those in normal coronary patients. This study does not represent evidence of the possible protective effects of sirtuin 1, 3 and 6 in AMI patients. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):33-39)

Keywords: Sirtuins/drug effects; Atherosclerosis; Lipid Metabolism; Endothelium/dysfunction; Cardiomegaly; Cellular Senescence; Carcinogenesis

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

Correspondência: Emrullah Kızıltunc •

TC Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Cardiology

Talatpaşa Bulvarı, N° 44, Altındağ, Ankara 06100 – Turquia

E-mail: e.kiziltunc@gmail.com

Artigo recebido em 21/08/2018, revisado em 25/10/2018, aceito em 01/11/2018

DOI: 10.5935/abc.20190114

Introdução

As sirtuínas são uma classe de enzimas dependentes de Nicotinamida-Adenina Dinucleotídeo (NAD), composta de sete proteínas, as Sirt 1-7.¹ A função mais conhecida das sirtuínas é a de deacetilação, mas essas enzimas também podem atuar como mono-ADP ribosiltransferase, lipoamidase, demalonilase e desucinilase.^{2,3} As sirtuínas estão envolvidas em vários processos biológicos como apoptose, sobrevivência celular, reparo de DNA/envelhecimento celular e metabolismo de lipídio/glicose.⁴ Informações acerca do papel das sirtuínas na carcinogênese, envelhecimento e inflamação também são crescentes.^{4,5} Além disso, existem evidências de que níveis circulantes de sirtuínas estejam associados com fragilidade, redução de massa de gordura e diabetes mellitus.⁶⁻⁸ Avanços também tem ocorrido no conhecimento atual sobre as funções das sirtuínas no sistema cardiovascular na saúde e na doença. Estudos experimentais recentes mostraram o possível papel das sirtuínas em várias doenças cardiovasculares como hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca, disfunção endotelial e aterosclerose.^{9,10}

A sobrevivência de pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) melhorou significativamente com o avanço de terapias a base de cateter e o aumento do número de unidades coronarianas disponíveis; porém, causou aumento na população de pacientes com insuficiência cardíaca.¹¹ A redução do tamanho do infarto é crucial para diminuir a probabilidade de ocorrência de insuficiência cardíaca clínica e melhorar o prognóstico de pacientes com IAM. A reperfusão precoce e a redução do dano decorrente da reperfusão são abordagens básicas para diminuir o tamanho do infarto. No entanto, existem muitas variáveis determinantes do tamanho do infarto, e pouco se sabe sobre os mecanismos moleculares subjacentes. Inflamação, trombogenicidade, e estresse oxidativo podem afetar não só o tamanho e o prognóstico do infarto.¹²⁻¹⁴ Estudos experimentais revelaram que a sirtuína 1, 3 e 6 têm efeitos benéficos no combate à aterosclerose, à dislipidemia, ao estresse oxidativo, à disfunção endotelial e à inflamação. Ainda, é possível que a sirtuína 1 e a sirtuína 3 atuem vias cardioprotetoras no IAM.⁹ Assim, os níveis séricos de sirtuína podem estar associados com menor tamanho do infarto do miocárdio e marcadores de um bom prognóstico em pacientes com IAM. Em nosso conhecimento, não existem dados publicados na língua inglesa sobre a associação dos níveis de sirtuína 1, 3 e 6 com marcadores prognósticos de pacientes com IAM. O objetivo deste estudo piloto foi investigar mudanças temporais nos níveis de sirtuína 1, 3 e 6 em pacientes com IAM, avaliar se os níveis de sirtuína 1, 3 e 6 em pacientes com IAM são diferentes de indivíduos controles e avaliar a associação entre os níveis séricos de sirtuína 1, 3 e 6 e marcadores prognósticos de pacientes com IAM, tais como valor de pico de troponina sérica, níveis séricos de pró-BNP, escore GRACE e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pós-IAM.

Métodos

O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética local e todos os participantes assinaram o termo de consentimento. Foram incluídos neste estudo transversal pacientes com IAM com elevação do segmento ST (STEMI)

e pacientes com artérias coronárias normais entre junho de 2017 e novembro de 2017. Os pacientes com STEMI foram diagnosticados segundo a terceira definição de IAM.¹⁵ Foi realizada uma primeira intervenção coronária percutânea, na qual todos os pacientes com STEMI receberam terapia mediada por fio guia. Foram calculados escore de risco GRACE¹⁶ e escore de risco TIMI¹⁷ dos pacientes com IAM. O tempo entre o início dos sintomas e a reperfusão, local do infarto no eletrocardiograma e presença de angina pectoris pré-infarto foram registrados. Os níveis séricos de lipídios, resultados de testes de função renal e hepática, resultados de hemograma, glicose de jejum e pico de troponina sérica também foram registrados. Os níveis de proteína C-reativa e de pró-BNP foram medidos no primeiro dia de ataque isquêmico nos pacientes com IAM. As amostras venosas foram obtidas na admissão, 24h e 48h do infarto para dosagem de sirtuína 1, 3 e 6, a fim de se avaliar se houve alguma mudança temporal em seus níveis após o infarto. Níveis séricos de lipídios, resultados de testes de função renal e hepática, hemograma, e glicose de jejum foram obtidos do laboratório local, e as amostras de sangue para dosagem de proteína C-reativa, pró-BNP e sirtuína foram obtidas após angiografia coronária em pacientes com artéria coronária normal. Ecocardiografia transtorácica foi realizada, e a FEVE, diâmetro diastólico final, e espessura da parede posterior e do septo foram registrados em todos os pacientes. Para a determinação dos níveis de sirtuína, todas as amostras foram centrifugadas a 4000 rpm por 10 minutos, os soros separados e congelados a -80 °C. As concentrações de sirtuína 1, 3 e 6 foram medidas simultaneamente utilizando-se kits de ELISA para sirtuína humana (YL Biotech, Shanghai, PRC).

Os critérios de exclusão foram: pacientes com história de IAM, doença arterial coronariana estável, doença arterial periférica, insuficiência cardíaca ou doença de válvula cardíaca, pacientes com doença maligna, infecção ativa, doença inflamatória crônica, doença renal ou hepática.

Análise estatística

As análises foram realizadas pelo programa SPSS 18.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago, IL). Para as variáveis contínuas, a normalidade da distribuição foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os resultados das variáveis com distribuição normal foram apresentados em média e desvio padrão, e os resultados das variáveis com distribuição não normal em mediana e intervalo interquartil (25-75). As comparações das variáveis contínuas foram realizadas pelo teste *t* para amostras independentes ou pelo teste de Mann-Whitney, de acordo com o padrão de distribuição. As comparações das variáveis categóricas foram realizadas pelo teste do qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher. Ao avaliar a associação entre sirtuínas e marcadores prognósticos de IAM, os coeficientes de correlação e sua significância foram calculados pelo teste de Spearman. Em pacientes com IAM, níveis séricos de sirtuína 1, 3 e 6 foram determinados na admissão, e no primeiro e no segundo dia do infarto. O teste de Friedman foi conduzido para testar se houve uma mudança temporal significativa nos níveis séricos de sirtuína nos pacientes com IAM. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Quarenta pacientes consecutivos com STEMI e 40 pacientes consecutivos controles com artérias coronárias normais foram incluídos no estudo. As características clínicas e laboratoriais basais dos participantes são apresentadas na Tabela 1. A contagem de leucócitos e de neutrófilos, níveis séricos de creatinina, proteína C-reativa, valores de pró-BNP e índice de massa do ventrículo esquerdo foram significativamente maiores no grupo com IAM que no grupo controle. O grupo controle foi composto por um maior número de pacientes do sexo feminino e um menor número de fumantes. A média de contagem de plaquetas e a média da FEVE foram significativamente menores no grupo IAM que nos controles. Não foi observada mudança temporal significativa nos níveis séricos de sirtuína nos pacientes com IAM (Figura 1).

As características clínicas e laboratoriais do IAM são apresentados na Tabela 2. Quinze pacientes apresentaram angina pectoris pré-infarto antes do insulto isquêmico. A média de pico de troponina foi de 41,6 ng/L em pacientes sem angina pré-infarto e de 28,2 ng/L em pacientes com angina pré-infarto ($p = 0,202$). Os níveis basais de sirtuína 1, 3 e 6 foram similares nos pacientes com e sem angina pré-infarto. Nenhuma correlação foi evidente entre os níveis séricos basais de sirtuína e os seguintes parâmetros: níveis de proteína C-reativa, pico de troponina T, níveis de pró-BNP, e FEVE. Os níveis basais de sirtuína 1 e 6 apresentaram correlação positiva com a duração da reperfusão. Por outro lado, os níveis basais de sirtuína 3 apresentaram correlação negativa com o escore GRACE (Tabela 3).

Discussão

Neste estudo piloto, nós avaliamos os níveis séricos de sirtuína 1, 3 e 6 nos pacientes com IAM e pacientes com artérias coronárias normais. Observamos que as medianas das concentrações de sirtuína não apresentou mudança temporal significativa no curso do IAM. Não houve correlação entre os níveis de sirtuína e os marcadores prognósticos de IAM, como pico de troponina, pró-BNP, proteína C-reativa e FEVE. Além disso, observamos uma correlação negativa significativa entre os níveis de sirtuína 3 e o escore GRACE.

A doença cardiovascular aterosclerótica é a principal causa de morte em todo o mundo.¹⁸ Avanços na prevenção primária e secundária têm ocorrido na tentativa de diminuir a carga dessa doença devastadora.¹⁹ A patogênese da aterosclerose é complexa, e pesquisas sobre a base molecular da aterosclerose vem sendo realizadas em todo o mundo. Neste contexto, este estudo avaliou os níveis séricos da sirtuína 1, 3 e 6 em pacientes com IAM. Dados preliminares sobre as sirtuínas nas doenças cardiovasculares foram obtidas de estudos experimentais. Foi demonstrado que a sirtuína 1 exibe propriedades antiaterogênicas pela ativação da enzima óxido nítrico sintase endotelial e pela redução da formação de células espumosas pelos macrófagos inibindo-se o fator nuclear κB .^{20,21} Outro estudo mostrou que a sirtuína 1 reduz os níveis de LDL colesterol.²² Além disso, a sirtuína tem efeitos antitrombóticos além dos outros efeitos ateroprotetores mencionados acima.²³ O estresse oxidativo exerce um importante papel na patogênese da aterosclerose, e o papel antioxidante da sirtuína 3 foi relatado

em estudos prévios.^{24,25} A sirtuína 6 apresenta propriedades anti-inflamatórias e reduz os níveis de LDL.^{26,27} Dados sobre sirtuínas e doenças cardiovasculares em humanos são ainda limitados. Gorenne et al.,²⁸ relataram que a expressão de sirtuína 1 está reduzida na placa aterosclerótica da carótida humana.²⁸ Breitenstein et al.,²⁹ observaram que a expressão da sirtuína 1 em monócitos periféricos foi menor em pacientes com doença arterial coronariana em comparação a indivíduos saudáveis. Com base em nossos resultados, este estudo pode levantar um debate sobre as funções protetoras das sirtuínas 1, 3 e 6 nas doenças cardiovasculares. A primeira questão refere-se à associação entre aterosclerose e sirtuínas. Em nosso estudo, não foi observada diferença nas medianas das concentrações de sirtuína 1, 3 e 6 entre os grupos. Em nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a comparar os níveis séricos de sirtuína entre pacientes com IAM e pacientes com artéria coronária normal. Existem vários estudos avaliando os níveis de sirtuína 1 na aterosclerose, utilizando diferentes métodos. Breitenstein et al.,²⁹ mediram os níveis de mRNA de sirtuína 1 nos monócitos periféricos, e Gorenne et al.,²⁸ mediram os níveis de mRNA da sirtuína 1 e a quantificaram a expressão proteica em materiais da endarterectomia carótida em humanos.²⁸ Enquanto esses estudos mostraram uma associação negativa entre aterosclerose e expressão de sirtuína, Kilic et al.,³⁰ relataram que os níveis de sirtuína 1 foram maiores nos pacientes com doença arterial coronariana estável que em pacientes controles.³⁰

Considerando todos esses dados, a causalidade entre as sirtuínas e a aterosclerose em humanos requer mais estudos. Ainda, nós primeiramente investigamos a mudança temporal dos níveis de sirtuína 1, 3 e 6 no curso do IAM, e não encontramos nenhuma alteração significativa entre a admissão e o primeiro e segundo dias do IAM. Outra questão que necessita ser investigada é a associação entre inflamação e níveis de sirtuína. Em nosso estudo, os níveis de proteína C-reativa, um marcador inflamatório amplamente aceito, não se correlacionaram com sirtuína 1 e 3, e se correlacionaram com os níveis de sirtuína 6. Conforme mencionamos acima, estudos experimentais sugeriram que as sirtuínas possuem efeitos anti-inflamatórios, e há a hipótese de que esse seja um de seus mecanismos para ateroproteção.³¹ Nós esperávamos encontrar uma associação negativa entre sirtuínas e proteína C-reativa, mas nossos resultados não confirmaram essa hipótese. Apesar de a sirtuína 6 possuir características anti-inflamatórias, é possível que a SIRT6 haja na regulação positiva da indução da expressão de citocinas pró-inflamatórias tanto em células imunes inatas como em células imunes adaptativas. Assim, a correlação positiva entre sirtuína 6 e proteína C-reativa encontrada em nosso estudo possa ser interpretada nesse contexto.³²

Ainda, merecem destaque nossos resultados sobre a associação entre sirtuínas e os parâmetros refletindo o tamanho do infarto, tal como pico de troponina T, FEVE e níveis de pró-BNP. A abertura da artéria obstruída e o reestabelecimento do fluxo sanguíneo são o principal foco do tratamento do IAM. No entanto, autores sugeriram que a restauração do fluxo sanguíneo possa ocasionar maior dano miocárdio, o que foi denominado lesão da reperfusão.³³ Obstrução microvascular, contração aumentada dos miócitos, necrose das bandas de contração, geração de radicais livres e acúmulo de células inflamatórias são os mecanismos propostos nesse processo.³⁴

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes estudados

	Pacientes controle n = 40	Pacientes com IAM	Valor de p
Idade, anos	59 ± 9	57 ± 14	0,481
Sexo, masculino, n (%)	23(57,5)	37(92,5)	< 0,001
Hipertensão, n (%)	20(50)	14(35)	0,175
Tabagismo, n (%)	8(20)	27(67,5)	< 0,001
Diabetes Mellitus, n(%)	16(40)	11(27,5)	0,237
História familiar de DAC, n (%)	4(10)	10(25)	0,077
Dislipidemia, n (%)	3(7,5)	5(12,5)	0,456
Glicemia de jejum, mmol/L	5,8(5,3-6,7)	5,9(5,4-8,2)	0,164
Creatinina, µmol/L	75 ± 16	84 ± 14	0,006
Colesterol Total, mmol/L	4,9 ± 1,0	4,8 ± 0,9	0,675
HDL, mmol/L	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,2	0,101
LDL, mmol/L	2,7 ± 0,9	2,9 ± 0,8	0,392
Triglicerídeos, mmol/L	4,3 ± 2,2	3,9 ± 2,2	0,385
Hemoglobina, g/dL	14,6 ± 1,9	14,7 ± 1,8	0,904
Contagem de plaquetas, *10 ³	279 ± 70	229 ± 52	0,001
Contagem de leucócitos, *10 ³	8,5 ± 1,9	11,6 ± 3,1	< 0,001
Contagem de neutrófilos, *10 ³	5,1 ± 1,4	8,8 ± 3,1	< 0,001
Contagem de linfócitos, *10 ³	2,6 ± 0,9	2,0 ± 0,9	0,001
Contagem de monócitos, *10 ³	0,8 ± 0,9	0,7 ± 0,3	0,581
Proteína C-reativa, nmol/L	28,5(9,5-57,1)	85,7(38,1-180,9)	< 0,001
Pró-BNP, ng/L	48,8(24,2-113,0)	500,9(282,0-1309,0)	< 0,001
Sirtuínas, ng/ml			
Sirtuína 1 basal	2,74(2,30-3,64)	2,53(2,06-3,21)	0,192
Sirtuína 1 primeiro dia	NA	2,24(1,89-2,89)	
Sirtuína 1 segundo dia	NA	2,08(1,55-3,18)	
Sirtuína 3 basal	2,62(2,16-3,34)	2,40(1,29-3,29)	0,204
Sirtuína 3 primeiro dia	NA	2,46(1,37-2,97)	
Sirtuína 3 segundo dia	NA	2,30(1,36-3,55)	
Sirtuína 6 basal	1,13(0,89-2,25)	1,00(0,78-1,37)	0,172
Sirtuína 6 primeiro dia	NA	1,16(0,87-1,56)	
Sirtuína 6 segundo dia	NA	1,19(0,85-1,80)	
FE, %	64 ± 2	47 ± 8	< 0,001
LVMl, gr/m ²	87,3 ± 14,6	94,4 ± 16,3	0,044

Variáveis contínuas em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil; 25-75) IAM: infarto agudo do miocárdio; BNP: peptídeo natriurético cerebral; DAC: doença arterial coronariana; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; FE: fração de ejeção; LVMl: índice de massa do ventrículo esquerdo

O pré-condicionamento isquêmico, o qual reduz o dano decorrente da reperfusão, pode ser considerado um episódio transiente, sub-letal, que torna o miocárdio mais resistente a um período isquêmico letal e permanente. Desde sua primeira descrição por Murry et al.,³⁵ o pré-condicionamento isquêmico requer interações moleculares intracelulares complexas, e seu mecanismo molecular ainda é incerto.³⁶ Sugere-se que alguns tipos de sirtuína reduz o dano causado pela reperfusão da

isquemia. Em um estudo experimental, a inibição da sirtuína 1 resultou na redução do efeito cardioprotetor do bakuchiol em ratos.³⁷ A abertura da permeabilidade dos poros de transição das mitocôndrias é crucial na fisiopatologia da lesão decorrente da reperfusão. A sirtuína 3 promove a deacetilação do componente regulatório da permeabilidade do poro de transição mitocondrial, e miócitos de ratos deficientes dessa proteína apresentou aumento no volume mitocondrial devido ao aumento no

Artigo Original

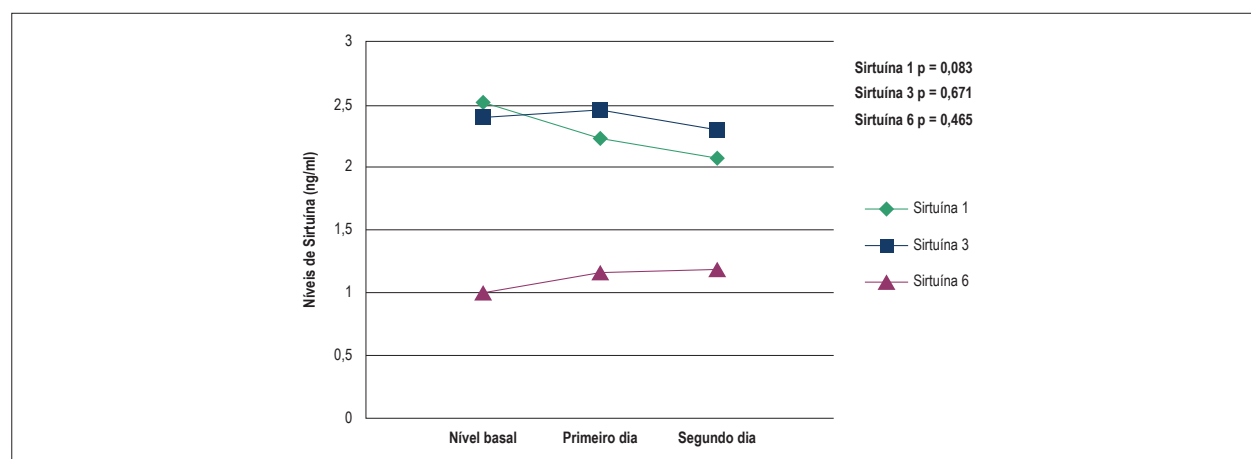


Figura 1 – Níveis séricos de sirtuína (valores em mediana) no dia 1 e 2 do infarto agudo do miocárdio; mudanças temporais dos níveis séricos de sirtuína 1, 3 e 6 não foram estatisticamente significativas no curso do infarto agudo do miocárdio.

Tabela 2 – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com infarto agudo do miocárdio (n = 40)

Presença de angina pré-infarto, n(%)	15(37,5)
Tempo entre início dos sintomas até perfusão (minutos)	225(120-300)
Escore GRACE	
Mortalidade hospitalar	126(104-149)
Mortalidade em seis meses	101(77-124)
IM hospitalar/mortalidade	188(151-209)
IM /mortalidade em seis meses	148(121-167)
Classe Killip	
1	38(95)
2	1(2,5)
3	1(2,5)
Escore de risco TIMI	2(1-4)
Troponina T (ng/L)	
Basal	4,67(1,00-34,27)
Primeiro dia	28,50(7,08-58,70)
Segundo dia	14,11(6,46-39,95)
Pico	30,18(10,53-63,40)
Localização do IM n(%)	
Anterior	17(42,5)
Inferior	22(55)
Lateral	1(2,5)
Artéria relacionada ao infarto n(%)	
DAE	18(45)
Cx	3(7,5)
ACD	19(47,5)
Nefropatia induzida por contraste; n(%)	4(10)

IAM: infarto agudo do miocárdio; Cx: artéria circunflexa esquerda DAE: artéria descendente anterior esquerda; ACD: artéria coronária direita; TIMI: trombólise no infarto do miocárdio (thrombolysis in myocardial infarction)

número desses poros abertos.³⁸ No presente estudo, nós investigamos a existência de qualquer associação entre os níveis de sirtuína e marcadores do tamanho do infarto. Não foi observada correlação entre os níveis de sirtuína e pico de troponina, FEVE ou níveis de pró-BNP em pacientes com IAM. Esses achados indicam ausência de associação entre os níveis de sirtuína 1, 3 e 6 e o tamanho do infarto. Angina pectoris pré-infarto pode ser usado como marcador substituto do pré-condicionamento isquêmico na prática diária, e está associado com valores reduzidos de troponina em pacientes com IAM.³⁹ Apesar do pequeno número de pacientes para de estabelecer uma conclusão, não foram observadas diferenças evidentes nos níveis de sirtuína 1, 3 e 6 entre pacientes com e sem angina pré-infarto.

Por fim, temos que comentar a associação entre os níveis de sirtuína 3 e o escore GRACE, e entre a duração da reperfusão e os níveis de sirtuína 1 e 6. O escore GRACE é um escore de risco para morbidade e mortalidade bem conhecido e validado em pacientes com IAM.¹⁶ Apesar de não termos encontrado nenhuma correlação entre os níveis de sirtuína 3 e marcadores prognósticos, tais como troponina, pró-BNP e FEVE, a correlação negativa entre sirtuína 3 e escore GRACE pode motivar o desenvolvimento de mais estudos sobre o papel da sirtuína 3 na avaliação de risco em pacientes com IAM. Encontramos uma correlação positiva entre os níveis de sirtuína 1 e 6 e a duração da reperfusão. O tempo entre o início dos sintomas e a reperfusão não foi um marcador de mortalidade em pacientes com STEMI.⁴⁰ Apesar de haverem mostrado correlação positiva com a duração da reperfusão, a sirtuína 1 e a sirtuína 6 não se correlacionaram com marcadores prognósticos em pacientes com IAM.

O estudo apresenta algumas limitações. O pequeno tamanho da amostra parece ser a principal limitação do estudo. Outra limitação importante são as diferenças metodológicas em relação a estudos anteriores. Em estudos prévios, a análise da sirtuína foi realizada com espécimes de placas ateroscleróticas ou células mononucleares periféricas para a quantificação de RNA de sirtuína. Em nosso estudo,

Tabela 3 – Análise de correlação entre as variáveis prognósticas e sirtuínas em pacientes com infarto agudo do miocárdio

	Sirtuína 1 basal	Sirtuína 3 basal	Sirtuína 6 basal
Escore TIMI Score (Rho de Spearman/p)	0,109/0,508	-0,093/0,574	0,015/0,930
Escore GRACE (Rho de Spearman/ p)			
Mortalidade hospitalar	-0,003/0,983	-0,478/0,002	-0,115/0,486
Mortalidade em seis meses	-0,001/0,997	-0,351/0,028	-0,137/0,406
IM hospitalar /mortalidade	0,045/0,785	-0,509/0,001	0,041/0,805
IM em seis meses/mortalidade	0,021/0,901	-0,501/0,001	-0,016/0,922
Pró-BNP, (Rho de Spearman/ p)	0,294/0,073	-0,137/0,412	0,108/0,517
Pico de Troponina T (Rho de Spearman/ p)	-0,107/0,518	-0,259/0,111	0,012/0,942
Tempo entre sintoma e perfusão (Rho de Spearman/ p)	0,331/0,037	-0,249/0,121	0,312/0,050
CRP, (Rho de Spearman/ p)	0,312/0,053	-0,029/0,862	0,357/0,026
FE, (Rho de Spearman/ p)	-0,009/0,956	0,150/0,356	-0,132/0,419

IAM: infarto agudo do miocárdio; BNP: peptídeo natriurético cerebral; CRP: proteína C-reativa; FE: fração de ejeção; TIMI: trombólise no infarto do miocárdio (thrombolysis in myocardial infarction).

realizamos a dosagem de sirtuína sérica. Apesar das diferentes metodologias, este é o primeiro estudo a avaliar os níveis de sirtuína nessa população, o que pode ser considerado a originalidade de nosso estudo.

Conclusão

Os níveis séricos de sirtuína 1, 3 e 5 não foram diferentes entre os pacientes com IAM e pacientes com artérias coronárias normais. Não foi observada mudança temporal nos níveis séricos dessas sirtuínas no curso do IAM, e nenhuma correlação foi observada entre seus níveis e os parâmetros que refletem o tamanho do infarto miocárdio, tais como pico de troponina, FEVE e pró-BNP. Como resultado secundário, identificamos uma correlação negativa entre sirtuína 3 e escore GRACE. O papel cardioprotetor da sirtuína sérica 1, 3 e 6 no IAM necessita de mais estudos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Kızıltunç E, Kösem A, Çetin M, Ornek E; Obtenção de dados: Kızıltunç E, Kösem A, Özkan C, İlgin BU, Kundi H; Análise e interpretação dos dados: Kızıltunç E, Kösem A, Kundi H, Çetin M, Ornek E; Análise estatística: Kızıltunç E, Kundi H; Obtenção de financiamento: Kızıltunç E, Özkan C, İlgin BU; Redação do manuscrito e

Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Kızıltunç E, Kösem A, Özkan C, İlgin BU, Kundi H, Çetin M, Ornek E.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Ankara Numune Training and Research Hospital.

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 Ankara Numune Training and Research Hospital sob o número de protocolo E-17-1399. 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. Mei Z, Zhang X, Yi J, Huang J, He J, Tao Y. Sirtuins in metabolism, DNA repair and cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016;35(1):182.
2. Du J, Zhou Y, Su X, Yu JJ, Khan S, Jiang H, et al. Sirt5 is a NAD-dependent protein lysine demalonylase and desuccinylase. *Science*. 2011;334(6057):806-9.
3. Mathias RA, Greco TM, Oberstein A, Budayeva HG, Chakrabarti R, Rowland EA, et al. Sirtuin 4 is a lipamidase regulating pyruvate dehydrogenase complex activity. *Cell*. 2014;159(7):1615-25.
4. Schiedel M, Robaa D, Rumpf T, Sippl W, Jung M. The Current State of NAD(+) -Dependent Histone Deacetylases (Sirtuins) as Novel Therapeutic Targets. *Med Res Rev*. 2018;38(1):147-200.
5. Carafa V, Rotili D, Forgione M, Cuomo F, Serrettiello E, Hailu GS, et al. Sirtuin functions and modulation: from chemistry to the clinic. *Clin Epigenetics*. 2016 May;8:61.
6. Kumar R, Mohan N, Upadhyay AD, Singh AP, Sahu V, Dwivedi S, et al. Identification of serum sirtuins as novel noninvasive protein markers for frailty. *Aging Cell*. 2014;13(6):975-80.

Artigo Original

7. Mariani S, Fiore D, Persichetti A, Basciani S, Lubrano C, Poggiogalle E, et al. Circulating SIRT1 Increases After Intragastric Balloon Fat Loss in Obese Patients. *Obes Surg*. 2016;26(6):1215-20.
8. Doulamis IP, Tzani AI, Konstantopoulos PS, Samanidis G, Georgiopoulos G, Toutouzas KP, et al. A sirtuin 1/MMP2 prognostic index for myocardial infarction in patients with advanced coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2017 Mar;230:447-53.
9. Winnik S, Auwerx J, Sinclair DA, Matter CM. Protective effects of sirtuins in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *Eur Heart J*. 2015;36(48):3404-12.
10. Sosnowska B, Mazidi M, Penson P, Gluba-Brzozka A, Rysz J, Banach M. The sirtuin family members SIRT1, SIRT3 and SIRT6: Their role in vascular biology and atherogenesis. *Atherosclerosis*. 2017 Oct;265:275-82.
11. 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.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Armstrong PW, Weaver WD, Tassila G, Hochman JS, et al. Prognostic usefulness of white blood cell count and temperature in acute myocardial infarction (from the CARDINAL Trial). *Am J Cardiol*. 2005;95(5):614-8.
13. Hori M, Nishida K. Oxidative stress and left ventricular remodelling after myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2009;81(3):457-64.
14. Brown AJ, McCormick LM, Gajendragadkar PR, Hoole SP, West NE. Initial SYNTAX score predicts major adverse cardiac events after primary percutaneous coronary intervention. *Angiology*. 2014;65(5):408-12.
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-67.
16. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091.
17. Morrow DA, Antman EM, Parsons L, de Lemos JA, Cannon CP, Giugliano RP, et al. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. *JAMA*. 2001;286(11):1356-9.
18. Gaziano JM. Global Burden of Cardiovascular Disease. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (Ed). *Braunwald's Heart Disease*, 8 ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 1-23.
19. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016 Sep;252:207-74.
20. Zhang QJ, Wang Z, Chen HZ, Zhou S, Zheng W, Liu G, et al. Endothelium-specific overexpression of class III deacetylase SIRT1 decreases atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Cardiovasc Res*. 2008;80(2):191-9.
21. Stein S, Lohmann C, Schäfer N, Hofmann J, Rohrer L, Besler C, et al. SIRT1 decreases Lox-1-mediated foam cell formation in atherogenesis. *Eur Heart J*. 2010;31(18):2301-9.
22. Miranda MX, van Tits LJ, Lohmann C, Arsiwala T, Winnik S, Tailleux A, et al. The Sirt1 activator SRT3025 provides atheroprotection in ApoE^{-/-} mice by reducing hepatic Pcsk9 secretion and enhancing Ldlr expression. *Eur Heart J*. 2015;36(1):51-9.
23. Stavrou EX, Fang C, Merkulova A, Alhalabi O, Grobe N, Antoniuk S, et al. Reduced thrombosis in Klkb1^{-/-} mice is mediated by increased Mas receptor, prostacyclin, Sirt1, and KLF4 and decreased tissue factor. *Blood*. 2015;125(4):710-9.
24. Tao R, Coleman MC, Pennington JD, Ozden O, Park SH, Jiang H, et al. Sirt3-mediated deacetylation of evolutionarily conserved lysine 122 regulates MnSOD activity in response to stress. *Mol Cell*. 2010;40(6):893-904.
25. Sundaresan NR, Gupta M, Kim G, Rajamohan SB, Isbatan A, Gupta MP. Sirt3 blocks the cardiac hypertrophic response by augmenting Foxo3a-dependent antioxidant defense mechanisms in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(9):2758-71.
26. Lappas M. Anti-inflammatory properties of sirtuin 6 in human umbilical vein endothelial cells. *Mediators Inflamm*. 2012 Oct;2012:597514.
27. Tao R, Xiong X, Depinho RA, Deng CX, Dong XC. FoxO3 transcription factor and Sirt6 deacetylase regulate low density lipoprotein (LDL)-cholesterol homeostasis via control of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (Pcsk9) gene expression. *J Biol Chem*. 2013;288(41):29252-9.
28. Gorenne I, Kumar S, Gray K, Figg N, Yu H, Mercer J, et al. Vascular smooth muscle cell sirtuin 1 protects against DNA damage and inhibits atherosclerosis. *Circulation*. 2013;127(3):386-96.
29. Breitenstein A, Wyss CA, Spescha RD, Franzeck FC, Hof D, Riwanto M, et al. Peripheral blood monocyte Sirt1 expression is reduced in patients with coronary artery disease. *PLoS One*. 2013;8(1):e53106.
30. Kilic U, Gok O, Bacaksiz A, Izmirli M, Elibilol-Can B, Uysal O. SIRT1 gene polymorphisms affect the protein expression in cardiovascular diseases. *PLoS One*. 2014;9(2):e90428.
31. Vachharajani VT, Liu T, Wang X, Hoth JJ, Yoza BK, Mccall CE. Sirtuins Link Inflammation and Metabolism. *J Immunol Res*. 2016 Dec;2016:8167273.
32. Galli M, Van Gool F, Leo O. Sirtuins and inflammation: Friends or foes?. *Biochem Pharmacol*. 2011;81(5):569-76.
33. Kloner RA. Does reperfusion injury exist in humans? *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(2):537-45.
34. Cannon RO. Mechanisms, management and future directions for reperfusion injury after acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2(2):88-94.
35. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124-36.
36. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res*. 2015;116(4):674-99.
37. Feng J, Yang Y, Zhou Y, Wang B, Xiong H, Fan C, et al. Bakuchiol attenuates myocardial ischemia reperfusion injury by maintaining mitochondrial function: the role of silent information regulator 1. *Apoptosis*. 2016;21(5):532-45.
38. Hafner AV, Dai J, Gomes AP, Xiao CY, Palmeira CM, Rosenzweig A, et al. Regulation of the mPTP by SIRT3-mediated deacetylation of CypD at lysine 166 suppresses age-related cardiac hypertrophy. *Aging (Albany NY)*. 2010;2(12):914-23.
39. Kızıltunç E, Abaci A, Ozkan S, Alsancak Y, Unlu S, Elbeg S, et al. The Relationship between Pre-Infarction Angina and Serum Sphingosine-1-Phosphate Levels. *Acta Cardiol Sin*. 2014;30(6):546-52.
40. Cho YW, Jang JS, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, et al. Relationship between symptom-onset-to-balloon time and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction treated with drug-eluting stents. *J Cardiol*. 2011;58(2):143-50.



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

Biomarcadores no Diagnóstico e Prognóstico do Infarto Agudo do Miocárdio

Biomarkers in Acute Myocardial Infarction Diagnosis and Prognosis

Paula F. Martinez,¹ Silvio A. Oliveira-Junior,¹ Bertha F. Polegato,² Katashi Okoshi,² Marina P. Okoshi²

Instituto Integrado de Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul,¹ Campo Grande, MS – Brasil

Faculdade de Medicina de Botucatu - Departamento de Medicina Interna - Universidade Estadual Paulista (UNESP),² Botucatu, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Níveis de Sirtuína 1, 3 e 6 em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio

Os biomarcadores se tornaram uma ferramenta útil para os médicos estabelecerem o diagnóstico e o prognóstico das doenças agudas e crônicas com maior precisão. A rápida expansão das pesquisas nesse campo tem sido estimulada pelo desenvolvimento de técnicas de biologia molecular e ômicas.¹

Na doença cardiovascular, a liberação de componentes intracelulares na corrente sanguínea em concentrações mais elevadas que as usuais está relacionada a condições patológicas, como necrose, inflamação, estresse hemodinâmico e trombose, que são considerados potenciais biomarcadores.² Embora um grande número de biomarcadores cardíacos tenha sido descrito, apenas alguns deles foram incorporados na prática clínica. Sua utilidade depende de sua especificidade e sensibilidade para detectar lesões miocárdicas, reprodutibilidade, precisão e limites discriminatórios para distinguir entre níveis patológicos e fisiológicos.²

A troponina cardíaca (cTn) é um biomarcador que foi estabelecido para o diagnóstico e que também fornece informações prognósticas robustas no infarto agudo do miocárdio (IAM).¹ Ela ainda é o biomarcador mais recomendado para detectar lesões miocárdicas, especialmente devido à sua sensibilidade e especificidade, ainda que não indique a etiologia subjacente e o mecanismo fisiopatológico.³ Na Quarta Definição Universal de Infarto do Miocárdio, este é definido quando uma lesão aguda com biomarcadores cardíacos anormais é detectada (um padrão crescente e/ou decrescente de valores de cTn com pelo menos um valor acima do limite de referência superior do percentil 99) associado com evidência de isquemia miocárdica aguda.³

Vários outros biomarcadores representando diferentes eixos fisiopatológicos têm sido considerados uma ferramenta potencial para o diagnóstico e estratificação de risco em pacientes com IAM. Esses biomarcadores emergentes, incluindo a supressão de tumorigenicidade 2 (ST2), galectina-3, copeptina, mieloperoxidase (MPO), proteína C-reativa de

alta sensibilidade (PCR-hs), proteína A plasmática associada à gestação (PAPP-A), fator de diferenciação de crescimento -15 (GDF-15), e outros, foram estudados individualmente ou usando uma estratégia multimarcador.^{4,5} No entanto, mais estudos ainda são necessários para determinar sua utilidade para o diagnóstico e prognóstico do IAM.

Mais recentemente, as sirtuínas têm atraído grande interesse por seus papéis protetores contra a inflamação, câncer, doenças cardiovasculares, envelhecimento vascular e alterações da homeostase da glicose. As sirtuínas foram descobertas pela primeira vez na década de 70; sua principal ação é a remoção de grupos acetilados das proteínas histonas e não histonas na presença de Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina (NAD+).⁶ Os membros da família das sirtuínas estão amplamente distribuídos pela natureza; essa família possui sete isoformas no corpo humano (Sirtuin1-7).⁷ Entre as sirtuínas, as isoformas 1, 3 e 6 são as mais bem caracterizadas; eles exercem efeitos importantes no sistema cardiovascular contra a aterosclerose, hipertrofia de miócitos, lesão de isquemia-reperfusão, estresse oxidativo, inflamação e estresse do retículo endoplasmático.⁸⁻¹⁰ Portanto, vários estudos têm se concentrado na modulação de sirtuínas com compostos dietéticos naturais e farmacológicos.⁹

Nessa edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Kiziltunç et al.,¹¹ publicaram um estudo interessante no qual hipotetizaram o uso do nível sérico das sirtuínas 1, 3 e 6 como possíveis biomarcadores do tamanho do infarto do miocárdio e prognóstico em pacientes com IAM. Os níveis temporais das sirtuínas séricas 1, 3 e 6 e sua associação com os marcadores prognósticos do IAM foram examinados. Pacientes com IAM (n = 40) e pacientes com coronárias normais (n = 40) foram incluídos e avaliados quanto à fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), e níveis séricos de pro-BNP, PCR e sirtuínas 1, 3 e 6. O pico de troponina T, o escore GRACE e os níveis de sirtuína no primeiro/segundo dia foram registrados para pacientes com IAM. Os autores verificaram que os níveis das sirtuínas 1, 3 e 6 no IAM eram semelhantes aos dos pacientes com coronárias normais e que não houve alteração temporal nos níveis de sirtuínas durante o curso do infarto. Além disso, não houve correlação significativa entre os níveis de sirtuínas e os marcadores tradicionais de tamanho do infarto, como pro-BNP, pico de troponina T ou FEVE. Entretanto, os níveis basais das sirtuínas 1 e 6 foram positivamente correlacionados com a duração da reperfusão, e a sirtuína 3 basal foi negativamente correlacionada com o escore GRACE. Como salientado pelos autores, a correlação negativa entre a sirtuína 3 e o escore GRACE sugere um possível papel da sirtuína 3 na avaliação de risco em pacientes com IAM.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares; Diagnóstico; Prognóstico; Mortalidade; Biomarcadores; Sirtuínas; Infarto do Miocárdio; Biologia Molecular.

Correspondência: Marina P. Okoshi •

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP. Rubião Junior, S/N. CEP 18618-687 Botucatu, SP – Brasil
E-mail: marina.okoshi@unesp.br

DOI: 10.5935/abc.20190131

Neste estudo, deve-se salientar que 95% dos pacientes com IAM foram classificados como classe funcional Killip I. Portanto, embora os autores tenham observado níveis semelhantes de sirtuínas em pacientes com infarto agudo do miocárdio e pacientes com coronárias normais, é necessária uma investigação mais aprofundada para esclarecer se os níveis séricos de sirtuínas apresentam modificações em pacientes com IAM e pior função cardíaca.¹²

Na literatura, infarto mediado por oclusão arterial experimental foi combinado com a diminuição da expressão de sirtuína 3 em ratos.¹³ Além disso, o *knockout* da sirtuína 3 induziu disfunção microvascular coronária e comprometimento

da remodelação cardíaca, enquanto a upregulação da sirtuína 3 melhorou a função cardíaca em camundongos pós-infarto.⁸ Por outro lado, a deficiência de sirtuína 3 não alterou o tamanho do infarto ou a função cardíaca.¹⁴ Assim, estudos adicionais são necessários para esclarecer o papel das sirtuínas na fisiopatologia do infarto do miocárdio.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo número 310876/2018-4 and 153424/2018-4).

Referências

1. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: The present and the future. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):1-11.
2. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010;31(18):2197-204.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69.
4. O'Donoghue ML, Morrow DA, Cannon CP, Jarolim P, Desai NR, Sherwood MW, et al. Multimarker risk stratification in patients with acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5):e002586.
5. Wang YP, Wang JH, Wang XL, Liu JY, Jiang FY, Huang XL, et al. Roles of ST2, IL-33 and BNP in predicting major adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *J Cell Mol Med*. 2017;21(11):2677-84.
6. Tang X, Chen XF, Wang NY, Wang XM, Liang ST, Zheng W, et al. SIRT2 acts as a cardioprotective deacetylase in pathological cardiac hypertrophy. *Circulation*. 2017;136(21):2051-67.
7. Wang Y, He J, Liao M, Hu M, Li W, Ouyang H, et al. An overview of sirtuins as potential therapeutic target: Structure, function and modulators. *Eur J Med Chem*. 2019;161:48-77.
8. Mihanfar A, Nejati HR, Fattahi A, Latifi Z, Faridvand Y, Pezeshkian M, et al. SIRT3-mediated cardiac remodeling/repair following myocardial infarction. *Biomed Pharmacother*. 2018;108:367-73.
9. D'Onofrio N, Servillo L, Balestrieri ML. SIRT1 and SIRT6 signaling pathways in cardiovascular disease protection. *Antioxid Redox Signal*. 2018;28(8):711-32.
10. Zhang X, Ji R, Liao X, Castillero E, Kennel PJ, Brunjes DL, et al. MicroRNA-195 regulates metabolism in failing myocardium via alterations in sirtuin 3 expression and mitochondrial protein acetylation. *Circulation*. 2018;137(19):2052-67.
11. Kiziltunç E, Ozkan C. Serum Sirtuin 1,3 and 6 levels in acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(1):33-39.
12. Wu H, Cao G, Wang Y, Tian H, Du R. Increased serum CA125 and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels on acute myocardial infarction: A predictor for acute heart failure. *Med Sci Monit*. 2019;25:913-9.
13. Klishadi MS, Zarei F, Hejazian SH, Moradi A, Hemati M, Safari F. Losartan protects the heart against ischemia reperfusion injury: Sirtuin3 involvement. *J Pharm Pharm Sci*. 2015;18(1):112-23.
14. Koentges C, Pfeil K, Meyer-Steenbuck M, Lothar A, Hoffmann MM, Odening KE, et al. Preserved recovery of cardiac function following ischemia-reperfusion in mice lacking SIRT3. *Can J Physiol Pharmacol*. 2016;94(1):72-80.



Reinternação de Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda e seus Determinantes

Readmission of Patients with Acute Coronary Syndrome and Determinants

Larissa Marina Santana Mendonça de Oliveira,¹ Ingrid Maria Novais Barros de Carvalho Costa,^{1,2} Danielle Góes da Silva,³ José Rodrigo Santos Santos Silva,⁴ José Augusto Soares Barreto-Filho,^{1,5,6} Marcos Antônio Almeida-Santos,⁷ Joselina Luzia Meneses Oliveira,^{1,5} Mirella Dornelas Batalha Moreira Buarque,^{8,9} Diva Aliete dos Santos Vieira,¹⁰ Antônio Carlos Sobral Sousa^{1,5,6}

Universidade Federal de Sergipe - Departamento de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,¹ São Cristóvão, SE – Brasil

Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia de Sergipe,² São Cristóvão, SE – Brasil

Universidade Federal de Sergipe - Departamento de Nutrição,³ São Cristóvão, SE – Brasil

Universidade Federal de Sergipe - Departamento de Estatística,⁴ São Cristóvão, SE – Brasil

Universidade Federal de Sergipe - Departamento de Medicina,⁵ São Cristóvão, SE – Brasil

Fundação São Lucas - Centro de Ensino e Pesquisa,⁶ Aracaju, SE – Brasil

Programa de Pós-graduação em Saúde e Ambiente da Universidade Tiradentes,⁷ Aracaju, SE – Brasil

Hospital do Coração,⁸ Aracaju, SE – Brasil

Fundação de Beneficência do Hospital Cirurgia,⁹ Aracaju, SE – Brasil

Universidade Federal de Sergipe - Departamento de Nutrição,¹⁰ Lagarto, SE – Brasil

Resumo

Fundamento: A síndrome coronariana aguda (SCA) é responsável por elevados números de admissões e readmissões hospitalares, os quais estão associados ao aumento dos custos para o paciente e para o sistema de saúde, bem como à elevação nas taxas de mortalidade hospitalar.

Objetivo: Investigar a reinternação entre pacientes com SCA e seus determinantes.

Métodos: Trata-se de uma coorte retrospectiva de pacientes de ambos os sexos, adultos e idosos, diagnosticados com SCA. Foram avaliados, a partir dos registros dos hospitais locais públicos e privados de referência em cardiologia, a ocorrência de reinternação em até 1 ano após internação por SCA, o tempo entre as admissões e o uso de medicamentos no momento da reinternação. As variáveis categóricas foram associadas por meio do teste qui-quadrado, ou pelo teste exato de Fisher. Regressão logística múltipla foi utilizada para avaliar as variáveis preditoras da reinternação. Adotou-se como critério de significância estatística um valor de $p < 0,05$.

Resultados: A ocorrência de reinternações foi de 21,46% ($n = 115$), e o período médio entre as internações foi de 122,74 (DP 112,14) dias. Os pacientes avaliados eram, em sua maioria, do sexo masculino (64,0%), com média de idade de 63,15 anos (DP 12,26). Sete por cento apresentaram óbito como prognóstico da reinternação, e 68,7% tiveram mais de uma reinternação em 1 ano. As causas cardiovasculares, entre elas a recorrência da SCA, foram as mais prevalentes entre as reinternações hospitalares. A assistência privada e o diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foram associados a reinternação após a regressão logística múltipla.

Conclusão: Conclui-se que a SCA foi a principal causa de reinternação, sendo mais prevalente entre os usuários da rede suplementar de saúde. As reinternações associaram-se ao diagnóstico prévio de ICC e ao tipo de assistência à saúde. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):42-49)

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda; Hospitalização/economia; Readmissão do Paciente/economia; Insuficiência Cardíaca; Assistência à Saúde; Mortalidade Hospitalar; Fatores Socioeconômicos; Tratamento Farmacológico/economia.

Abstract

Background: Acute coronary syndrome (ACS) is responsible for high rates of hospital admission and readmission, which are associated with increased costs for the patient and the health system, and increased in-hospital mortality rates.

Objective: To evaluate readmission in patients with ACS and its determinants.

Methods: This was a retrospective cohort study of adult and elderly patients with ACS, readmitted to public and private referral cardiology hospitals within one year after the first hospitalization for ACS. The occurrence of readmissions, the time elapsed from the first to the second admission, and the use of medications at admission were collected from the medical records. Associations between categorical variables were evaluated by the chi-square test or the Fisher's exact test. Multiple logistic regression was used to evaluate predictors for readmissions. A $p < 0.05$ was set as statistically significant.

Results: Readmission rate was 21.5% ($n = 115$) and mean time between admissions was 122.7 ± 112.1 days. The patients were mostly men (64.0%), mean age of 63.15 ± 12.3 years. Among readmitted patients, 7% had a prognosis of "death", and 68.7% were readmitted more than once within a one-year period. The main reasons of readmission were cardiovascular diseases including ACS. Private health care and the diagnosis of congestive heart failure were associated with multiple logistic regression.

Conclusion: ACS was the main cause of readmission, with higher prevalence among users of supplemental health care. Readmissions were associated with previous diagnosis of congestive heart failure and the type of health care provided. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):42-49)

Keywords: Acute Coronary Syndrome; Hospitalization/economy; Patient Readmission/economy; Heart Failure; Delivery of Health Care/economy; Hospital Mortality; Socioeconomic Factors; Drug Therapy/economy.

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

Correspondência: Larissa Marina Santana Mendonça de Oliveira •

Universidade Federal de Sergipe - R. Cláudio Batista, s/n - Palestina, CEP 49060-108, Aracaju, SE – Brasil

E-mail: nutrilarissamarina@gmail.com

Artigo recebido em 09/08/2018, revisado em 23/10/2018, aceito em 01/11/2018

Introdução

Nos últimos anos, as doenças isquêmicas do coração, dentre elas a SCA, apresentaram taxas crescentes de admissões e readmissões hospitalares.¹ As readmissões são responsáveis pelo aumento significativo nos custos para o paciente e para os sistemas de saúde público e privado, além de maiores taxas de mortalidade hospitalar. O risco de morte nas readmissões é maior quando esse evento acontece por causas cardíacas.²⁻⁴

As readmissões após o evento de SCA podem estar associadas a diferentes fatores, dentre eles, condições cardíacas como isquemia miocárdica, fibrilação arterial e hipertensão não controlada. Podem também estar ligadas a fatores não cardíacos, como adesão a terapia medicamentosa e etilismo, bem como a fatores psicológicos, fatores socioeconômicos e questões relacionadas ao sistema de saúde.⁵⁻⁷ Além disso, elas se relacionam à qualidade assistencial ofertada e ao gerenciamento inadequado das comorbidades na internação e, por isso, funcionam como indicadores para avaliação de cuidados prestados pelas instituições de saúde.^{8,9} O tipo de assistência à saúde em que o paciente está inserido também influencia as taxas de readmissões, pois reflete diferentes acessos aos serviços de saúde e traduz desigualdades entre os indivíduos.⁸

Desse modo, este estudo objetiva avaliar as reinternações de pacientes após a SCA na rede de saúde pública e suplementar do estado de Sergipe e verificar a associação da reinternação com determinantes socioeconômicos, de estilo de vida e clínicos.

Métodos

Delineamento do estudo

Trata-se de uma coorte retrospectiva de pacientes com SCA, realizada entre agosto de 2017 e abril de 2018. Foram selecionados 581 pacientes com SCA no momento da primeira internação, no período de outubro de 2013 a setembro de 2015, em quatro unidades hospitalares de referência em cardiologia na cidade de Aracaju, Sergipe. Destas, três apresentavam serviços privados de saúde, e uma unidade, serviço público. Durante o estudo, os pacientes foram avaliados em três momentos: na admissão hospitalar e decorridos 30 e 180 dias da SCA.⁴

O diagnóstico clínico de SCA na internação, assim como do tipo (isquemia aguda [AI], infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST [IAMsST] e infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST [IAMcST]), foi coletado dos prontuários hospitalares, representando a interpretação médica de todos os dados clínicos (com início de sintomas consistentes de isquemia aguda durante as 24 horas anteriores), e/ou da elevação nos biomarcadores de isquemia cardíaca, confirmada por eletrocardiograma, ecodopplercardiograma ou cinecoronariografia.

De posse das informações pessoais (nome, data de nascimento, data de internação) dos pacientes participantes, foi realizada a busca ativa em prontuários de todas as unidades hospitalares integrantes, a fim de identificar

possíveis reinternações em até 1 ano após o primeiro evento de internação por SCA.

Amostra estudada

Foi avaliada a ocorrência de reinternação no período de até 1 ano após a primeira internação na coorte de 581 pacientes com diagnóstico de SCA participantes do estudo anterior. O fluxograma da amostra estudada está representado na Figura 1.

Critérios de inclusão

Foram selecionados todos os pacientes identificados no momento basal do estudo, devido à internação por SCA nas unidades hospitalares de referência em cardiologia na cidade de Aracaju, Sergipe.

Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo aqueles participantes que apresentaram óbito intra-hospitalar durante a primeira internação, os que foram a óbito após a alta hospitalar e não tiveram reinternação subsequente, e aqueles que apresentaram readmissão com menos de 24 horas de permanência hospitalar.

Variáveis analisadas

Condições socioeconômicas dos participantes

Os dados de identificação dos pacientes foram obtidos do banco de dados do estudo realizado na primeira internação, no período de outubro de 2013 a setembro de 2015,⁴ sendo utilizado um questionário semiestruturado no momento do internamento por SCA. Foram coletadas informações referentes a grupo etário (adulto e idoso), sexo (feminino e masculino), raça autorreferida (branco, pardo e negro), nível de escolaridade (mais ou menos de 9 anos de estudo), renda familiar *per capita* (menor que 1 salário/pessoa, entre 1 e 3 salários/pessoa, 3 a 5 salários/pessoa e maior que 5 salários/pessoa), tipo de assistência à saúde (público e privado), hábitos de vida (etilismo e tabagismo autorreferidos pelo paciente ou acompanhante e prática de atividade física classificada pelo questionário internacional de atividade física [IPAQ, *international physical activity questionnaire*]), estado nutricional avaliado pelo índice de massa corporal (IMC) (baixo peso, eutrofia e excesso de peso) e circunferência da cintura (CC). Para a classificação do IMC, foram considerados os pontos de corte propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS)¹⁰ para adultos e pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS)¹¹ para idosos. A circunferência da cintura foi classificada como adequada quando < 80 cm para mulheres e < 94 cm para homens.¹⁰

Reinternação hospitalar

As reinternações foram avaliadas por meio da busca ativa em prontuários de atendimento nas quatro unidades hospitalares de referência em cardiologia. Foram consideradas as readmissões que aconteceram em até 1 ano após a alta hospitalar da

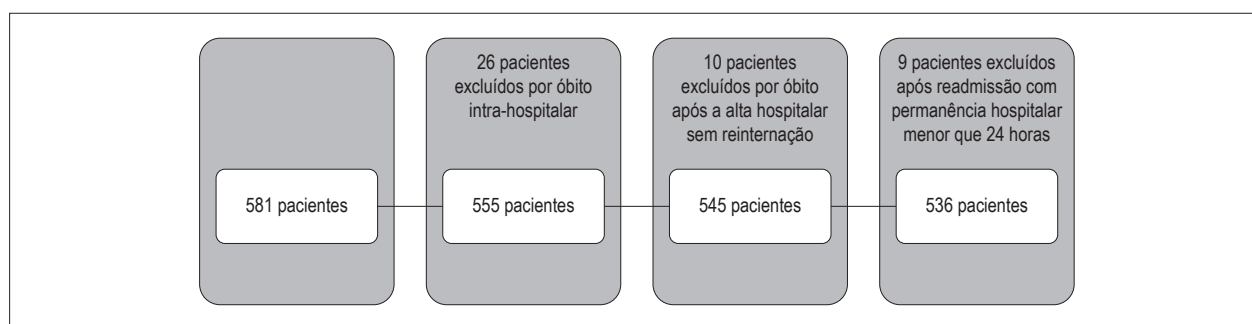


Figura 1 – Fluxograma da ocorrência de reinternação, no período de até 1 ano após a primeira admissão, de pacientes com SCA.

internação e foram coletadas informações referentes a causas, datas das readmissões hospitalares e uso de medicamentos em domicílio no momento da reinternação. As informações foram repassadas para um questionário estruturado.

Todas as readmissões foram categorizadas de acordo com o diagnóstico clínico principal de admissão e com as causas (SCA, causas cardiovasculares e outras não cardiovasculares).

Terapia medicamentosa

Após 30 e 180 dias da alta hospitalar da primeira internação, foram obtidas informações referentes ao uso ou não das classes de medicamentos: antiagregante plaquetário, estatinas, betabloqueador, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA). Também foram coletadas informações sobre o uso dessas classes de medicamentos em domicílio no momento da reinternação, por meio da coleta nos prontuários hospitalares.

Prática de atividade física

Os dados referentes à prática de atividade física foram avaliados por meio do IPAQ.^{12,13} Esse questionário classifica os pacientes em quatro categorias: muito ativo, ativo, irregularmente ativo e sedentário; porém, neste estudo eles foram classificados em ativos (os que foram considerados pelo IPAQ como muito ativos e ativos) e não ativos (aqueles classificados como irregularmente ativos e sedentários). Esses dados foram coletados no momento do estudo prévio, que avaliou, por meio de ligação telefônica, o nível de atividade física no momento da admissão, 30 e 180 dias após a alta hospitalar da internação.

Condições clínicas

Avaliou-se o tipo de SCA no momento da primeira admissão, como também a presença prévia de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito (DM), dislipidemias, doença arterial coronariana (DAC), ICC, angina, infarto agudo do miocárdio (IAM), angioplastia, revascularização do miocárdio e doença renal crônica. Todas as variáveis foram categorizadas em presentes e ausentes (sim ou não).

Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas em frequências absoluta e relativa, e as quantitativas foram submetidas

ao teste de Kolmogorov-Smirnov, para a avaliação do pressuposto de normalidade de distribuição. As que preencheram o pressuposto da normalidade foram apresentadas por média e desvio-padrão. A associação entre variáveis categóricas foi analisada por meio do teste do qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher, quando indicado. Adotou-se como critério de significância estatística um valor de $p < 0,05$. As variáveis que apresentaram p-valor igual $< 0,20$ após o teste de associação e/ou que são fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares foram submetidas à regressão logística múltipla.

Foram selecionadas 14 variáveis: sexo, tipo de assistência, raça, idade, hipertensão, dislipidemia, DM, ICC, uso de estatina com 180 dias, escolaridade, tabagismo, etilismo e tipo da SCA como independentes do modelo de regressão, e reinternação como variável dependente. Para esse modelo, foi utilizada a Odds Ratio (OR) com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. O teste de qualidade de ajuste Hosmer-Lemeshow foi utilizado para avaliar a adequação do modelo. Os dados foram analisados usando o software R, versão 3.4.0 (The R Core Team, 2016).¹⁴

Resultados

Foram elegíveis para o presente estudo 536 pacientes, cuja média de idade foi de 63,15 (DP 12,26) anos e, em sua maioria, do sexo masculino (63,99%). Identificaram-se 115 pacientes reinternados (21,46%). As reinternações ocorreram, em média, em 122,74 dias após a primeira internação (DP 112,14). Dos pacientes reinternados, 7% apresentaram óbito como prognóstico da reinternação, e 68,7% tiveram outras reinternações em 1 ano.

Quanto às causas de reinternação hospitalar, 42,61% ocorreram por SCA, 20,87% por outras causas cardiovasculares (hipertensão pulmonar, doença obstrutiva periférica, bloqueio atrioventricular do segundo grau e insuficiência mitral) e 36,52% por outras causas não cardiovasculares (desnutrição, insuficiência respiratória, doença renal, DM e complicações, transtorno não especificado da função vestibular, diverticulite, hernioplastia, trauma e hiponatremia).

Na Tabela 1, são apresentadas as associações das variáveis socioeconômicas com tipo de assistência à saúde, estado nutricional e hábitos de vida com as reinternações. Pacientes de cor branca, com maiores escolaridade e renda familiar e pertencentes ao tipo de assistência privada de saúde apresentaram maiores percentuais de reinternação.

Tabela 1 – Características socioeconômicas, estado nutricional, hábitos de vida e tipo de assistência à saúde associados à reinternação de pacientes com SCA em Aracaju, Sergipe, Brasil, 2017

Variável (%)	Reinternação		Valor de p*
	Sim	Não	
Variáveis socioeconômicas			
Sexo			
Feminino	49 (25,39%)	144 (74,61%)	0,1201
Masculino	66 (19,24%)	277 (80,76%)	
Raça			
Branco	55 (29,73%)	130 (70,27%)	0,0008
Negro/pardo	54 (16,67%)	270 (83,33%)	
Escolaridade			
< 9 anos	44 (16,18%)	228 (83,82%)	0,0035
≥ 9 anos	71 (26,89%)	193 (73,11%)	
Renda familiar <i>per capita</i>			
≤ 1 salário/pessoa	12 (12,63%)	83 (87,37%)	0,0022
> 1 salário e ≤ 3 salários/ pessoa	20 (14,93%)	114 (85,07%)	
> 3 salários e ≤ 5 salários/ pessoa	29 (23,97%)	92 (76,03%)	
> 5 salários/pessoa	53 (29,12%)	129 (70,88%)	
Grupo etário			
Adulto	35 (16,99%)	171 (83,01%)	0,0599
Idoso	80 (24,24%)	250 (75,76%)	
Estado nutricional			
IMC			
Baixo peso	6 (18,18%)	27 (81,82%)	0,8271
Eutrofia	48 (22,43%)	166 (77,57%)	
Excesso de peso	60 (20,91%)	227 (79,09%)	
Circunferência abdominal			
Inadequada	83 (20,75%)	317 (79,25%)	1,0000
Adequada	27 (21,09%)	101 (78,91%)	
Hábitos de vida			
Atividade física na admissão hospitalar			
Sedentário	66 (23,08%)	220 (76,92%)	0,3828
Ativo	49 (19,6%)	201 (80,4%)	
Atividade física 30 dias após a internação			
Sedentário	89 (20,37%)	348 (79,63%)	0,6298
Ativo	11 (16,92%)	54 (83,08%)	
Atividade física 180 dias após a internação			
Sedentário	62 (22,55%)	213 (77,45%)	0,2203
Ativo	36 (17,56%)	169 (82,44%)	
Etilismo			
Sim	15 (22,06%)	53 (77,94%)	1,0000
Não	100 (21,37%)	368 (78,63%)	
Tabagismo			
Sim	17 (18,89%)	73 (81,11%)	0,6105
Não	98 (21,97%)	348 (78,03%)	
Tipo de assistência			
Privado	89 (29,47%)	213 (70,53%)	< 0,0001
Público	26 (11,11%)	208 (88,89%)	

*Teste qui-quadrado.

Quanto às condições clínicas associadas à reinternação (Tabela 2), constatou-se que houve mais reinternações entre os pacientes com IAMsSST, dislipidemias, doença renal crônica, ICC, angina, DAC, IAM e angioplastia prévias.

Em relação ao uso da terapia medicamentosa após a primeira alta hospitalar (Tabela 3), apenas a ausência da estatina nos 180 dias após a SCA esteve associada à reinternação hospitalar.

Os fatores associados à reinternação foram submetidos à regressão logística múltipla, e as variáveis estão apresentadas na Tabela 4. As variáveis tipo de assistência e ICC apresentaram significância estatística, de modo que pessoas assistidas pelo sistema privado de saúde apresentaram maior chance de reinternação quando comparadas àquelas atendidas pelo sistema público. Porém, foi observado que pessoas que apresentaram ICC anterior à reinternação tinham 1,81 mais chance de readmissão hospitalar.

Discussão

A taxa de readmissão de 21,46% encontrada no presente estudo foi semelhante à prevalência de 24,5% de readmissão encontrada no estudo de Dreyer et al.,¹⁵ que avaliaram readmissões em 1 ano em 3.536 pacientes após IAM nos EUA. Entretanto, maior taxa foi encontrada em estudo realizado no Canadá, com 3.411 pacientes de ambos os sexos, que observou taxa de readmissão hospitalar de 61,7% após 1 ano da primeira hospitalização por SCA.⁷

As taxas de reinternação atuais apresentaram-se inferiores também aos valores encontrados por Ricci et al. (47,9%),⁸ quando avaliaram readmissão em até 30 dias em um hospital de alta complexidade. Outro estudo apresentou

taxas menores para ocorrência de outros eventos em até 30 dias. Sangu et al.¹⁶ acreditam que o tempo considerado na avaliação entre as admissões hospitalares influencia na taxa de reinternação. As taxas de readmissão também podem ser influenciadas por questões geográficas da população.¹⁷

As taxas de readmissão funcionam como preditor para avaliação do desempenho das atividades hospitalares, como também na avaliação do surgimento de complicações pós-alta,¹⁸ podendo refletir o funcionamento do acesso aos serviços básicos de saúde. A procura pelo serviço hospitalar pode acontecer devido à dificuldade no acesso a consultas em nível primário, como também em função da ideia do tratamento voltado para a agudização da doença, e não para a cronicidade, o que aumenta a procura por serviços de alta complexidade.^{19,20}

Por outro lado, nem sempre as taxas de reinternação estão associadas à qualidade e ao acesso dos serviços de saúde. Elas podem estar ligadas à complexidade médica e a fatores individuais do paciente, como condições socioeconômicas e gravidade da doença. Entretanto, quando as readmissões hospitalares ocorrem de forma planejada, estão relacionadas com a qualidade do serviço hospitalar prestado.^{21,22}

A existência de outros fatores de risco, especialmente quando eles acontecem simultaneamente, aumenta as chances de reinternação.²³ A ocorrência de comorbidades clínicas associadas à SCA interfere na gravidade da doença e, consequentemente, na necessidade de maiores intervenções invasivas. Estudo realizado por Belitardo e Ayoub,¹ avaliando a readmissão hospitalar em idosos, observou que HAS, sedentarismo, dislipidemias, DM, estresse, tabagismo e obesidade aumentaram a chance de realização de procedimentos invasivos e a necessidade de readmissão.

Tabela 2 – Condições clínicas associadas às reinternações de pacientes com SCA em Aracaju, Sergipe, Brasil, 2017

Variável	Reinternação		Valor de p*
	Sim	Não	
Tipo de SCA			
Angina instável	20 (20,83%)	76 (79,17%)	
IAMsSST	56 (27,45%)	148 (72,55%)	0,0205
IAMcSST	39 (16,53%)	197 (83,47%)	
Hipertensão arterial	97 (22,99%)	325 (77,01%)	0,1255
Dislipidemias	81 (27,93%)	209 (72,07%)	0,0001
Diabetes melito	48 (25,81%)	138 (74,19%)	0,0933
DAC prévia	59 (30,73%)	133 (69,27%)	0,0001
ICC	39 (31,45%)	85 (68,55%)	0,0030
Angina	66 (25,38%)	194 (74,62%)	0,0408
IAM prévio	58 (30,53%)	132 (69,47%)	0,0002
Angioplastia prévia	31 (32,29%)	65 (67,71%)	0,0066
Resvascularização prévia do miocárdio	12 (31,58%)	26 (68,42%)	0,1700
Doença renal crônica prévia	18 (51,43%)	17 (48,57%)	< 0,0001

*Teste qui-quadrado. SCA: síndrome coronariana aguda; IAM: infarto agudo do miocárdio; IAMsSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST; IAMcSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST; DAC: doença aguda coronariana; ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

Artigo Original

Tabela 3 – Terapia medicamentosa associada às reinternações de pacientes com SCA em Aracaju, Sergipe, Brasil, 2017

Variável	Reinternação		Valor de p*
	Sim	Não	
Sem AAS em 30 dias	3 (15,8%)	16 (84,2%)	1,0000
Sem antiagregante plaquetário em 30 dias	9 (30,0%)	21 (70%)	0,2111
Sem estatina em 30 dias	6 (11,5%)	46 (88,5%)	0,2037
Sem β -bloqueador em 30 dias	12 (35,3%)	22 (64,7%)	0,0507
Sem IECA e/ou BRA em 30 dias	6 (15,0%)	34 (85,0%)	0,4259
Sem AAS em 180 dias	5 (14,3%)	30 (85,7%)	0,4566
Sem antiagregante plaquetário em 180 dias	9 (16,4%)	46 (83,6%)	0,5640
Sem estatina em 180 dias	8 (10,3%)	70 (89,7%)	0,0293
Sem β -bloqueador em 180 dias	12 (24,5%)	37 (75,5%)	0,6863
Sem IECA e/ou BRA em 180 dias	16 (24,6%)	49 (75,4%)	0,5628

*Teste qui-quadrado ou exato de Fisher. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina.

Tabela 4 – Regressão logística múltipla das variáveis referentes aos pacientes com SCA em Aracaju, Sergipe, Brasil, 2017

Variáveis	OR (IC 95%)	Valor de p
Sexo masculino	0,78 (0,45; 1,38)	0,396
Assistência pública	0,46 (0,21; 0,98)	0,048
Idoso	1,11 (0,63; 1,99)	0,718
Raça - negro/pardo	0,58 (0,34; 1,00)	0,050
Hipertensão	1,72 (0,85; 3,73)	0,149
Dislipidemia	1,69 (0,96; 3,04)	0,073
DM	0,92 (0,53; 1,56)	0,749
ICC	1,81 (1,01; 3,21)	0,042
Sem estatina por 180 dias	0,76 (0,31; 1,70)	0,526
Ensino médio/superior	1,56 (0,87; 2,85)	0,140
Tabagismo	1,43 (0,65; 2,99)	0,356
Etilismo	1,93 (0,86; 4,22)	0,102
IAMsSST	1,30 (0,67; 2,61)	0,445
IAMcSST	0,97 (0,45; 2,13)	0,943

OR: Odds Ratio; DM: diabetes melito; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IAMsSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST; IAMcSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST.

O destino dos cuidados do paciente após a alta hospitalar, que também reflete a gravidade da doença, está associado à readmissão, conforme é discutido no estudo de Mirkin et al.,²⁴ que avaliou readmissão em 30 dias após ICC. Os pacientes avaliados apresentaram diferentes destinos de alta, e os que precisaram de suporte especializado reinternaram mais do que aqueles que tiveram alta hospitalar.

A diversidade de causas individuais que desencadeiam as readmissões reforça a necessidade de acesso a cuidados de saúde regionais e da abrangência de cuidados para reduzir fatores de risco e complicações secundárias que apresentam potencial no desfecho de reinternações.²⁵ Portanto, estratégias com o objetivo reduzir os números de readmissões incluem planejamento de alta, promoção de educação em saúde do

paciente e seus familiares, agendamento do acompanhamento antes da alta, uso adequado de medicação, realização da comunicação entre paciente e equipe de saúde na alta hospitalar, comunicação com a atenção ambulatorial e manutenção do contato para realizar o acompanhamento.²⁶

Este estudo verificou que usuários da assistência privada apresentaram maior chance de reinternação quando comparados àqueles assistidos pelo serviço público. Além disso, concluiu-se que ter acesso à assistência privada relaciona-se ao poder de aquisição de planos de saúde. Desse modo, o tipo de assistência à saúde em que o paciente está inserido reflete o padrão socioeconômico da população, como raça, escolaridade, renda e faixas etárias mais velhas.²⁷ Ademais, a renda pode estar associada à escolaridade, o

que indica que pessoas com maior escolaridade podem ter maior renda e, consequentemente, mais condições de adquirir serviços privados de saúde, os quais apresentam maior facilidade de acesso. Portanto, pessoas com planos de saúde contam com mais acesso à saúde e aos distintos recursos oferecidos,^{2,28} e o aumento de renda da população está ligeiramente associado à crescente aquisição de planos e acesso à saúde.

Segundo a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009,²⁹ os domicílios brasileiros gastaram, em média, 5,9% da renda familiar com assistência à saúde, incluindo custos com medicamentos e planos.^{27,29}

Estudo nacional realizado por Malta et al.²⁷ constatou que os serviços privados são mais adquiridos pelas mulheres e pessoas de raça branca, contexto que reforça desigualdades no acesso aos serviços pela população. Observa-se, também, que o uso de planos de saúde está relacionado ao padrão socioeconômico da população, refletido em fatores como raça, escolaridade, renda e faixas etárias mais velhas.

Em contrapartida, o sistema público é caracterizado pela dificuldade de acesso ao tratamento, incluindo terapias invasivas, como reperfusão do miocárdio, e utilização de medidas clínicas no tratamento da doença. Além disso, devido à melhora nas notificações e na classificação dos eventos nesse sistema, a internação é priorizada para casos mais complexos.^{30,31} Esses fatos corroboram com os resultados de maiores taxas de reinternação no serviço privado observados no presente estudo.

As maiores causas de readmissão as cardíacas (53%), em especial a SCA, que apresentou 42,6% do total. A elevada prevalência por causas cardíacas também foi encontrada no estudo de Khawaja et al. (69%),⁹ quando avaliadas as readmissões em 30 dias após intervenção coronariana percutânea. Belitardo e Ayoub¹ também encontraram maior frequência de SCA (41,6%) entre as readmissões.

A repetição do diagnóstico da internação no segundo evento pode estar relacionada com a não resolatividade das causas, caracterizando uma readmissão evitável.¹ As readmissões evitáveis são entendidas como o resultado de uma situação que, se fosse gerida de outra maneira, não apresentaria o desfecho de nova admissão.³²

Esses resultados também foram semelhantes ao observado por Ricci et al.,⁸ que encontraram maior prevalência de causas cardíacas entre as reinternações. Além disso, existe uma elevação do risco de morte quando as readmissões hospitalares acontecem por causas cardíacas após o primeiro evento por SCA.⁷ Embora um resultado diferente tenha sido encontrado no estudo realizado por Kwok et al.,³³ as causas não cardíacas estiveram presentes em metade das reinternações, e as cardíacas representaram 46% dos casos, sendo a dor torácica por causa não cardíaca e a SCA os diagnósticos mais prevalentes, respectivamente.

A existência de diferentes preditores de risco de readmissão na literatura ocorre devido às distintas características dos participantes avaliados, incluindo presença de comorbidades e peculiaridades dos serviços de saúde.

As readmissões podem ser reflexo de vários fatores, como a situação clínica do paciente, o suporte familiar e social, e a qualidade assistencial recebida durante e após o internamento. Essas taxas atuam como alerta, a fim de

incentivar o desenvolvimento de ações durante a internação e na alta hospitalar, como também os cuidados no período pós-alta e com as condições individuais do paciente, reduzindo o número de reinternações.^{20,34}

Cabe mencionar como limitações do estudo a ausência de detalhamento sobre os medicamentos investigados e a possibilidade de perda no seguimento, já que as reinternações foram identificadas nos quatro principais hospitais de cardiologia do município, onde realmente já se esperava maior identificação de reinternação, por serem os hospitais de referência da coorte, não sendo investigada a ocorrência de reinternação em outros hospitais do município ou fora dele.

Além disso, foi avaliado apenas um hospital da rede pública de saúde, que necessita de referenciamento para a admissão. Esses fatores podem levar a uma subestimação nas taxas de ocorrência de reinternação do estudo. Por outro lado, destaca-se a importância desse tipo de delineamento para a mensuração das variáveis preditoras antes da reinternação.

Conclusão

A SCA foi a principal causa de reinternação em até um ano após o primeiro evento, sendo mais prevalente entre os usuários da rede suplementar de saúde. Os principais determinantes da reinternação durante o período avaliado foram o tipo de assistência à saúde e o diagnóstico prévio de ICC. Diante disso, o presente trabalho contribui para o conhecimento dos determinantes da reinternação e possibilita a implementação de estratégias assistenciais que, em médio e longo prazos, possam atuar na redução de novas admissões, com vistas ao melhor prognóstico e à redução de custos para os sistemas de saúde.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira LMSM, Costa IMNBC, Silva DG, Silva JRS, Buarque MDBM, Sousa ACS; Obtenção de dados: Oliveira LMSM, Costa IMNBC, Buarque MDBM, Sousa ACS; Análise e interpretação dos dados: Oliveira LMSM, Costa IMNBC, Silva DG, Silva JRS, Barreto Filho JAS, Almeida-Santos MA, Oliveira JLM, Vieira DAS, Sousa ACS; Análise estatística: Silva DG, Silva JRS, Vieira DAS; Redação do manuscrito: Oliveira LMSM, Costa IMNBC, Silva DG, Barreto Filho JAS, Almeida-Santos MA, Oliveira JLM, Vieira DAS, Sousa ACS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira LMSM, Silva DG, Barreto Filho JAS, Almeida-Santos MA, Oliveira JLM, Vieira DAS, Sousa ACS.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Larissa Marina Santana pela Universidade Federal de Sergipe.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Sergipe sob o número de protocolo 2.203.855 / 302.544. 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. Belitardo JN, Ayoub AC. Identification of readmission predictors in elderly patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiovasc Sci*. 2015;28(2):139-47.
2. Louvison MC, Lebrão ML, Duarte YA, Santos JL, Malik AM, Almeida ES. Desigualdades no uso e acesso aos serviços de saúde entre idosos do município de São Paulo. *Rev Saúde Pública*. 2008;42(4):733-40.
3. McManus DD, Nguyen HL, Saczynski JS, Tisminetzky M, Bourell P, Goldberg RJ. Multiple cardiovascular comorbidities and acute myocardial infarction: Temporal trends (1990-2007) and impact on death rates at 30 days and 1 year. *Clin Epidemiol*. 2012;4(1):115-23.
4. Costa IM, Silva DG, Barreto-Filho JA, Oliveira JL, Silva JR, Buraque MD, et al. Diet quality of patients with acute coronary syndrome receiving public and private health care. *Nutrition*. 2019 Mar;59:131-7.
5. Panagiotakos DB, Notara V, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Antonoulas A, Kogias Y, et al. A comparative analysis of predictors for 1-year recurrent acute coronary syndromes events, by age group: The Greek observational study of ACS (GREECS). *Maturitas*. 2015;80(2):205-11.
6. Steca P, Monzani D, Greco A, Franzelli C, Magrin ME, Miglioretti M, et al. Stability and change of lifestyle profiles in cardiovascular patients after their first acute coronary event. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183905.
7. Southern DA, Ngo J, Martin BJ, Galbraith PD, Knudtson ML, Ghali WA, et al. Characterizing types of readmission after acute coronary syndrome hospitalization: implications for quality reporting. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):e001046.
8. Ricci H, De Araújo MN, Simonetti SH. Readmissão precoce em hospital público de alta complexidade em cardiologia. *Rev Rene*. 2016;17(6):828-34.
9. Khawaja FJ, Shah ND, Lennon RJ, Lusser JP, Alkatib AA, Rihal CS, et al. Factors associated with 30-day readmission rates after percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med*. 2012;172(2):112-7.
10. World Health Organization (WHO). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva;1990. (Report of a WHO group. Technical Report Series. No 797).
11. Lebrão ML, Duarte YAO (orgs). SABE - Saúde, Bem-estar e Envelhecimento - O Projeto Sabe no município de São Paulo: uma abordagem inicial. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS); 2003.
12. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira L, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras de Ativ Fís Saúde*. 2001;6(2):5-12.
13. IPAQ Research Committee. Guidelines for the data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire. No. 2005. [Cited in 2018 Ju 12]. Available from: <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>.
14. R Core Team (2016) R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria.
15. Dreyer RP, Dharmarajan K, Kennedy KF, Jones PG, Vaccarino V, Murugiah K, et al. Sex Differences in 1-Year All-Cause rehospitalization in patients after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2017;135(6):521-53.
16. Sangu PV, Ranasinghe I, Aliprandi Costa BA, Devlin G, Elliot J, Lefkowitz, et al. Trends and predictors of rehospitalisation following an acute coronary syndrome: report from the Australian and New Zealand population of the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*. 2012;98(23):1728-31.
17. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):391-403.
18. Reis MB, Dias MG, Bibanco MS, Lopes CT, Gea NG. Readmissão hospitalar por insuficiência cardíaca em um hospital de ensino. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2015;48(2):138-42.
19. Mendes EV. As redes de atenção à saúde. *Cien Saude Colet*. 2010;15(5):2297-305.
20. Sousa FOS, De Medeiros KR, Gurgel Júnior GD, De Albuquerque PC. Do normativo à realidade do Sistema Único de Saúde: revelando barreiras de acesso na rede de cuidados assistenciais. *Cien Saude Colet*. 2014; 19(4):1283-93.
21. Fischer C, Steyerberg EW, Fonarow GC, Ganiats TG, Lingsma HF. A systematic review and meta-analysis on the association between quality of hospital care and readmission rates in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2015;170(5): 1005-17.
22. Ziaieana B, Fonarow GC. The prevention of hospital readmissions in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(4):379-85.
23. Barreiros BRN, Bianchi ERF, Turrini RNT, Poveda VB. Causas de readmissão hospitalar após cirurgia cardíaca. *Rev Eletr Enf*. 2016;18:e1182.
24. Mirkin KA, Enomoto LM, Caputo GM, Hollenbeck CS. Risk factors for 30-day readmission in patients with congestive heart failure. *Heart Lung*. 2017;46(5):357-62.
25. Van Walraven C, Jennings A, Forster AJ. A meta-analysis of hospital 30-day avoidable readmission rates. *J Eval Clin Pract*. 2012;18(6):1211-8.
26. Bradley EH, Curry L, Horwitz LJ, Sipsma H, Wang Y, Walsh MN, et al. Hospital strategies associated with 30-day readmission rates for patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):444-50.
27. Malta DC, Stopa SR, Pereira CA, Szwarcwald CL, Oliveira M, Reis AC. Cobertura de planos de saúde na população brasileira, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Cien Saude Colet*. 2017;22(1):179-90.
28. Malta DC, Bernal RTI. Comparação dos fatores de risco e proteção de doenças crônicas na população com e sem planos de saúde nas capitais brasileiras, 2011. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(1):241-55.
29. Instituto Brasileiro De Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009. Perfil das despesas no Brasil - indicadores selecionados. Brasília;2012.
30. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia for treatment of acute myocardial infarction with STsegment elevation. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6 Suppl 2):e179-264. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):553.
31. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de telecardiologia no cuidado de pacientes com síndrome coronariana aguda e outras doenças cardíacas. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(5 Suppl 1):1-26.
32. Redfern J, Hyun K, Santo K. Challenges and opportunities associated with quantification of cardiovascular readmissions. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):1-3.
33. Kwok HS, Wong CW, Shuffelbotham H, Brindley L, Fatima T, Shuffelbotham A, et al. Early readmissions after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2017;120(5):723-8.
34. Barekatin M, Maracy MR, Hassannejad R, Hosseini R. Factors associated with readmission of patients at a university hospital psychiatric Ward in Iran. *Psychiatry J*. 2013;2013:685625.



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

Rehospitalizações após Síndromes Coronarianas Agudas

Hospital Readmissions after Acute Coronary Syndromes

Alfredo J. Mansur 

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

Minieditorial referente ao artigo: Reinternação de Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda e seus Determinantes

As síndromes isquêmicas agudas (infarto do miocárdio, angina instável) podem ocorrer em pacientes assintomáticos ou podem ocorrer durante o curso de doenças crônicas. Após a terapia hospitalar, com ou sem intervenção percutânea ou cirúrgica, os pacientes recebem alta e orientação para terapia de longo prazo. No entanto, há pacientes desenvolvem novamente os sintomas em curto prazo e são rehospitalizados por causas clínicas e não clínicas, com consequências clínicas e outras consequências não-clínicas.¹

As rehospitalizações merecem estudos em diferentes contextos, e foram relatadas na literatura médica. Em um estudo, a taxa de rehospitalização após um ano em pacientes com mais de 65 anos, sobreviventes de infarto do miocárdio, foi de 49,9% em 4.767 hospitais nos Estados Unidos da América entre 2008 e 2010; a taxa de rehospitalização, assim como a mortalidade, foram maiores nos primeiros meses após a alta e diminuíram subsequentemente.² Estudos adicionais compararam hospitais sem fins lucrativos (15,7%) com hospitais privados (16,6%) em relação às taxas de rehospitalização no primeiro mês de alta sem demonstrar uma associação entre a característica econômica do hospital com o sucesso em programas dedicados a diminuir a taxa de rehospitalização; os resultados de tal intervenção não foram estatisticamente diferentes entre os dois tipos de hospitais.³

Palavras-chave

Síndrome Coronariana Aguda; Infarto do Miocárdio; Hospitalização; Readmissão do Paciente; Hospitais Privados; Mortalidade.

Correspondência: Alfredo J. Mansur •

Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44, Cerqueira César. CEP 05403-900, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: alfredo.mansur@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20190136

Fatores socioeconômicos e étnicos foram influências sistêmicas sem manifestações excessivas em um hospital específico.⁴ A taxa de rehospitalização foi estudada como um indicador da qualidade do atendimento;⁵⁻⁷ a heterogeneidade de pacientes e quadros clínicos tornou a readmissão não facilmente previsível.⁵

Em relação a essa questão, colegas de Aracaju (Sergipe, Brasil) relatam o estudo⁸ de uma amostra hospitalar de 536 pacientes com síndrome coronariana aguda admitidos em três hospitais privados (onde os custos são geralmente pagos pelo paciente ou por meio de um grupo segurador) e um hospital público (financiado pelo governo da cidade, estado ou governo federal) para investigar variáveis associadas a rehospitalizações. Eles observaram que a taxa de rehospitalização foi alta (115/536, 21,4%) e a mortalidade dos pacientes rehospitalizados também foi alta - 7%. As síndromes coronarianas agudas e a insuficiência cardíaca foram as principais causas de rehospitalização, principalmente em pacientes internados em hospitais privados,⁸ provavelmente devido às características do acesso. Os autores reconhecem que uma amostra de estudo de base hospitalar sem dados completos de seguimento são limitações há a recomendação de permanecer atento² para a deterioração da saúde após a alta do tratamento hospitalar e o tratamento médico contínuo. Um estudo anterior com uma pequena amostra (Maceió, AL) em cidade da mesma região, sugeriu baixa adesão dos pacientes à terapia medicamentosa como influência significativa na frequência de rehospitalizações e mortalidade.⁹

Por fim, estudos e intervenções adicionais devem ser estimulados em outras cidades e ambientes clínicos distintos, seja em hospitais ou em outros recursos da comunidade, levando em consideração desafios e oportunidades locais para tornar a terapia mais bem-sucedida, prevenindo a deterioração clínica que requeira rehospitalizações após um período de tratamento hospitalar de síndromes isquêmicas agudas.

Referências

1. Fingar K (Truven Health Analytics), Washington R (AHRQ). Trends in Hospital Readmissions for Four High-Volume Conditions, 2009–2013. HCUP Statistical Brief #196. November 2015. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. [Cited in 2019 June 25]. Available from: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb196-Readmissions-Trends-High-Volume-Conditions.pdf>.
2. Dharmarajan K, Hsieh AF, Kulkarni VT, Lin Z, Ross JS, Horwitz LJ, et al. Trajectories of risk after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia: retrospective cohort study. *BMJ*. 2015 Feb 5;350:h411.
3. Birmingham LE, Oglesby WH. Readmission rates in not-for-profit vs. proprietary hospitals before and after the hospital readmission reduction program implementation. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):31.
4. Downing NS, Wang C, Gupta A, Wang Y, Nuti SV, Ross JS, et al. Association of Racial and Socioeconomic Disparities With Outcomes Among Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction, Heart Failure, and Pneumonia: An Analysis of Within- and Between-Hospital Variation. *JAMA Netw Open*. 2018;1(5):e182044.
5. Southern DA, Ngo J, Martin BJ, Galbraith PD, Knudtson ML, Ghali WA, et al. Characterizing types of readmission after acute coronary syndrome hospitalization: implications for quality reporting. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):e001046.
6. Strom JB, Yeh RW. Should We Care About Short-Term Readmissions After Percutaneous Coronary Intervention? *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(12). pii: e006123.
7. Arnold SV, Smolderen KG, Kennedy KF, Li Y, Shore S, Stolker JM, et al. Risk factors for rehospitalization for acute coronary syndromes and unplanned revascularization following acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(2). pii: e001352.
8. Oliveira LMSM, Costa IMNBC, Silva DG, Barreto-Filho JAS, Santos MAA, Oliveira JLM, et al. Readmission of Patients with Acute Coronary Syndrome and Determinants. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(1):42-49.
9. Oliveira-Filho AD, Morisky DE, Costa FA, Pacheco ST, Neves SF, Lyra DP Jr. Improving post-discharge medication adherence in patients with CVD: a pilot randomized trial. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6):503-12.



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

Associação dos Padrões Alimentares com Excesso de Peso e Adiposidade Corporal em Crianças Brasileiras: Estudo Pase-Brasil

Association of Dietary Patterns with Excess Weight and Body Adiposity in Brazilian Children: The Pase-Brasil Study

Naruna Pereira Rocha,^{ID} Luana Cupertino Milagres,^{ID} Mariana De Santis Filgueiras,^{ID} Lara Gomes Suhett,^{ID} Mariane Alves Silva,^{ID} Fernanda Martins de Albuquerque,^{ID} Andréia Queiroz Ribeiro,^{ID} Sarah Aparecida Vieira,^{ID} Juliana Farias de Novaes^{ID}

Departamento de Nutrição e Saúde - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG – Brasil

Resumo

Fundamentos: A obesidade é uma doença multifatorial e um grave problema de saúde pública. Alguns dos fatores associados são modificáveis; dentre eles destaca-se a alimentação.

Objetivo: Avaliar a associação dos padrões alimentares de escolares com a obesidade e adiposidade corporal.

Métodos: Estudo transversal, com 378 crianças de 8 e 9 anos, matriculadas em escolas urbanas no município de Viçosa, Minas Gerais (MG), Brasil. Foi aplicado um questionário semiestruturado com as crianças e seus responsáveis sobre características sociodemográficas e hábitos de vida. Utilizaram-se três recordatórios 24 horas para identificar os padrões alimentares; a Análise de Componentes Principais foi empregada. Foram aferidos peso e estatura para o cálculo do índice de massa corporal (IMC) das crianças e de suas mães, perímetro da cintura e perímetro do pescoço. A composição corporal também foi avaliada, por meio de absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA), do inglês *dual energy X-ray absorptiometry*). Para todos os testes realizados, o nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados: Foram identificados cinco padrões alimentares (PA): “não saudável”, “lanche”, “tradicional”, “industrializado” e “saudável”. Houve associação entre o excesso de peso (razão de prevalência [RP]: 1,38; intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 1,02 a 1,87) e gordura corporal (RP: 1,32; IC95%: 1,07 a 1,64) com o PA industrializado. Foi encontrada associação entre o excesso de gordura corporal (RP: 1,31; IC95%: 1,01 a 1,74) e a menor adesão ao PA tradicional. Os demais padrões não estiveram associados a obesidade e adiposidade corporal.

Conclusão: As crianças com excesso de peso e de adiposidade corporal apresentaram maior adesão ao PA industrializado e menor adesão ao PA tradicional. Sugerimos que avaliações precoces dos hábitos alimentares devam ser realizadas para monitoramento e modificação destes, quando necessário. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):52-59)

Palavras-chave: Criança; Obesidade; Adiposidade; Hiperfagia; Comportamento Alimentar; Análise Fatorial; Epidemiologia.

Abstract

Background: Obesity is a multifactorial disease and a serious public health problem. Some of the associated factors are modifiable and, among them, the diet is highlighted.

Objective: To evaluate the association of dietary patterns of schoolchildren with obesity and body adiposity.

Methods: A cross-sectional study was carried out with 378 children aged 8 and 9 years, enrolled in urban schools in the city of Viçosa, Minas Gerais, Brazil. A semi-structured questionnaire was applied to the children and their caregivers on sociodemographic characteristics and life habits. Three 24-hour food recalls were used to identify dietary patterns; the Principal Component Analysis was employed. Weight and height were measured for the calculation of the body mass index (BMI) of the children and their mothers, waist circumference and neck circumference. Body composition was also evaluated through dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). For all performed tests, the level of significance was set at 5%.

Results: Five dietary patterns (DP) were identified: “unhealthy”, “snacks”, “traditional”, “industrialized” and “healthy”. There was an association between excess weight (prevalence ratio [PR]: 1.38, 95% confidence interval [95%CI]: 1.02 to 1.87) and body fat (PR: 1.32, 95%CI : 1.07 to 1.64) with industrialized DP. There was an association between excess body fat (PR: 1.31, 95%CI: 1.01 to 1.74) and lower adherence to traditional DP. The other patterns were not associated with obesity and body adiposity.

Conclusion: Children with excess weight and body adiposity showed greater adherence to the industrialized DP and lower adherence to the traditional DP. We suggest that early assessments of dietary habits should be undertaken for monitoring and modifying these habits when necessary. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):52-59)

Keywords: Child; Obesity; Adiposity; Hyperphagia; Feeding Behavior; Factor Analysis, Statistical; Epidemiology.

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

Correspondência: Naruna Rocha •

Rua Doutor Milton Bandeira, 240. CEP 36570-172, Centro, Viçosa, MG – Brasil

E-mail: narunarocho@hotmail.com, narunarocho@gmail.com

Artigo recebido em 27/02/2018, revisado em 04/04/2018, aceito em 14/11/2018

DOI: 10.5935/abc.20190113

Introdução

A obesidade infantil é considerada um grave problema de saúde pública.¹ De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2016),² aproximadamente 41 milhões de crianças menores de cinco anos são afetadas pelo excesso de peso ou obesidade no mundo. No Brasil, a prevalência de obesidade é crescente e os dados relativos ao excesso de peso infantil mostram que este vem aumentando em crianças de cinco a nove anos de idade de forma mais acelerada que nas demais faixas etárias.³

A obesidade pode ser considerada uma doença multifatorial devido a predisposição genética, sedentarismo, disponibilidade de alimentos dentro e fora do domicílio, padrões alimentares inadequados e estruturais, como sistemas de produção e distribuição dos alimentos, todos desempenhando papéis importantes na etiologia dessa alteração.^{4,5}

Dentre os vários fatores de risco para a obesidade, a dieta consiste em um fator modificável e tem sido relacionada ao aparecimento de doenças crônicas e alterações cardiometabólicas.^{6,7} Vários estudos evidenciam que dietas densas energeticamente, pobres em fibras e ricas em carboidratos refinados estão associadas à obesidade em adultos.^{8,9} Em crianças, a maior parte dos resultados é baseada na análise de alimentos isolados ou nutrientes, e estudos sobre padrões alimentares são escassos.^{10,11}

As análises de padrões alimentares permitem a avaliação da dieta por uma perspectiva global, favorecendo o estabelecimento de estratégias de promoção da alimentação saudável e a prevenção de doenças e agravos nutricionais.¹² Por ser a infância um período de formação de hábitos alimentares,¹³ iniciativas que permitam identificar práticas alimentares inadequadas e associá-las ao excesso de peso e de adiposidade corporal podem auxiliar na prevenção de doenças crônicas, assim como na redução de danos à saúde em curto e longo prazos, por meio de incentivo e adoção de hábitos saudáveis.¹⁴

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar a associação dos padrões alimentares de escolares com obesidade e adiposidade corporal. Nossa hipótese é que padrões alimentares não saudáveis estão associados ao excesso de peso e à adiposidade corporal em crianças brasileiras.

Métodos

População e desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal com amostra representativa de 378 crianças de escolas públicas e privadas da área urbana de Viçosa, MG, Brasil. Os participantes deste estudo foram provenientes da Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar (PASE). A PASE teve como objetivo investigar a saúde cardiovascular do público infantil no município de Viçosa, MG.

O município de Viçosa está localizado na Zona da Mata Mineira, a 227 km da capital Belo Horizonte. Viçosa possui uma extensão territorial de 299 km² e 72.244 habitantes, sendo que 67,3% residem em zona urbana.¹⁵

Em 2015, o município contava com 17 escolas públicas e 7 particulares que atendiam crianças de 8 e 9 anos na

área urbana, totalizando uma população de 1.464 crianças matriculadas nessas escolas. A amostra foi calculada no programa estatístico *OpenEpi* (Versão 3.01), levando-se em consideração a prevalência de 11,8% para obesidade na faixa etária,¹⁶ erro tolerável de 5%, acréscimos de 10% de perdas e 10% de fatores de confusão, totalizando um tamanho amostral de 392 crianças. A amostra final contou com a participação de 378 crianças e com uma perda de 3,6% da amostra. As perdas deveram-se ao não cumprimento de todas as etapas do estudo.

O processo de amostragem dos escolares foi realizado em duas etapas. Primeiro foi realizada a amostragem casual estratificada, em que o número de crianças a ser amostrado em cada escola foi proporcional ao total de alunos existentes em cada uma. Posteriormente, foi realizado o sorteio utilizando-se tabela de números aleatórios, até completar o número de alunos necessários das 24 escolas públicas e particulares da zona urbana que atendiam a faixa etária avaliada.

Os critérios de não inclusão para este estudo foram a não realização de contato com os pais ou responsáveis após três tentativas, crianças que apresentassem alguma alteração clínica ou nutricional que pudesse interferir no consumo alimentar, no estado nutricional e na composição corporal, bem como crianças com deficiência física, cognitiva ou múltipla.

Este estudo foi realizado de acordo com as diretrizes estabelecidas na Declaração de Helsinki e iniciado apenas após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (UFV) (parecer nº 663.171/2014). O estudo também foi aprovado pela Secretaria Municipal de Educação, Superintendência Regional de Ensino e direção das escolas. Todos os pais e as crianças foram informados sobre o objetivo do estudo, assim como todos os responsáveis das crianças assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Consumo alimentar

A avaliação do consumo alimentar foi realizada pela aplicação de três recordatórios 24 horas (R24h) em dias não consecutivos, incluindo um dia de fim de semana e intervalo médio de 15 dias entre eles, a partir de informações declaradas pela mãe/responsável e pela criança. Para as crianças que consumiam parte da alimentação no ambiente escolar, os pesquisadores questionaram as informações nas escolas, como receitas e porcionamento dos alimentos ofertados, além de confirmarem com as crianças o que era consumido. Para aquelas crianças que costumavam levar lanche de casa, os pais foram questionados quanto aos alimentos e bebidas ofertados e as quantidades. Os três recordatórios foram aplicados por nutricionistas treinados.

Os dados do consumo alimentar obtidos pelos três R24h foram tabulados e processados no *software* Dietpro® 5i, versão 5.8.¹⁷

Dados antropométricos

Todas as medidas antropométricas foram realizadas por um nutricionista treinado, selecionado após calibração dos membros da equipe. O peso foi mensurado utilizando balança digital eletrônica, com capacidade de 150 kg e sensibilidade

de 50 g (Tanita®, modelo BC 553, Arlington Heights, IL, EUA). A estatura foi aferida utilizando-se um estadiômetro vertical, dividido em centímetros e subdividido em milímetros (Alturaexata®, Belo Horizonte, MG, Brasil).

O estado nutricional foi avaliado pelo índice de massa corporal (IMC), sendo os pontos de corte do IMC por idade calculados em escore z e classificados segundo parâmetros da OMS (2007)¹⁸ em magreza, eutrofia, sobrepeso e obesidade. O excesso de peso foi considerado para as categorias de sobrepeso e obesidade.

O perímetro da cintura foi obtido por meio da aferição do ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela, utilizando fita inelástica, dividida em centímetros e subdividida em milímetros. A obesidade abdominal foi classificada quando o perímetro da cintura foi igual ao percentil 90 da própria amostra, seguindo as orientações da International Diabetes Federation (2007).¹⁹

A relação cintura/estatura (RCE) foi obtida pela razão do perímetro da cintura pela estatura. Foi utilizado o ponto de corte $\geq 0,5$ como risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares.²⁰

O perímetro do pescoço (PP) foi aferido no nível da cartilagem da tireoide utilizando fita inelástica, dividida em centímetros e subdividida em milímetros. Para classificação do PP foram utilizados os pontos de corte propostos por Nafiu et al. (2010)²¹ para detecção do excesso de gordura corporal em crianças.

A composição corporal das crianças foi avaliada pela DXA por técnico especializado, obtendo-se a medida de massa gorda. A criança foi avaliada pela manhã, em jejum, na posição supina. A gordura corporal foi classificada utilizando os pontos de corte propostos por Lohman (1992),²² sendo os pontos de corte de risco de sobrepeso e sobrepeso considerados como excesso de gordura corporal.

Variáveis de ajuste

Potenciais variáveis de ajuste foram selecionadas de acordo com a literatura prévia.²³⁻²⁵ A coleta dessas variáveis foi realizada por nutricionistas, utilizando questionário elaborado pelos próprios pesquisadores. O questionário foi previamente testado em estudo-piloto, sendo a amostra constituída de crianças de 8 e 9 anos.

As variáveis sociodemográficas avaliadas foram sexo e etnia da criança autorrelatada, escolaridade materna, renda familiar e *per capita* e tipo de escola em que a criança estava matriculada (pública ou privada).

As variáveis comportamentais foram: omissão do café da manhã e comportamento sedentário. Todas as questões foram respondidas pelos pais ou responsáveis. O consumo do café da manhã foi avaliado pela primeira ingestão alimentar que a criança consumia e/ou bebia nas primeiras 2 horas após acordar.²⁴

O comportamento sedentário foi avaliado como tempo da criança gasto em atividades que não aumentavam o gasto energético, como assistir à televisão ou se dedicar a outras formas de entretenimento baseadas em tela. O ponto de corte utilizado foi o tempo de tela maior ou igual a duas horas/dia, de acordo com a American Academy of Pediatrics (2013).²⁵

O peso e a altura da mãe da criança foram mensurados utilizando balança digital eletrônica, com capacidade de 150 kg e sensibilidade de 50 g (Tanita®, modelo BC 553, Arlington Heights, IL, EUA) e estadiômetro vertical, dividido em centímetros e subdividido em milímetros (Alturaexata®, Belo Horizonte, MG, Brasil), respectivamente. Por meio destes dados, foi possível calcular o IMC e classificá-lo de acordo com os parâmetros da OMS(1998).²⁶

Análise estatística

Estatísticas descritivas foram usadas para caracterizar a amostra segundo características sociodemográficas, comportamentais, estado nutricional e composição corporal. Nessa etapa, cada variável foi avaliada por meio da distribuição de frequências absolutas e relativas.

A normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk, além da avaliação de métodos gráficos (histograma), verificação da curtose e assimetria para classificar as variáveis quanto a normalidade.

Para identificação do padrão alimentar, os alimentos contemplados pelo R24h foram mensurados em gramas/dia (g/d) ou mililitros/dia (ml/d) e reunidos em alimentos isolados ou grupos de alimentos por semelhança nutricional e pela sua contribuição para a hipótese de relações dieta-doença. Além, disso, os alimentos consumidos por menos de 10% da população avaliada foram excluídos ou agrupados.²⁷ Para identificação dos padrões, todos os alimentos em mililitros/dia foram transformados em gramas/dia de acordo com a tabela de densidade da Food and Agriculture Organization (FAO, 2012).²⁸

A identificação dos padrões foi realizada por metodologia *a posteriori*, por meio da análise de componentes principais (ACP). Antes de iniciar a análise, o tamanho amostral foi cuidadosamente avaliado em relação aos grupos de alimentos formados nas análises de ACP.²⁹

Para a análise de ACP, foram estimados os resultados do teste de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO = 0,58) e do teste de esfericidade de Bartlett ($p < 0,001$). Eles avaliam se os dados podem ser utilizados na ACP.²⁹ A rotação varimax foi realizada para facilitar a interpretação dos resultados obtidos, na qual foram retidas as cargas fatoriais maiores ou iguais a 0,25 (positivo ou negativo).²⁴ O número de fatores extraídos foi definido conforme o critério de *eigenvalue* maior que 1 seguido do gráfico *scree plot* da variância pelo número de componentes, em que os pontos, no maior declive, indicaram o número de componentes a reter. A nomenclatura dos padrões encontrados foi atribuída de acordo com as características dos alimentos/grupos formados e extraídos pela ACP.

Os padrões alimentares foram apresentados como variável explicativa, sendo os escores de consumo dos padrões alimentares dos escolares categorizados segundo o percentil 75 da amostra.

O teste de Mann-Whitney foi realizado para a comparação de medianas das variáveis antropométricas e de composição corporal segundo a classificação dos padrões alimentares.

A análise bruta foi realizada a partir de modelos de regressão de Poisson com variância robusta, tendo a antropometria

Artigo Original

e a composição corporal como variáveis dependentes. Para o ajuste do modelo, foram consideradas as variáveis tidas como importantes na relação estudada, a exemplo de sexo, IMC materno, consumo energético total (kcal) e consumo do café da manhã.

A razão de prevalência (RP) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) foi utilizada como medida de associação. Para todos os testes realizados, o nível de significância adotado foi de 5%. As análises estatísticas foram realizadas no programa Stata versão 13.0.

Resultados

Observou-se que mais da metade das crianças apresentaram comportamento sedentário (74,9%) e mães com excesso de peso (56,9%). A omissão do café da manhã esteve presente em quase 20,0% da amostra (Tabela 1).

A análise de ACP identificou cinco padrões alimentares (PA): (i) PA não saudável composto por alimentos/grupos de açúcares simples e achocolatados, guloseimas gordurosas e lácteos integrais; (ii) PA lanche que é composto por alimentos/grupos de panificação e infusões; (iii) PA tradicional constituído por arroz, feijão, farinhas, tubérculos e cereais; (iv) PA industrializado composto principalmente por produtos ultraprocessados; (v) PA saudável constituído por alimentos ricos em carboidratos complexos e proteínas de alto valor biológico (Tabela 2).

Foram observados maiores valores medianos do IMC ($p = 0,001$), percentual de gordura corporal ($p = 0,002$), perímetro da cintura ($p = 0,004$), relação cintura/estatura ($p = 0,030$) e perímetro do pescoço ($p = 0,001$) nas crianças com maior consumo no PA industrializado (Tabela 3).

Na análise bruta do modelo de regressão, foi encontrada maior prevalência do perímetro do pescoço aumentado nas crianças com maior consumo do PA lanche (RP: 1,79; IC95%: 1,13 a 2,85). Crianças com excesso de peso (RP: 1,58; IC95%: 1,18 a 2,10) e gordura corporal (RP: 1,50; IC95%: 1,23 a 1,82) apresentaram maior adesão ao PA industrializado (Tabela 4).

Após a análise de regressão ajustada, observou-se que as crianças com excesso de peso (RP: 1,38; IC95%: 1,02 a 1,87) e de gordura corporal (RP: 1,32; IC95%: 1,07 a 1,64) apresentaram maior adesão ao PA industrializado. Além disso, crianças com excesso de gordura corporal (RP: 1,31; IC95%: 1,01 a 1,74) apresentaram menor adesão ao PA tradicional (Figura 1).

Discussão

Neste estudo foram identificados cinco padrões alimentares, sendo: não saudável, lanche, tradicional, industrializado e saudável. As crianças com excesso de peso e de adiposidade corporal apresentaram maior adesão ao PA industrializado. Além disso, as crianças com menor adesão ao PA tradicional apresentaram maiores prevalências de adiposidade.

A comparação entre padrões alimentares provenientes de diferentes estudos é difícil de ser feita devido a diferenças culturais, geográficas e metodológicas.⁵ Porém, apesar da complexidade, os padrões alimentares identificados neste

Tabela 1 – Caracterização da amostra segundo variáveis socioeconômicas, comportamentais e estado nutricional materno das crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015

Variável	N	%
Idade		
8 anos	183	48,4
9 anos	195	51,6
Sexo		
Feminino	197	52,1
Masculino	181	47,9
Raça/Cor da criança		
Branca	119	31,5
Não Branca	259	68,5
Tipo de Escola		
Pública	268	70,9
Privada	110	29,1
Escolaridade Mãe		
> 9 anos	234	62,2
= 9 anos	142	37,8
Tercis renda per capita (reais)		
= 1500,00	133	35,2
> 1500,0 a 2340,98	117	31,0
> 2340,98	128	33,8
Tempo de Tela		
< 2 horas/dia	95	25,1
= 2 horas/dia	283	74,9
Excesso de peso materno		
Não	127	43,1
Sim	168	56,9
Omissão do café da manhã		
Não	303	80,2
Sim	75	19,8

estudo são similares aos extraídos em outras pesquisas nacionais e internacionais.^{30,31} Entre crianças brasileiras de 8 e 9 anos de idade, Villa et al. (2015)³¹ identificaram cinco padrões alimentares: padrão tradicional, composto por arroz, feijão, raízes e tubérculos e carnes vermelhas; padrão bebidas adoçadas e lanches, caracterizados por alimentos ultraprocessados com elevado teor de gordura e açúcares refinados; padrão monótono, composto por leite integral e achocolatado; padrão saudável, caracterizado pelo consumo de fibras e carnes brancas; e padrão ovo-lacto, marcado pelo consumo de ovos, queijos e bebidas lácteas adoçadas. Ambrosini et al. (2012)¹⁰ identificaram um PA denso energeticamente, rico em gordura e pobre em fibras em crianças e adolescentes dos 7 aos 13 anos de idade. Durão et al. (2017)³⁰ identificaram três padrões aos 4 anos de idade, sendo nomeados de denso energeticamente,

Tabela 2 – Distribuição das cargas fatorias para os cinco padrões alimentares identificados. Viçosa, MG, Brasil, 2015

Alimentos	Padrões Alimentares				
	Não Saudável	Lanche	Tradicional	Industrializado	Saudável
Pães, biscoitos e bolos sem coberturas		0,797			
Leite e derivados	0,663				
Arroz	-0,432		0,592		
Feijão			0,61		
Açúcar e achocolatado	0,765				
Infusões	-0,555	0,361			
Manteiga e margarina		0,632			
Frutas e Suco natural				-0,519	0,295
Massas			-0,258	0,276	
Farinhas, tubérculos e cereais			0,629		
Carnes e ovos					0,507
Guloseimas gordurosas e molhos	0,428				
Legumes				-0,307	0,679
Verduras					0,693
Guloseimas doces		-0,256		0,448	
Bebidas artificiais				0,763	
Número de itens	5	4	4	5	4
Autovalores	2,30	1,72	1,50	1,25	1,10
%Variância explicada	11,53	9,99	9,97	9,02	8,79
Total da variância explicada Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) = 0,58	49,33				

Tabela 3 – Mediana (IQ) das variáveis antropométricas e de composição corporal, de acordo com os percentis de consumo dos padrões alimentares pelas crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015

	PA Não Saudável		PA Lanche		PA Tradicional		PA Industrializado		PA Saudável	
	<p75	≥p75	<p75	≥p75	<p75	≥p75	<p75	≥p75	<p75	≥p75
IMC	16,5 (15,0-19,3)	16,53 (15,09-19,57)	16,49 (15,0-19,4)	16,75 (15,1-19,1)	16,65 (14,9-19,3)	16,25 (15,3-19,8)	16,22 (14,9-18,7)	17,94 (15,8-21,0)*	16,49 (14,9-19,6)	16,78 (15,3-19,1)
%GC	17,6 (10,8-29,3)	18,2 (11,6-27,0)	19,1 (11,1-29,3)	16,7 (10,9-27,4)	18,7 (10,6-29,0)	17 (11,6-30,0)	16,7 (10,6-26,1)	22,5 (12,0-32,2)*	17,7 (10,6-29,2)	19,7 (12,5-29,0)
PC	59,6 (54,8-68,8)	60,0 (55,6-68,2)	59,0 (55,0-68,5)	60,5 (55,0-68,8)	59,0 (54,4-68,1)	59,0 (55,5-69,1)	58,0 (54,5-66,0)	62,0 (56,5-72,0)*	58,8 (54,7-68,1)	59,7 (55,6-68,8)
RCE	0,19 (0,1-0,2)	0,19 (0,1-0,2)	0,19 (0,1-0,2)	0,18 (0,16-0,21)	0,19 (0,2-0,2)	0,19 (0,15-0,21)	0,18 (0,1-0,2)	0,20 (0,1-0,3)*	0,19 (0,1-0,2)	0,19 (0,1-0,2)
PP	26,9 (25,9-28,3)	27,3 (26,3-28,6)	26,9 (26,0-28,3)	27,2 (26,0-28,8)	26,9 (25,9-28,3)	27,4 (26,0-28,5)	26,8 (25,7-28,1)	27,7 (26,5-29,0)*	27 (25,9-28,5)	27,3 (26,0-28,5)

PA: Padrão alimentar; IQ: Intervalo interquartilico referente ao percentil 25 e 75; IMC: Índice de massa corporal; %GC: Percentual de gordura corporal; PC: perímetro da cintura; RCE: Relação cintura estatura; PP: Perímetro do pescoço. Teste de Mann-Whitney. * Significância estatística ($p < 0,05$).

lanche e saudável. De maneira geral, são predominantes nesse público os PA industrializados, ricos em gorduras e carboidratos refinados.

Vale destacar que o padrão não saudável conta com a participação dos lácteos integrais, alimentos que são recomendados na infância para garantia do aporte adequado de cálcio e proteína

de alto valor biológico, essencial para o adequado crescimento na infância.³² No entanto, no público avaliado, o consumo de leite é realizado com a adição de achocolatados e de açúcares simples. Este hábito é comum na infância, mas pode levar ao consumo de uma dieta hipercalórica, predispondo ao risco de obesidade e alterações cardiometabólicas.^{32,33}

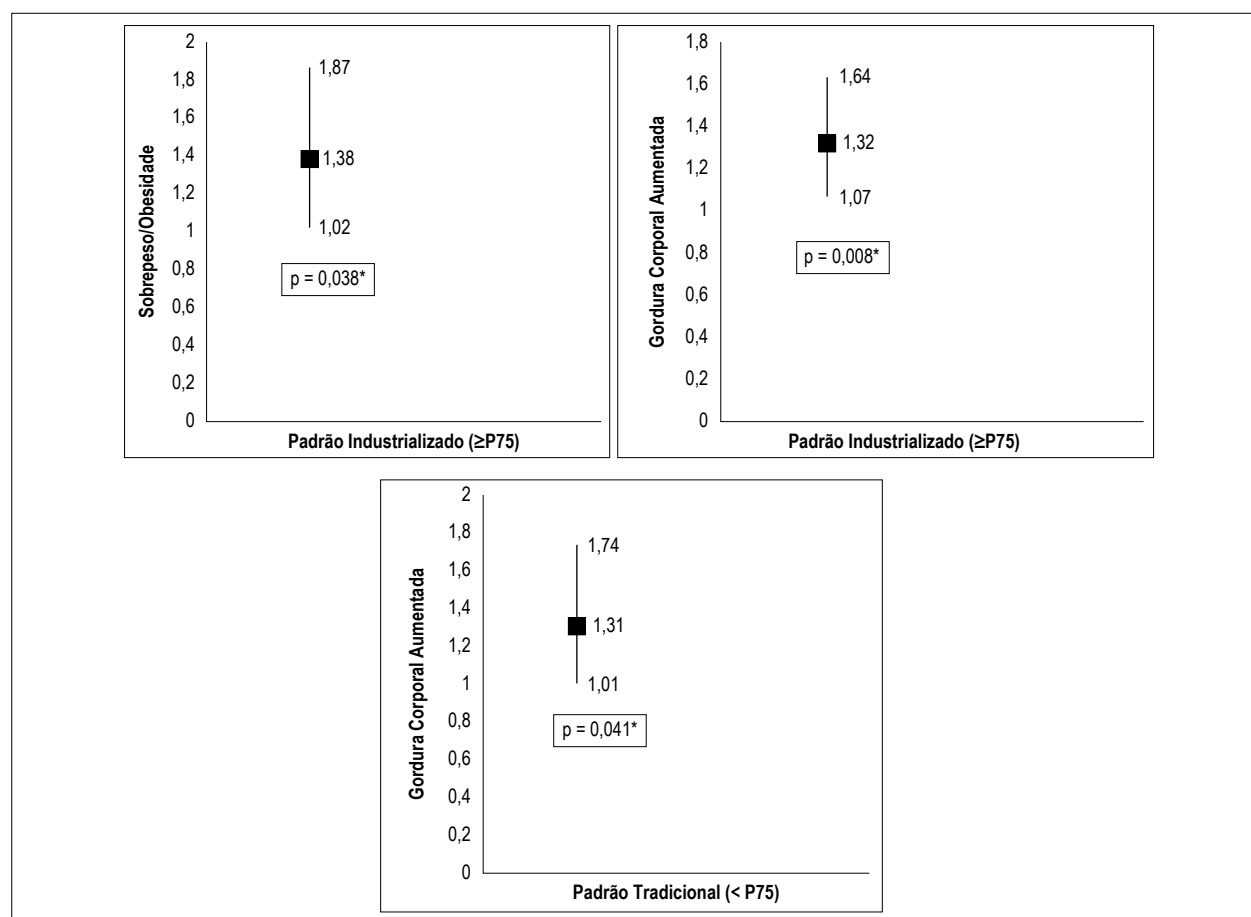


Figura 1 – Associação entre padrões alimentares e adiposidade em crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.

Tabela 4 – Associação não ajustada entre medidas de adiposidade e os padrões alimentares em crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015

Padrões Alimentares	Excesso de peso		PC aumentado		RCE aumentado		Perímetro do Pescoço aumentado		%Gordura Corporal aumentado	
	RP	IC95%	RP	IC95%	RP	IC95%	RP	IC95%	RP	IC95%
Não saudável	0,90	(0,64-1,28)	0,79	(0,37-1,67)	0,95	(0,57-1,59)	1,26	(0,76-2,07)	1,07	(0,86-1,35)
Lanche	1,12	(0,81-1,54)	1,21	(0,62-2,35)	1,11	(0,68-1,82)	1,79	(1,13-2,85)*	0,91	(0,71-1,16)
Tradicional	0,96	(0,69-1,34)	0,82	(0,42-1,59)	0,96	(0,58-1,59)	1,03	(0,60-1,76)	1,20	(0,93-1,55)
Industrializado	1,58	(1,18-2,10)*	1,73	(0,93-3,22)	1,59	(1,01-2,49)	1,44	(0,89-2,34)	1,50	(1,23-1,82)*
Saudável	0,92	(0,66-1,27)	0,72	(0,38-1,38)	1,04	(0,62-1,75)	0,94	(0,56-1,59)	0,92	(0,73-1,16)

Nota: RP: razão de prevalência; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%, PC: Perímetro da Cintura, RCE: Razão cintura estatura. Padrão alimentar avaliado por meio do percentil 75. Para os padrões tradicional e saudável, adotado o Percentil ≥ 75 como fator de proteção, para os demais padrões o percentil < 75 foi adotado como referência. *Significância estatística ($p < 0,05$). Regressão de Poisson com variância robusta (bivariada).

O PA industrializado identificado neste estudo é composto por alimentos processados e ultraprocessados, ricos em açúcares simples e gorduras, nutrientes que favorecem a lipogênese, o excesso de peso e o aumento de complicações metabólicas na infância.^{10,34} Neste estudo, as prevalências do excesso de peso e de adiposidade corporal foram maiores nas crianças com maior consumo do PA industrializado. Os estudos relatam que o baixo consumo de frutas e vegetais, associado à maior ingestão de gorduras e alimentos

industrializados, pode aumentar o risco de obesidade.^{6,30} Uma possível explicação para esta associação é que o consumo habitual de uma dieta rica em gorduras tende a prejudicar o controle do apetite, levando a hiperfagia devido a maior palatabilidade dos alimentos gordurosos, resultando em maior consumo energético.³⁵ O maior consumo de gordura, açúcares simples e líquidos adoçados por indivíduos com excesso de peso pode ser também explicado por seu menor efeito na saciedade quando comparados aos outros macronutrientes.³⁵

As crianças com excesso de gordura corporal apresentaram menor adesão ao PA tradicional. O padrão tradicional identificado neste estudo é marcado pelo consumo de arroz e feijão, além de outros carboidratos. O feijão é uma leguminosa fonte de proteínas, minerais, vitaminas e fibras solúveis e insolúveis que, quando consumida habitualmente, pode estar associada a redução do risco de doenças cardiovasculares.³⁶ Kupek et al., (2016),³⁷ ao avaliarem padrões alimentares em escolares de 7 a 10 anos de idade, concluíram que as crianças que possuíam o hábito de consumir arroz e feijão apresentavam menor risco de obesidade.

Alguns estudos avaliando a associação entre padrões alimentares e composição corporal em crianças encontraram resultados similares aos nossos. Durão et al. (2017)³⁰ observaram que as meninas que apresentavam maior adesão ao PA com elevada densidade energética, composto principalmente por doces, refrigerantes, pastelaria e carnes processadas, apresentaram maiores valores de IMC, RCE e gordura corporal. Zhang et al., (2015),³⁸ avaliando crianças e adolescentes chineses, verificaram que o padrão dietético moderno do norte da China esteve associado a maior risco de obesidade. Shang et al. (2012)⁷ observaram que a obesidade foi mais prevalente nas crianças que adotaram o padrão alimentar ocidental, quando comparadas àquelas que consumiam o padrão saudável tradicional.

Os nossos achados ressaltam a importância de avaliar os padrões alimentares na população, principalmente em crianças, que podem desde cedo apresentar hábitos alimentares inadequados que favorecem o excesso de peso.^{11,23} A presença da obesidade em crianças pode aumentar o risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e predizer riscos à saúde tardiamente.⁷

Como limitações do nosso estudo, podemos destacar a avaliação dos padrões alimentares por meio do recordatório 24 horas, que pode subestimar o real consumo das crianças em função de viés de memória e/ou falta de cooperação do entrevistado. No entanto, destacamos que todos os R24h foram aplicados por nutricionistas devidamente treinados. Além disso, a criança esteve presente juntamente ao seu responsável, para responder ao inquérito alimentar, visto que crianças menores de 12 anos podem não responder com precisão as informações sobre alimentação.

Alguns pontos positivos deste trabalho devem ser ressaltados. Este é um dos poucos estudos realizados em países em desenvolvimento que investigou a associação entre padrões alimentares e adiposidade na infância. Como o consumo de alimentos industrializados contribui para o excesso de peso e de adiposidade corporal, esta é uma fase importante para avaliar os padrões alimentares, uma vez que a dieta é um fator de risco modificável para as doenças cardiovasculares. Esses achados são consistentes com outros estudos, sugerindo

que é crescente o consumo de alimentos industrializados, e estes já estão associados às alterações cardiometabólicas em fases precoces da vida, como na infância.

Conclusão

Conclui-se que as prevalências de excesso de peso e de adiposidade corporal foram maiores em crianças com maior adesão ao PA industrializado. O menor consumo do PA tradicional esteve associado à adiposidade corporal excessiva. Nosso estudo sugere que avaliações precoces dos hábitos alimentares devem ser realizadas, para monitoramento e modificação destes, quando necessário. Os pais e os profissionais de saúde precisam estar atentos quanto ao elevado consumo de produtos processados e ultraprocessados pelas crianças. Trabalhos de educação alimentar e nutricional tornam-se de extrema importância nas escolas, como forma de reforçar a alimentação saudável das crianças e de seus pais.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de financiamento: Novaes JF; Obtenção de dados: Rocha N, Milagres LC, Filgueiras MS, Silva MA, Albuquerque FM; Análise e interpretação dos dados: Rocha N, Ribeiro AQ, Albuquerque FM, Novaes JF; Análise estatística: Rocha N, Filgueiras MS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Milagres LC, Filgueiras MS, Suhett LG, Silva MA, Ribeiro AQ, Vieira SA, Novaes JF.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Naruna Pereira Rocha pela Universidade Federal de Viçosa.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa sob o número de protocolo 663.171/2014. 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

- Hassapidou M, Tzotzas T, Makri E, Pagkalos I, Kaklamanos I, Kapantais E, et al. Prevalence and geographic variation of abdominal obesity in 7- and 9-year-old children in Greece; World Health Organization Childhood Obesity Surveillance Initiative 2010. *BMC Public Health*. 2017;17(1):126.
- World Health Organization (WHO). Report of The Commission on Ending Childhood Obesity. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2016, p. 50.
- Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisas de orçamentos familiares: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: 2010.
- Oellingrath IM, Svendsen MV, Brantsæter AL. Eating patterns and overweight in 9- to 10-year-old children in Telemark County, Norway: a cross-sectional study. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(11):1272-9.
- Lioet S, Touvier M, Lafay L, Volatier JL, Maire B. Dietary and physical activity patterns in French children are related to overweight and socioeconomic status. *J Nutr*. 2008;138(1):101-7.
- Ambrosini GL. Childhood dietary patterns and later obesity: a review of the evidence. *Proc Nutr Soc*. 2014;73(1):137-46.
- Shang X, Li Y, Liu A, Zhang Q, Hu X, Du S, et al. Dietary pattern and its association with the prevalence of obesity and related cardiometabolic risk factors among Chinese children. *PLoS One*. 2012;7(8):e43183.
- Torres Stone RA, Waring ME, Cutrona SL, Kiefe CI, Allison J, Doubeni CA. The association of dietary quality with colorectal cancer among normal weight, overweight and obese men and women: a prospective longitudinal study in the USA. *BMJ Open*. 2017;7(6):e015619.
- Livingstone KM, McNaughton SA. Dietary patterns by reduced rank regression are associated with obesity and hypertension in Australian adults. *Br J Nutr*. 2017; 117(2):248-59.
- Ambrosini GL, Emmett PM, Northstone K, Howe LD, Tilling K, Jebb SA. Identification of a dietary pattern prospectively associated with increased adiposity during childhood and adolescence. *Int J Obes*. 2012;36(10):1299-305.
- Dishchekenian VRM, Escrivão MAM, Palma D, Ancona-Lopez F, Araujo EAC, Taddei JAAC. Dietary patterns of obese adolescents and different metabolic effects. *Rev Nut Campinas*. 2011; 24(1):17-29.
- Carvalho CA, Fonsêca PCA, Nobre LN, Priore SE, Franceschini SCC. Methods of a posteriori identification of food patterns in Brazilian children: a systematic review. *Ciênc Saúde Colet*. 2016;21(1):143-54.
- Pereir SS, Alvarez-Leite JL. Low-grade inflammation, obesity, and diabetes. *Curr Obes Rep*. 2014; 3(4):422-31.
- Ritchie B, O'hara L, Taylor J. In the kitchen' impact evaluation: engaging primary school students in preparing fruit and vegetables for their own consumption. *Health Promot J Austr*. 2015;26(2):146-9.
- Brazilian Institute of Geography and Statistics. IBGE Social indicators. An analysis of the results of the 2010 Population Census universe. Studies & Research: Demographic and socio-economic information; 2015. [citado 16 nov 2016]. Disponível em: www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1.
- Magalhães EI, Pessoa MC, Franceschini SD, Novaes JF. Dietary calcium intake is inversely associated with blood pressure in Brazilian children. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68(3):331-8.
- Agromídia Software Ltda. DietPro: versão 5. i. Software de avaliação nutricional e prescrição dietética. UFV: Viçosa, MG, Brasil. AS Sistema (1997).
- de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-7.
- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Arslanian S, Wong C, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(5):299-306.
- Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr*. 2005;56(5):303-7.
- Nafiu OO, Burke C, Lee J, Voepel-Lewis T, Malviya S, Tremper KK. Neck circumference as a screening measure for identifying children with high body mass index. *Pediatrics*. 2010;126(2):e306-e10.
- Lohman TG. Assessing fat distribution. In: Advances in body composition assessment. Illinois: Human Kinetics; 1992. p. 57-63. (Current Issues in Exercise Science).
- Rocha NP, Milagres LC, Longo GZ, Ribeiro AQ, Novaes JF. Association between dietary pattern and cardiometabolic risk in children and adolescents: a systematic review. *J Pediatr*. 2017;93(3):214-22.
- Karatzis K, Moschonis G, Barouti AA, Lionis C, Chrousos GP, Manios Y. Dietary patterns and breakfast consumption in relation to insulin resistance in children. the healthy Growth Study. *Public Health Nutr*. 2014;17(12):2790-7.
- Council on Communications and Media. Children, adolescents, and the media. *Pediatrics*. 2013;132(5):958-61.
- World Health Organization (WHO). Obesity: Preventing and managing the global epidemic – Report of a WHO consultation on obesity. Geneva; 1998.
- Souza RL, Madruga SW, Gigante DP, Santos IS, Barros AJ, Assunção MC. Dietary patterns and associated factors among children one to six years of age in a city in southern Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2013;29(12):2416-26.
- Food and Agriculture Organization (FAO). FAO/Infoods Density database version 2.0 (2012). Prepared by: Charrondiere UR, Haytowitz D, Stadlmayr B.
- Olinto MAT. Padrões alimentares: análise de componentes principais. In: Kac G, Sichieri R, Gigante DP. Epidemiologia nutricional. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ/Atheneu; 2007 [acesso 2018 dez 13]. Disponível em: http://books.scielo.org.
- Durão C, Severo M, Oliveira A, Moreira P, Guerra A, Barros H, et al. Association between dietary patterns and adiposity from 4 to 7 years of age. *Public Health Nutr*. 2017;20(11):1973-82.
- Villa JKD, Santos TSS, Ribeiro AQ, Silva AR, Sant'Ana LFR, Pessoa MC. Dietary patterns of children and socioeconomic, behavioral and maternal determinants. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33(3):302-9.
- Fisberg M, Tasca Del'Arco APW, Previdelli AN, Nogueira-de-Almeida CA. Consumo de bebidas por crianças brasileiras com idades entre 4 e 11 anos de idade e seu impacto na ingestão de açúcar de adição: Estudo de amostragem nacional. *Intern J Nutr*. 2016;9(2):169-81.
- Hanks AS, Just DR, Wansink B. Chocolate milk consequences: a pilot study evaluating the consequences of banning chocolate milk in school cafeterias. *PLoS One*. 2014;9(4): e91022.
- Rauber F, Campagnolo PD, Hoffman DJ, Vitolo MR. Consumption of ultra-processed food products and its effects on children's lipid profiles: a longitudinal study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(1):116-22.
- Bezerra IN, Cavalcante JB, Moreira TMV, Mota CC, Sicheiri R. Eating away from home and excess weight: an analysis of explanatory mechanisms *Rev Bras Prom Saúde*. 2016; 29(3):455-61.
- Bonett LP, Baumgartner MST, Klein AC, Silva LI. Compostos nutricionais e fatores antinutricionais do feijão comum (*Phaseolus vulgaris* L.). *Arq Ciênc Saúde Unipar*. 2007; 11(3):235-46.
- Kupek E, Lobo AS, Leal DB, Bellisle F, Assis MAA. Dietary patterns associated with overweight and obesity among Brazilian schoolchildren: an approach based on the time-of-day of eating events. *Br J Nutr*. 2016; 116(11):1954-65.
- Zhang J, Wang H, Wang Y, Xue H, Wang Z, Du W, et al. Dietary patterns and their associations with childhood obesity in China. *Br J Nutr*. 2015;113(12):1978-84.



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

Padrões Alimentares e Hábitos Saudáveis ao Longo da Vida

Dietary Patterns and Healthy Habits Along the Life Course

Lucia Campos Pellanda^{ID}

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Saúde Coletiva, Porto Alegre, RS – Brasil

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

Minieditorial referente ao artigo: Associação dos Padrões Alimentares com Excesso de Peso e Adiposidade Corporal em Crianças Brasileiras: Estudo Pase-Brasil

A infância representa uma janela crítica ao longo da vida para o estabelecimento de padrões alimentares e outros hábitos saudáveis. Nas últimas décadas, esses hábitos vêm mudando significativamente, e a obesidade infantil tornou-se um problema crescente de saúde pública, com muitas consequências clínicas.¹⁻³

Para abordar essas questões, é de suma importância entender os padrões alimentares e sua relação com as medidas corporais, como Rocha et al. propõem no artigo “Associação dos Padrões Alimentares com Excesso de Peso e Adiposidade Corporal em Crianças Brasileiras: Estudo Pase-Brasil”.⁴ Os autores identificaram cinco padrões diferentes, incluindo o “tradicional brasileiro”, “não saudável”, “fast-food / lanches”, “processados” e “saudáveis”.

O estudo dos padrões alimentares é extremamente complexo como todos os fatores comportamentais que contribuem para as doenças crônicas multifatoriais. Eles podem ser influenciados por e estarem sujeitos a muitos fatores de confusão e interações, especialmente com os padrões de atividade física, padrões culturais, variáveis socioeconômicas, gênero, urbanização, práticas alimentares, estilos parentais e outras variáveis psicológicas.

Os autores controlaram algumas variáveis importantes, como comportamento sedentário e índice de massa corporal materna. É digno de nota que quase 75% das crianças apresentaram comportamento sedentário e quase 60% das mães apresentaram excesso de peso; portanto, as interações de todas essas variáveis devem ser cuidadosamente consideradas. Todas essas complexidades e dificuldades na análise dos padrões alimentares na infância tornam este estudo mais valioso, e a discussão deve avançar ainda mais para incluir outras variáveis importantes.

As cinco categorias propostas no estudo são úteis para fins de estudos epidemiológicos, mas é preciso ter muito cuidado ao transpor essas categorias para recomendações clínicas. É importante ressaltar que há um espectro de hábitos saudáveis a não-saudáveis; portanto, nomear um desses padrões como saudável, e outros como não-saudáveis pode não ser tão útil clinicamente, quando eles são mais complexos e compostos por alimentos saudáveis e não-saudáveis em diferentes proporções.

Palavras-chave

Dieta Saudável; Dieta Ocidental; Comportamento de Redução de Risco; Aculturação; Exercício; Classe Social; Múltiplas Afecções Crônicas.

Correspondência: Lucia Campos Pellanda •

UFCSPA Av. Sarmento Leite, 245. CEP 90050-170, Porto Alegre, RS – Brasil
E-mail: pellanda@ufcspa.edu.br

DOI: 10.5935/abc.20190127

O padrão tradicional brasileiro, por exemplo, é considerado saudável pelas diretrizes dietéticas brasileiras.⁵ Embora o padrão tradicional possa não ser o ideal, com um alto consumo de sal e açúcar, os resultados do presente artigo mostram que quanto menos este padrão é consumido, maior é a prevalência de excesso de peso.

Isso é muito interessante e contribui para o conhecimento que já acumulamos sobre padrões alimentares tradicionais brasileiros e outros padrões latino-americanos. Embora por muitas décadas esses padrões tenham sido ignorados e, às vezes, considerados não-saudáveis, mais recentemente foram relacionados a baixos índices de obesidade e doenças crônicas.⁶ É claro que muitas outras mudanças no estilo de vida aconteceram simultaneamente, mas é muito importante considerar a relação entre a interpretação de achados anteriores e a comercialização de alimentos processados nesses países, com possíveis conflitos de interesse em pesquisas financiadas pela indústria. Há algumas décadas, a amamentação era considerada alimentação insuficiente para recém-nascidos e as fórmulas artificiais eram comercializadas para pediatras e famílias como as opções mais saudáveis.^{7,8} O mesmo pode ter acontecido com padrões alimentares tradicionais que são culturalmente aceitos ao serem gradualmente substituídos por alternativas processadas “modernas”.

De acordo com as diretrizes brasileiras, o padrão mais deletério é aquele que inclui principalmente alimentos ultraprocessados. Isso parece estar de acordo com os resultados encontrados no presente estudo, onde o grupo com maior prevalência de obesidade foi o “grupo industrializado”.

Para aumentar a complexidade, o padrão “não-saudável” contém alimentos que são saudáveis e recomendados para essa faixa etária, como os autores descrevem muito bem, como o leite, mas em sua maioria em preparações não-saudáveis.

É muito importante começar a discutir esses padrões com mais detalhes para alcançar uma melhor padronização, permitindo comparações internacionais e um maior entendimento das relações entre esses padrões e outros hábitos saudáveis. Uma recente revisão sistemática apontou a dificuldade de padronização e a necessidade de uma ferramenta em comum para avaliar a ingestão alimentar.⁹

Devido às características multifatoriais da obesidade infantil, intervenções abrangentes que incluam programas de educação nutricional e atividade física são necessárias em abordagens multidisciplinares. As evidências estão em constante evolução e as diretrizes estão mudando em relação às variáveis quantitativas e qualitativas, como certos tipos de alimentos ou intensidade da atividade física. Os melhores resultados são obtidos quando vários atores e cenários estão envolvidos, incluindo a família, a escola, grupos, mídias sociais e profissionais e serviços de saúde.¹⁰

Referências

1. Pires A, Martins P, Pereira AM, Silva PV, Marinho J, Marques M, et al. Insulin resistance, dyslipidemia and cardiovascular changes in a group of obese children. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(4):266-73.
2. Moraes LI, Nicola TC, Jesus JS, Alves ER, Giovaninni NP, Marcato DG, et al. High blood pressure in children and its correlation with three definitions of obesity in childhood. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(2):175-80.
3. Ferreira AP, Ferreira CB, Brito CJ, Pitanga FJ, Moraes CF, Naves LA, et al. Prediction of metabolic syndrome in children through anthropometric indicators. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(2):121-5.
4. Rocha N, Milagres LC, Filgueiras MR, Suhett LG, Silva MA, Albuquerque FM, et al. Associação dos Padrões Alimentares com Excesso de Peso e Adiposidade Corporal em Crianças Brasileiras: Estudo Pase-Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 113(1):52-59.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica [internet]. Guia alimentar para a população brasileira. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. [acesso em 02 jun 2019]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2ed.pdf
6. Monteiro CA, Cannon G. The impact of transnational “big food” companies on the South: a view from Brazil. *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001252.
7. Kaplan DL, Graff KM. Marketing breastfeeding--reversing corporate influence on infant feeding practices. *J Urban Health.* 2008;85(4):486-504.
8. Lutter CK, Chaparro CM, Grummer-Strawn L, Victora CG. Backsliding on a key health investment in Latin America and the Caribbean: the case of breastfeeding promotion. *Am J Public Health.* 2011;101(11):2130-6.
9. Leme ACB, Fisberg RM, Thompson D, Philippi ST, Nicklas T, Baranowski T. Brazilian children's dietary intake in relation to Brazil's new nutrition guidelines: a systematic review. *Curr Nutr Rep.* 2019;8(2):145-66.
10. Sbruzzi G, Eibel B, Barbiero SM, Petkowicz RO, Ribeiro RA, Cesa CC, et al. Educational interventions in childhood obesity: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Prev Med.* 2013;56(5):254-64.



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

O Perfil do Cardiologista Brasileiro – Uma Amostra de Sócios da Sociedade Brasileira de Cardiologia

The Profile of the Brazilian Cardiologist – A Sample of Members of the Brazilian Society of Cardiology

Lucas Simonetto Faganello,¹ Mauricio Pimentel,¹ Carisi Anne Polanczyk,¹ Tiago Zimmerman,¹ Marcus Vinicius Bolivar Malachias,² Oscar Pereira Dutra,³ Leandro Ioschpe Zimmerman¹

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais,² Belo Horizonte, MG – Brasil

Instituto de Cardiologia – Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: Dados internacionais mostram mudanças no perfil e nas características da atuação dos cardiologistas. No entanto, não há na literatura dados acerca da realidade brasileira.

Objetivo: Avaliar as características profissionais e pessoais de amostra de cardiologistas brasileiros.

Método: Estudo transversal realizado por meio de questionário enviado via e-mail para os cardiologistas adimplentes da Sociedade Brasileira de Cardiologia em 2017. Os resultados foram analisados considerando nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados: Foram enviados 13.462 questionários, havendo 2.101 (15,6%) respostas, com predominância de homens (71,8% versus 28,2%). A distribuição etária e o estado civil foram significativamente diferentes entre os gêneros ($p < 0,001$). O número de cardiologistas sem filhos foi maior entre as mulheres (40,5% versus 16,1%; $p < 0,001$). O local de trabalho mais frequente foi hospital público (46,5%), seguido por hospital privado (28,5%) e consultório privado (21,1%). O consultório é a principal atividade de 23,9% dos homens e 14% das mulheres ($p < 0,001$), predominantemente entre aqueles com mais de 50 anos (31,7% versus 10,1%, respectivamente; $p < 0,001$). A maioria (64,2%) trabalha mais de 40 horas semanais (69% dos homens e 51,9% das mulheres; $p < 0,001$). A renda mensal de 88% é superior a R\$ 11.000 (US\$ 3.473,43), e 66,5% dos homens recebem mais que R\$ 20.000,00 (US\$ 6.315,32) mensais, contra 31,2% das mulheres ($p < 0,001$). Nível elevado de estresse foi relatado por 11,3%.

Conclusões: Os homens são maioria entre os cardiologistas, têm maior carga de trabalho e renda superior à das mulheres. A taxa de estresse em grande proporção foi de 11,3%. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):62-68)

Palavras-chave: Cardiologistas; Inquéritos e Questionários; Renda; Gênero; Dados Demográficos; Qualidade de Vida.

Abstract

Background: Data from the international literature have shown changes in the profile of cardiologists and in their medical practices. However, there is no data on this in Brazilian cardiologists.

Objective: To evaluate professional and personal characteristics of a sample of Brazilian cardiologists.

Methods: This was a cross-sectional study; a questionnaire was sent by e-mail to cardiologists, active members of the Brazilian Society of Cardiology in 2017. The results were analyzed, and the level of significance set at $p < 0.05$.

Results: The questionnaire was sent to 13,462 cardiologists, with 2,101 (15.6%) respondents, mostly men (71.8% versus 28.2%). Age distribution and marital status were significantly different between the sexes ($p < 0.001$). The number of cardiologists without children was higher among women (40.5% versus 16.1%; $p < 0.001$). The most common place of work was the public hospital (46.5%), followed by private hospital (28.5%) and private office (21.1%). The office was the main place of work for 23.9% of men and 14% of women ($p < 0.001$), with predominance of individuals older than 50 years (31.7% versus 10.1%, respectively; $p < 0.001$). Most cardiologists (64.2%) worked more than 40 hours a week (69% of them men and 51.9% of the women; $p < 0.001$). Eighty-eight percent of the sample earned more than BRL 11,000 (US\$ 3,473.43), and 66.5% of the men earned more than BRL 20,000 (US\$ 6,315.32) per month, versus 31.2% of the women ($p < 0.001$). A high level of work-related stress was reported by 11.3% of respondents.

Conclusion: Most cardiologists were men, who showed higher workload and higher income; 11.3% of the cardiologists perceived stress as a great deal. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):62-68)

Keywords: Cardiologists; Survey and Questionnaires; Income; Gender; Demographic Data; Quality of Life.

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

Correspondência: Leandro Ioschpe Zimmerman •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Ramiro Barcelos, 2350. CEP 90035-903, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: zimmerman@cardiol.br, lzimmerman@gmail.com

Artigo recebido em 12/09/2018, revisado em 10/10/2018, aceito em 01/11/2018

DOI: 10.5935/abc.20190089

Introdução

A atividade médica tem sido associada a elevados níveis de estresse e insatisfação quando comparada a outras profissões.¹ Estudos previamente publicados demonstram existir uma relação complexa entre o nível de satisfação profissional, o equilíbrio entre vida profissional e pessoal, o nível de esgotamento, os fatores demográficos e as condições de trabalho.²

A evolução da medicina e, em especial, da especialidade, sobretudo nas últimas décadas, tem promovido rápidas mudanças na vida pessoal e profissional dos cardiologistas.³⁻⁵ Além disso, dados internacionais mostram um envelhecimento da classe trabalhadora, com mudanças no perfil e nas características da atuação profissional, permanecendo, porém, uma especialidade com predomínio de homens, inclusive com marcada diferença salarial entre os gêneros.⁶ Já as informações quanto ao perfil do cardiologista brasileiro e suas percepções sobre a profissão são limitadas. Portanto, este trabalho descreve o perfil do cardiologista brasileiro a partir de dados obtidos por pesquisa realizada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), com objetivo de avaliar aspectos demográficos, sociais, profissionais e de qualidade de vida do profissional.

Métodos

A SBC elaborou um questionário composto de três domínios básicos: dados demográficos, características da atividade profissional e qualidade de vida. Esse questionário foi enviado via e-mail para todos os 13.462 cardiologistas adimplentes associados à SBC no ano de 2017. Responderam efetivamente e foram considerados como população em estudo 2.101 deles, sendo 1.509 homens (71,8%) e 592 mulheres (28,2%).

Análise estatística

As variáveis foram representadas por frequência absoluta, percentual com intervalo de confiança de 95%. Para comparar as variáveis qualitativas, foi realizado o teste qui-quadrado, e, quando este foi significativo, foi realizada a análise de resíduo padronizado ajustado. A análise das respostas foi feita por meio do programa SPSS Statistics for Windows version 25.0 (IBM, Chicago). Todos os resultados foram considerados levando-se em conta o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Dados demográficos

Dos 13.462 associados adimplentes, 9.555 (70,9%) são homens, 9.752 (71,1%) têm entre 30 e 59 anos, e 1.323 (9,8%) têm 70 anos ou mais. Ao se considerar a distribuição geográfica dos associados, observa-se uma predominância nas regiões Sudeste e Sul do país (55,5 e 15,1%, respectivamente), sendo 3.420 (25,4%) em São Paulo, 2.158 (16%) no Rio de Janeiro, 1.572 (11,6%) em Minas Gerais, 853 (6,3%) no Rio Grande do Sul e 774 (5,7%) no Paraná.

O questionário foi respondido por 2.101 cardiologistas (taxa de resposta de 15,6%), sendo 1.509 homens (71,8%) e 592 mulheres (28,2%). Com relação à faixa etária, 1.077 cardiologistas (51,3%) apresentaram idade maior que 50 anos. A Figura 1 mostra a distribuição das faixas etárias por sexo, que foi diferente entre ($p < 0,001$). Observou-se que 34% dos homens têm 60 anos ou mais, em comparação a 13% das mulheres dessa faixa etária. A maioria dos respondedores (77,7%) é casada. Na comparação por sexo, houve maior percentual de homens casados (84,7 versus 59,8%; $p < 0,001$). Quanto ao número de filhos, 23% responderam não ter filhos e 57,3% têm dois ou mais. O número de cardiologistas sem filhos foi maior entre as mulheres (40,5 versus 16,1%; $p < 0,001$). A diferença manteve significância estatística após ajuste dos dados pela idade dos participantes, mas não quando ajustada para o estado civil.

Características da atividade profissional

A maioria dos respondedores (70,5%) apresenta título de Especialista em Cardiologia pela SBC/Associação Médica Brasileira, sendo 29,5% aspirantes. Sobre área de atuação, 1.336 (65,4%) responderam dedicar-se somente a uma área de atuação, sendo a cardiologia clínica a mais frequente (50,5%), sem diferenças entre homens e mulheres. Essa pergunta não foi respondida por 2,8% dos participantes.

Com relação ao número de horas trabalhadas por semana, 1.350 (64,2%) responderam trabalhar mais de 40 horas, percentual que foi maior entre os homens (69%) do que entre as mulheres (51,9%) ($p < 0,001$). Quanto ao número de locais de trabalho, 363 (17,3%) responderam ter apenas um, e 1.036 (49,3%) têm três ou mais locais de trabalho. O mais frequente foi o hospital público (46,5%), seguido por hospital privado (28,5%) e consultório privado (21,1%), conforme mostrado na Figura 2. Cinquenta e três por cento das mulheres relataram ser o hospital público o seu principal local de trabalho, contra 44% dos homens ($p < 0,001$). Em contrapartida, o consultório privado foi o principal local de trabalho de 23,9% dos homens, contra 14% das mulheres, sendo 3 vezes mais frequente entre os cardiologistas com mais de 50 anos (31,7% versus 10,1%). Somente 0,3% dos participantes disseram trabalhar em postos de saúde. Não houve diferença quanto ao número de locais de trabalho entre homens e mulheres.

A renda mensal da maioria dos respondedores (88,4%) é superior a R\$ 11.000,00 (US\$ 3.473,43). A distribuição das faixas de renda entre homens e mulheres está apresentada na Figura 3. Observou-se que 66,5% dos homens relataram ganhar mais de 20 mil reais (US\$ 6.315,32) mensais, contra apenas 31,2% das mulheres ($p < 0,001$, ajustado para números de horas trabalhadas e faixa etária).

Em relação ao nível de estresse (Figura 4), 64,2% consideram apresentar estresse em nível adequado; 11,3%, estresse em grande proporção; e 24,3% não se consideram estressados. As causas de estresse no trabalho foram: más condições (36,7%), horas em excesso (23,5%), baixa remuneração (15,7%), pressão por resultados (10,9%) e outras (13%). Com relação às questões judiciais envolvendo a profissão, 13,9% disseram já ter sofrido processo médico, e 0,3% informaram ter sido condenados. Essa pergunta não foi respondida por 10 participantes (0,4%).

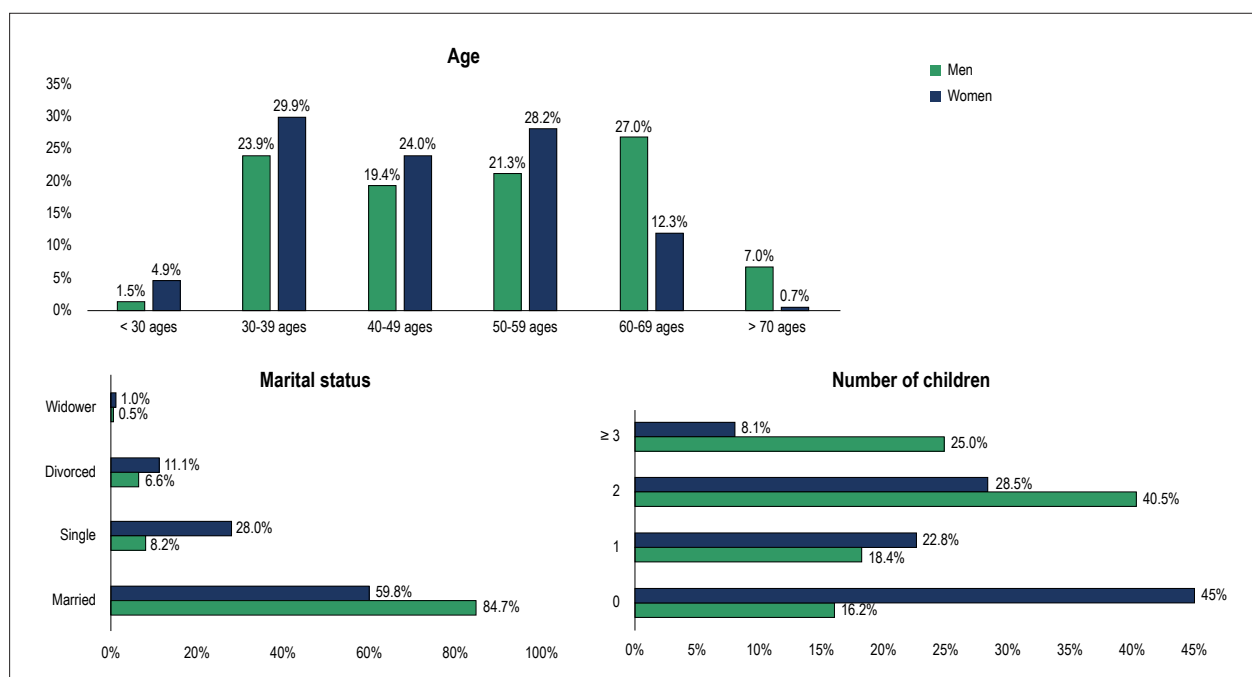


Figura 1 – Características demográficas.

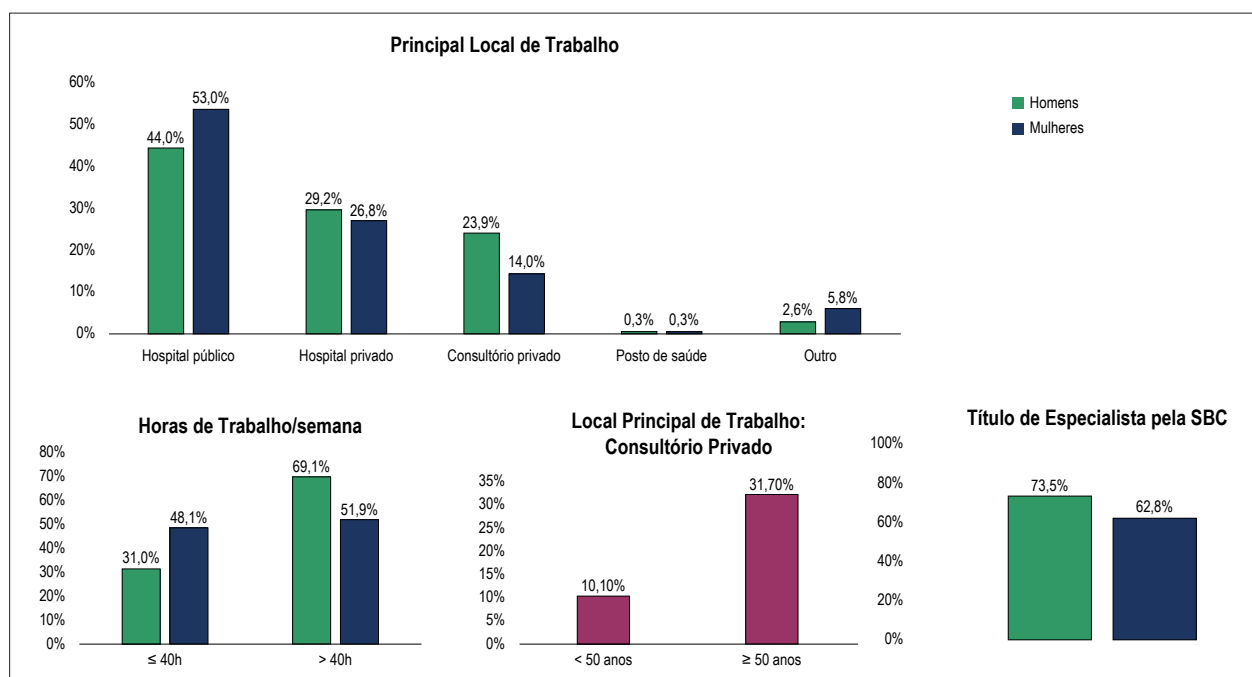


Figura 2 – Características profissionais. SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Sobre a idade em que planejam se aposentar, 10,5% responderam antes dos 60 anos; 46,1%, entre 61 e 70 anos; 34,1%, entre 71 e 80 anos; 4,7%, após os 80 anos; e 14,6% não pretendem se aposentar de sua atividade profissional. Quanto ao planejamento econômico para a aposentadoria, 58,4% relataram contribuir para plano de previdência privada.

Foram realizadas ainda perguntas sobre as percepções quanto a: influência da tecnologia, espiritualidade e atuação da imprensa na atividade profissional. O uso da tecnologia faz parte da prática médica diária de 84,7% dos respondedores, sem diferença por sexo ou faixa etária. Sobre a frequência com que seus pacientes utilizam a tecnologia para se comunicar com

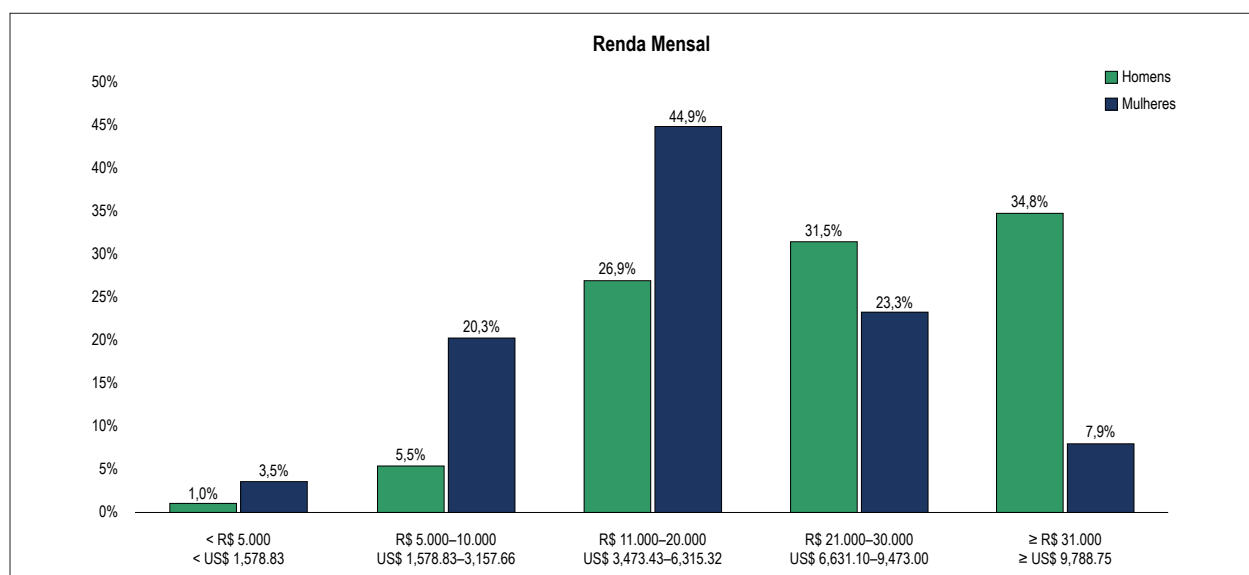


Figura 3 – Diferença salarial entre homens e mulheres.

o médico, 40,6% responderam que isso ocorre diariamente, e 21,7%, semanalmente. Sobre o papel da espiritualidade no tratamento dos pacientes, 54,7% consideram-na muito útil; 30,1%, útil; 6%, pouco útil; 9,1% não têm opinião clara; e 0,5% não responderam. Com relação à frequência com que o tema da espiritualidade é abordado com os pacientes, 54,1% abordam eventualmente; 24,5%, frequentemente; 14,2%, nunca abordam e 0,5% não responderam. Sobre a maneira como a imprensa mostra a atividade médica, 73,7% consideram que as opiniões expressas pela imprensa são parciais e desfavoráveis aos médicos.

Qualidade de vida

A maioria dos cardiologistas relatou dormir entre 6 e 7 horas por noite (79,5%), sem diferenças significativas entre homens e mulheres. Quanto ao número de horas semanais dedicadas à família e ao lazer (Figura 5), 41,8% responderam menos de 10 horas; 29,8%, entre 11 e 20 horas; 17,9%, entre 21 e 30 horas; e 10,4%, 31 horas ou mais, sendo maior a proporção de mulheres que dedica mais de 20 horas semanais em comparação aos homens (33,4% versus 26,2%; $p < 0,001$).

O consumo de tabaco foi informado por apenas 2,8% dos cardiologistas (homens, 3,3%; mulheres, 1,5%; $p = 0,03$). Em relação ao consumo de bebidas alcoólicas, 34,3% responderam consumir 2 vezes ou mais por semana (40,1% dos homens versus 19,5% das mulheres; $p < 0,001$); 30,1%, algumas vezes no mês; 23,4%, raramente; e 12%, nunca. Quanto ao autocuidado com a saúde, 52,6% se consideraram cuidadosos; 7,9%, muito cuidadosos; e 39,4%, descuidados, sem diferenças entre homens e mulheres. Ainda em relação à saúde dos cardiologistas, 56,1% responderam que têm alguma doença (homens, 42,5%; mulheres, 63,3%; $p < 0,001$). Sessenta por cento responderam fazer uso de algum medicamento de uso contínuo (homens, 57,3%; mulheres, 59,1%; $p = 0,46$).

Discussão

Esta foi a terceira vez que a Sociedade Brasileira de Cardiologia realizou pesquisas sobre o perfil de seus associados, mas, pela primeira vez, o fez de modo mais abrangente e registrou cientificamente os seus resultados. Apesar do aumento na proporção de mulheres na profissão médica,⁷ a cardiologia brasileira, assim como em outros países,^{6,8,9} apresenta importante predominância masculina; entre os respondedores, o sexo masculino representou a maioria (71,8% versus 28,2%). Tais dados são consistentes com os da Demografia Médica no Brasil 2018,⁷ que revelou uma distribuição entre gêneros de 69,7% de homens e 30,3% de mulheres, com uma média de idade de 48,9 (DP 12,1) anos entre os cardiologistas brasileiros. Essa diferença é mais acentuada entre os cardiologistas com mais de 50 anos e amenizada nas faixas etárias mais jovens. Diferenças entre os gêneros foram observadas quanto a estado civil, número de filhos, renda e carga de trabalho.

A proporção de homens casados foi significativamente maior que a de mulheres que responderam à pesquisa. Já a proporção de cardiologistas sem filhos foi maior entre as mulheres, mesmo quando ajustado para a idade. Essa diferença vai ao encontro dos resultados de uma pesquisa realizada entre cardiologistas norte-americanos.⁶ Portanto, é possível inferir que o tempo prolongado da formação e da especialização pode estar relacionado a esses achados.

A pesquisa mostrou que, nas faixas de renda mais elevadas, há maior proporção de homens do que de mulheres, ajustando-se para a carga e o número de locais de trabalho. Essa diferença de renda entre gêneros tem sido identificada em vários outros setores de atividade profissional⁵ e também foi registrada nas últimas décadas entre cardiologistas norte-americanos. A maioria dos profissionais relatou trabalhar mais do que 40 horas por semana, com uma proporção maior de homens no setor

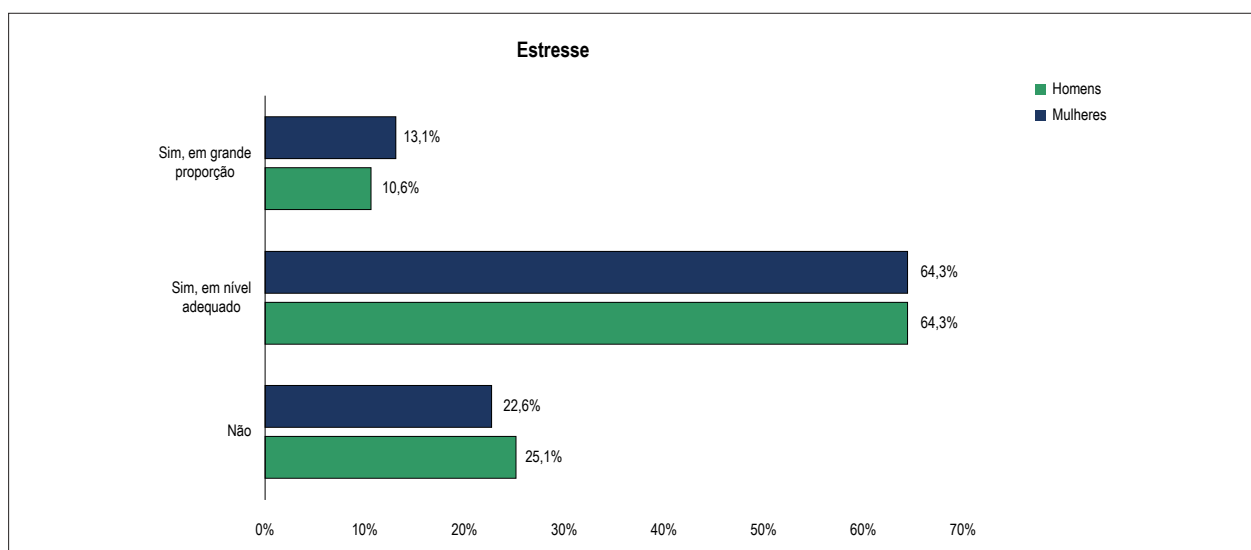


Figura 4 – Nível de estresse.

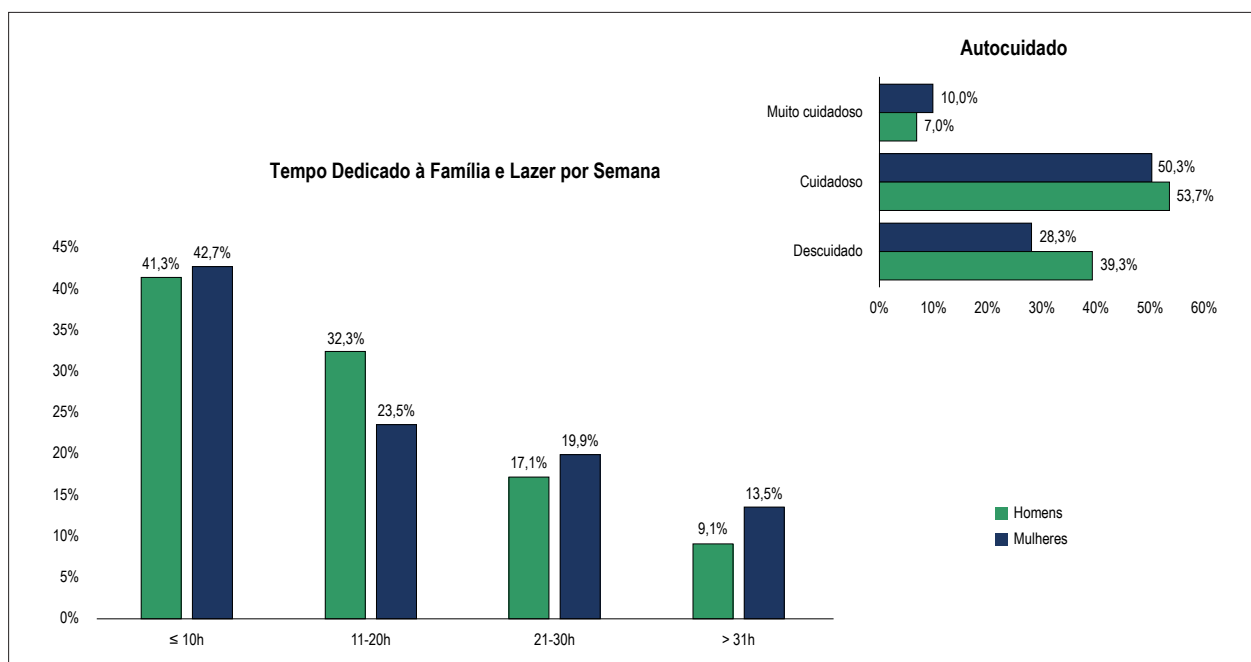


Figura 5 – Qualidade de vida.

privado. A proporção de mulheres foi maior no setor público e no meio acadêmico, nos quais foi identificada mais baixa remuneração em relação ao setor privado.

Quase a metade dos cardiologistas atua em três ou mais locais de trabalho. É interessante observar que o consultório privado é apontado como principal local de trabalho por apenas 21,1% dos respondedores, e esse número é ainda menor quando se consideram apenas aqueles com menos de 50 anos. A redução da prática cardiológica privada pode estar ocorrendo em função do predomínio cada vez maior de atendimentos por planos de saúde, cuja menor remuneração

parece coibir a montagem e a manutenção de consultórios próprios. Essa mudança de cenário na prática profissional também pode estar relacionada ao fato de que, entre os cardiologistas mais jovens, há maior preocupação em buscar fontes de renda mais imediatas, mas também de investir em planos de aposentadoria complementar.

Apesar da elevada carga de trabalho, somente 11,3% dos cardiologistas consideram que apresentam estresse em grande proporção. Uma pesquisa publicada pelo Medscape em 2018¹⁰ concluiu que 46% dos cardiologistas norte-americanos apresentavam sintomas de *burnout*, taxa semelhante à

encontrada em outras especialidades, como pneumologia e nefrologia. Apesar de o questionário aplicado no estudo não ter incluído critérios específicos para o diagnóstico de *burnout*, os dados sugerem que existem importantes diferenças entre brasileiros e norte-americanos quanto à percepção do estresse na atividade profissional, e características socioculturais podem estar associadas a essa diferença. Outro aspecto a ser considerado é a taxa relativamente baixa de processos médicos ou judiciais entre os cardiologistas brasileiros. Conforme publicado em 2014, no *American Heart Journal*,¹¹ a porcentagem anual de cardiologistas norte-americanos enfrentando processos médico-judiciais é de 8,6%, com uma taxa de condenação de 1% ao ano. Somente 0,3% dos cardiologistas brasileiros relataram ter sido condenados em processos médicos ou judiciais.

A prática de atividade física apresenta comprovados benefícios cardiovasculares e deve ser incentivada aos pacientes. Nessa pesquisa, porém, observou-se que 31% dos cardiologistas afirmam não praticar nenhum tipo de atividade física. Entre os norte-americanos, somente 11% declararam não realizar nenhuma atividade física.¹⁰ Uma possível maior carga de trabalho médico em nosso meio pode estar associada a essa diferença. A taxa de tabagismo pode ser considerada relativamente baixa; porém, o percentual de cardiologistas que se consideram descuidados com a saúde é elevado (39,4%). Sobre o consumo de bebidas alcoólicas, 34,3% afirmaram consumir duas ou mais vezes na semana; entre os cardiologistas norte-americanos, 49% declararam consumir no máximo um *drink* por semana. Diante desses dados, campanhas institucionais para incentivar a adoção de hábitos saudáveis e o autocuidado com a saúde entre os cardiologistas brasileiros devem ser consideradas.

O uso da tecnologia, além de facilitar a busca pelo conhecimento e contribuir em diferentes aspectos da atividade diária, tem possibilitado acesso mais direto aos médicos pelos pacientes. Na pesquisa, a maioria dos cardiologistas afirmaram fazer uso diário de algum tipo de tecnologia para sua atividade profissional. Um percentual significativo (40,6%) é contatado diariamente pelos pacientes por meio da tecnologia, dado que remete ao debate sobre a disponibilidade do médico para atender às comunicações realizadas pelos pacientes, especialmente por meio de mensagens eletrônicas e redes sociais.

Conforme publicado em 2002, em resolução do Conselho Federal de Medicina,¹² apesar das inúmeras consequências positivas da telemedicina, existem problemas éticos e legais decorrentes de sua utilização. Tendo em vista o uso exponencial das mídias sociais no meio médico e também na relação médico-paciente, um parecer do Conselho Federal de Medicina,¹³ de 2017, reconheceu a importância da tecnologia em questão e estabeleceu regras para o seu uso.

As questões sobre a espiritualidade na prática médica têm despertado um interesse crescente, tendo sido criado, inclusive, um grupo de estudos em espiritualidade e medicina cardiovascular na SBC. Na referida pesquisa, 54,7% dos cardiologistas consideraram a espiritualidade como muito útil no tratamento nos pacientes. Porém, 14,2% nunca abordaram essa questão, e a maioria (54,1%) aborda apenas eventualmente. Essa diferença pode estar relacionada com a escassez de capacitação validada na área.

A pesquisa apresenta algumas limitações, especialmente no que se refere ao modo de coleta de dados. A taxa de resposta dos questionários enviados por e-mail foi relativamente baixa (15,6%). Assim, não há como afirmar que, em um universo maior de participantes, os resultados se manteriam os mesmos. Entretanto, pesquisas do mesmo tipo apresentam percentual semelhante, entre 15 e 25% de respondedores. Na última pesquisa do *American College of Cardiology*, que realiza trabalho similar continuamente há 3 décadas, a taxa de resposta foi de 21%. Já a pesquisa realizada pelo *Medscape* obteve um percentual de respondedores de 4%.

Conclusão

Na pesquisa original sobre o perfil do cardiologista brasileiro associado à SBC, observaram-se importantes diferenças relacionadas ao gênero. Os homens têm maior carga de trabalho; a participação das mulheres nas faixas de maior renda foi menor, mesmo após ajuste para a carga de trabalho; a maior parte dos cardiologistas trabalha em mais de um local, com predomínio do setor público; observa-se uma redução da prática de consultório privado no grupo mais jovem; a percepção quanto ao nível de estresse relacionado ao trabalho foi considerada satisfatória.

Levando em conta as crescentes preocupações com a qualidade de vida pessoal e profissional, bem como com o desempenho do médico, é importante que pesquisas futuras abordem esses temas com mais profundidade. Somente assim ações poderão ser planejadas por entidades e sociedades médicas a fim manter o interesse na especialidade da cardiologia.

Agradecimento

O questionário foi desenvolvido e aplicado durante a gestão 2016-2017 da SBC, razão pela qual agradecemos aos participantes da Diretoria: Eduardo Nagib Gaui, Gláucia Maria Moraes de Oliveira, Raul Dias dos Santos Filho, Denilson Campos de Albuquerque, Walter José Gomes, Celso Amodeo, Osni Moreira Filho, Renault Mattos Ribeiro Junior, José Luiz Aziz, João David de Souza Neto e Weimar Kunz S. Barroso de Souza.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Malachias MVB, Dutra OP, Zimerman LI; Análise e interpretação dos dados: Faganello LS, Pimentel M, Polanczyk CA, Malachias MVB, Dutra OP, Zimerman LI; Análise estatística e Redação do manuscrito: Faganello LS, Pimentel M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Faganello LS, Pimentel M, Polanczyk CA, Zimerman TI, Malachias MVB, Dutra OP, Zimerman LI.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Lucas Simonetto Faganello pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Shanafelt TD, Boone S, Tan L, Dyrbye LN, Sotile W, Satele D, et al. Burnout and satisfaction with worklife balance among US physicians relative to the general US population. *Arch Intern Med*. 2012; 172(18):1377-85.
2. Keeton K, Fenner DE, Johnson TRB, Hayward RA. Predictors of physician career satisfaction, work-life balance, and burnout. *Obstet Gynecol*. 2007; 109(4):949-55.
3. Limacher MC, Zaher CA, Walsh MN, Wolf WJ, Douglas PS, Schwartz JB, et al. The ACC professional life survey: career decisions of women and men in cardiology. A report of the Committee on Women in Cardiology. American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(3):827-35.
4. Michel JB, Sangha DM, Erwin JP. Burnout among cardiologists. *Am J Cardiol*. 2017; 119(6):938-40.
5. Tsukada YT, Tokita M, Kato K, Miyauchi M, Ono I, Tanabe H, et al. Solutions for retention of female cardiologists: from the survey of gender differences in the work and life of cardiologists. *Circ J*. 2009;73(11):2076-83.
6. Smith F, Labert TW, Pitcher A, Goldacre MJ. Career choices for cardiology: cohort studies of UK medical graduates. *BMC Med Educ*. 2013 Jan25;13:10.
7. Lewis SJ, Mehta LS, Douglas PS, Gulati M, Limacher MC, Poppas A, et al. American College of Cardiology Women in Cardiology Leadership Council. Changes in the Professional Lives of Cardiologists Over 2 Decades. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(4):452-62.
8. Scheffer M, Cassenote A, Guilloux AG. Demografia médica no Brasil 2018. São Paulo, SP: FMUSP/CFM/Cremesp; 2018.
9. Timmis AD, English, KM. Women in cardiology: a UK perspective. *Heart*. 2005; 91(3):273-4.
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). [Citado em 2017 jan 12]. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/20234-mulher-estuda-mais-trabalha-mais-e-ganha-menos-do-que-o-homem.html>.
11. Medscape Cardiology. Medscape Cardiologist Lifestyle Report 2018: Personal Happiness vs Work Burnout. [Cited in 2018 Dec 15 Available from:] <https://www.medscape.com/slideshow/2018-lifestyle-cardiologist-6009219>.
12. Brasil. Conselho Federal de Medicina (CFM - Brasil). Resolução nº 1.643. Define a prestação de serviços através da telemedicina. Diário Oficial da União, 26 de agosto de 2002, Seção 1. P.205.
13. Brasil. Conselho Federal de Medicina (CFM - Brasil). Parecer nº 14/2017. Assunto: Uso do whatsapp em ambiente hospitalar. Brasília; 2017.



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

Perfil dos Cardiologistas Brasileiros: Um Olhar sobre Liderança Feminina na Cardiologia e sobre o Estresse — Desafios para a Próxima Década

Profile of Brazilian Cardiologists: An Overview of Female Leadership in Cardiology and Stress — Challenges for the Next Decade

Evandro Tinoco Mesquita,^{1,2,3} Eduardo Thadeu de Oliveira Correia,² Letícia Mara dos Santos Barbeta²

Sociedade Brasileira de Cardiologia - Diretoria de Qualidade Assistencial,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal Fluminense,² Niterói, RJ – Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: O Perfil do Cardiologista Brasileiro – Uma Amostra de Sócios da Sociedade Brasileira de Cardiologia

A cardiologia é uma especialidade médica que frequentemente exerce atividade ambulatorial e hospitalar, liderando o cuidado cardiovascular em um ambiente complexo, frente ao envelhecimento. A maior necessidade de tomadas de decisões complexas e conhecimento sobre recursos tecnológicos pode gerar sobrecarga de atividades e mudanças do perfil do cardiologista brasileiro como, por exemplo, em sua mecânica remuneratória, horas de lazer e níveis de estresse. Dessa forma, estudos de demografia médica são fundamentais para entender a dinâmica desses profissionais de saúde.

No estudo de Faganello et al.,¹ os autores investigaram o perfil do cardiologista brasileiro por meio de um estudo transversal baseado no envio de questionários via e-mail para cardiologistas adimplentes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), em 2017. É importante ressaltar que a possibilidade de cardiologistas com menores rendas serem mais inadimplentes configura um ponto capaz de promover viés no estudo, influenciando os resultados sobre a renda dos profissionais. Além disso, o estudo não inclui profissionais que podem estar exercendo sua atividade profissional sem serem filiados à SBC.

Dos 13.462 associados adimplentes, 70,9% são homens, dados semelhantes à demografia médica do Conselho Federal de Medicina de 2018, que identificou 15.516 médicos com título de especialista em cardiologia, sendo 70,1% do sexo masculino, revelando não existir uma diferença significativa entre homens e mulheres quanto a se associar à SBC.^{1,2} Apesar da diferença significativa entre a porcentagem de mulheres e homens cardiologistas, no estudo em questão, as mulheres representaram a maior fatia das faixas etárias mais jovens, o que pode revelar um aumento do ingresso das mulheres na cardiologia nos últimos anos.¹

Palavras-chave

Cardiologistas; Liderança; Salários e Benefícios; Mulheres; Identidade de Gênero; Sexismo; Preconceito.

Correspondência: Letícia Mara dos Santos Barbeta •

Hospital Universitário Antônio Pedro - Av. Marquês do Paraná, 303.

CEP 24033-900, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: leticiabarbetta@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20190132

Um dos principais achados do estudo foi a diferença salarial entre os gêneros feminino e masculino. Nas faixas de renda mais elevadas, foi verificada maior proporção de homens (66,5% dos homens relataram ganhar mais de 20 mil reais vs. 31,2% das mulheres), com $p < 0,001$, mesmo após ajuste para horas de trabalho e faixa etária.¹ O artigo traz como um possível fator para essa diferença salarial a maior proporção de homens atuando em setor privado (14% das mulheres vs. 23,9% dos homens), enquanto a proporção de mulheres no setor público e no meio acadêmico foi maior (53% das mulheres vs. 44% dos homens), áreas que possuem menores remunerações quando comparadas ao setor privado.¹ No entanto, outros fatores devem ser considerados.³ Um estudo realizado por Douglas et al.,⁴ identificou que fatores como existência de modelos femininos positivos e uma especialidade amigável às mulheres influenciam as escolhas de carreira do público feminino. Dessa forma, a discrepância entre a proporção entre homens e mulheres por si só pode se comportar como um fator de impedimento para o ingresso das mulheres na especialidade, além de ainda haver poucas mulheres ocupando cargos de liderança.

Outro aspecto importante a ser abordado, mas não investigado no estudo, é a presença do sexismo na cardiologia, que pode ser um dos fatores que contribuem para a menor presença das mulheres na especialidade e menor remuneração. Estudos britânicos revelaram que cerca de 6% dos residentes dos primeiros anos de especialização vivenciaram ou testemunharam linguagem sexista, entretanto esse número aumenta para 15% nos últimos anos da residência.³ Sendo assim, abordagens que busquem cessar o sexismo no local de trabalho poderiam acarretar maior ingresso das mulheres na cardiologia, motivando-as a ascenderem na carreira e ocupar cargos de liderança e, dessa forma, gerar modelos femininos de sucesso e melhores perfis de remuneração.

Outro relevante achado do estudo foi em relação ao nível de estresse entre os cardiologistas: 64,2% consideram apresentar níveis adequados de estresse, 24,3% não se consideram estressados e 11,3% relatam estresse em grande proporção, sendo a principal causa as más condições de trabalho. Esses dados foram significativamente menores do que dados norte-americanos, onde o *burnout* esteve presente em 46% dos cardiologistas.¹ Apesar dessas informações serem importantes, ferramentas estruturadas para pesquisa de *burnout* devem ser implementadas em futuros questionários para conhecimento da prevalência

dessa síndrome nos cardiologistas brasileiros. O estudo ainda encontrou uma elevada porcentagem de cardiologistas que se consideram descuidados com a saúde (39,4%) e que não realizam nenhum tipo de atividade física (31%), achados que contrastam com dados dos EUA, onde somente 11% dos cardiologistas não realizam atividade física.¹

Em um mundo moderno e cada vez mais igualitário, é de grande relevância que se discutam os possíveis fatores que levam à discrepância salarial entre os gêneros e à baixa adesão das mulheres na cardiologia. Ações de conscientização e organizações de saúde e sociedades médicas que atuem reduzindo o sexismo, encorajando a participação de mulheres

na cardiologia e a formação de lideranças femininas são fundamentais para alterar esse cenário. A Sociedade Brasileira de Cardiologia com 76 anos de fundação tendo possuído 57 presidentes ao longo de sua história, apenas em duas ocasiões, teve mulheres como principal representante - Dra. Bettina Ferro de Souza e a Dra. Glaura F. D. Martins (Figura 1). Ao lado disso, devido à elevada porcentagem de cardiologistas sem adequado cuidado com sua própria saúde surge a necessidade de se ressaltar a importância do cuidado com a saúde física e mental (prevenção do *burnout* e suicídio em médicos) no meio médico e de promoção de melhorias das condições de trabalho.



Figura 1 – Ex-presidentes da SBC. Lideranças médicas femininas da cardiologia do Brasil.

Referências

1. Faganello LS, Pimentel M, Polanczyk CA et al. O Perfil do Cardiologista Brasileiro – Uma Amostra de Sócios da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):62-68
2. Scheffer M.(editor) Demografia Médica no Brasil 2018. São Paulo,(SP): FMUSP, CFM, Cremesp; 2018. 286 p.
3. Sinclair HC, Joshi A, Allen C, Joseph J, Sohaib SMA, Calver A, et al. Women in Cardiology: The British Junior Cardiologists' Association identifies challenges. Eur Heart J. 2019;40(3):227–31.
4. Douglas PS, Rzeszut AK, Bairey Merz CN, Duvernoy CS, Lewis SJ, Walsh MN, et al. Career Preferences and Perceptions of Cardiology Among US Internal Medicine Trainees: Factors Influencing Cardiology Career Choice. JAMA Cardiol. 2018 Aug 1;3(8):682–91.



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

O Volume Médio Plaquetário Diminui na Presença de Fístula da Artéria Coronária?

Does Mean Platelet Volume Decrease in the presence of Coronary Artery Fistula?

Isa Sincer,¹ Yusuf Çekici,² Mehmet Cosgun,¹ Gulali Aktas,¹ Yilmaz Gunes,¹ Emrah Erdal,¹ Asli Kurtar Mansiroglu,¹ Mehmet Inanir¹

Abant Izzet Baysal University Hospital,¹ Bolu – Turquia

Gaziantep Dr. Ersin Arslan Education and Research Hospital,² Gaziantep – Turquia

Resumo

Fundamento: A fístula da artéria coronária (FAC) é uma conexão anormal que liga a artéria coronária a uma câmara cardíaca ou outro importante vaso sanguíneo. Vários estudos mostraram a associação entre o volume plaquetário médio (VPM) e as doenças cardiovasculares. Na literatura, não há estudo prévio sobre a associação entre os parâmetros hematológicos e a FAC congênita. Por essa razão, nosso objetivo foi investigar a relação do VPM com a FAC.

Métodos: Foram incluídos 70 pacientes com artérias coronárias normais e 50 com fístulas de artérias coronárias. Os parâmetros sanguíneos e bioquímicos de rotina foram medidos antes da arteriografia. As diferenças entre os grupos para as variáveis contínuas foram analisadas com o teste *t* ou teste de Mann-Whitney. Valores de *p* < 0,05 foram considerados significativos. A análise de regressão foi utilizada para encontrar preditores independentes de FAC.

Resultados: Os dados demográficos basais dos pacientes, incluindo idade e fatores de risco clínicos, foram semelhantes entre os grupos. Comparados à mediana do grupo controle (IIQ), os níveis de HDL-colesterol foram significativamente mais altos (*p* = 0,04) e os níveis de VPM foram significativamente mais baixos no grupo FAC (8,84 ± 1,71 fL vs. 10,43 ± 1,34, *p* < 0,001). Na análise multivariada, apenas o VPM foi um preditor significativo de FAC (*p* < 0,001, IC 95% para OR: 0,438 (0,306-0,629)). Foi encontrada uma correlação negativa entre o VPM e fístulas no teste de correlação de Pearson (*r*: -0,454, *p* < 0,001). Um nível de VPM < 9,6 fL apresentou sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 80%, 68%, 71% e 78%, respectivamente (AUC = 0,766, IC 95%, 0,678-0,854) para a previsão de FAC.

Conclusão: O presente estudo sugere que o VPM pode diminuir no paciente com FAC. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):71-76)

Palavras-chave: Fístula Arteriovenosa; Doença da Artéria Coronariana; Volume Plaquetário Médio; Angiografia; Endotélio/disfunção.

Abstract

Background: Coronary artery fistula (CAF) is an abnormal connection that links a coronary artery to a cardiac chamber or another major blood vessel. Several studies have shown the association between mean platelet volume (MPV) and cardiovascular diseases. In the literature, there is no previous study about the association between hematologic parameters and congenital CAF. For this reason, we aimed to investigate the association of MPV with CAF.

Methods: 70 patients with normal coronary arteries and 50 with coronary artery fistulas were included. Routine blood and biochemical parameters were measured before the arteriography. Differences between groups for continuous variables were analyzed with *t*-test or Mann-Whitney test. *P* values < 0.05 were considered significant. Regression analysis was used to find independent predictors of CAF.

Results: Baseline patient demographics, including age and clinical risk factors, were similar between the groups. Compared to the control group, median (IQR) High-density lipoprotein cholesterol (HDL) levels were significantly higher (*p*=0.04) and MPV levels were significantly lower in the CAF group (8.84 ± 1.71 fL vs. 10.43 ± 1.34, *p* < 0.001). In the multivariate analysis, only MPV was a significant predictor of CAF (*p* < 0.001, 95% CI for OR: 0.438 (0.306-0.629)). A negative correlation was found between MPV and fistulae in Pearson's correlation test (*r*: -0.454, *p* < 0.001). An MPV level of < 9.6 fL showed sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of 80%, 68%, 71% and 78% respectively (AUC = 0.766, 95% CI, 0.678-0.854) for the prediction of CAF.

Conclusion: The present study suggests that MPV may decrease in patients with CAF. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):71-76)

Keywords: Arteriovenous Fistula; Coronary Artery Disease; Mean Platelet Volume; Angiography; Endothelium/dysfunction.

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

Correspondência: Isa Sincer •

Abant Izzet Baysal University Hospital - Department of Cardiology - Alpagut mah. 223 sok.no:20 Camlibel apt. BOLU, Bolu 14280 – Turquia

E-mail: isasincer@yahoo.com

Artigo recebido em 03/07/2018, revisado em 05/10/2018, aceito em 01/11/2018

DOI: 10.5935/abc.20190088

Introdução

A fístula da artéria coronária (FAC) é uma conexão anormal que liga a artéria coronária a uma câmara cardíaca ou outro vaso sanguíneo principal.¹ No primeiro caso, embora a FAC geralmente seja congênita, o desenvolvimento e a disseminação de técnicas intervencionistas e cirúrgicas ao longo dos anos, com maior prevalência das formas adquiridas, levou a uma mudança na etiologia.² A FAC é frequentemente identificada incidentalmente na angiografia diagnóstica. Muito raramente, a isquemia pode ocorrer devido ao aumento da demanda miocárdica de oxigênio, apresentando-se com angina ou dispneia durante o esforço. A incidência exata da FAC não é certa, já que a taxa de subdiagnóstico é alta. No entanto, vários estudos relataram a presença de FAC em 0,13 a 0,22% dos adultos submetidos à angiografia coronária.³ Cerca de 75% das FAC encontradas incidentalmente são pequenas e clinicamente silenciosas. Até 90% de todas as FAC são únicas, e as fístulas múltiplas estão presentes em 10,7–16% dos casos.⁴ As fístulas da artéria coronária surgem mais comumente na artéria coronária direita (%50–60%) e frequentemente drenam para o lado direito do coração (80%).¹ Uma fístula entre uma artéria coronária e uma estrutura cardíaca do lado direito apresenta um fluxo contínuo da vasculatura coronariana para a câmara direita de baixa pressão. Quando o local de drenagem está localizado no átrio esquerdo ou na veia pulmonar, efetivamente ocorre um *shunt* esquerdo-esquerdo que determina uma sobrecarga de volume somente no lado esquerdo do coração. Essa sobrecarga de volume pode levar à disfunção endotelial. No caso de uma FAC de grande calibre, o fenômeno do roubo coronário pode desempenhar um papel na isquemia miocárdica.⁵ Diversos estudos mostraram a associação entre o volume plaquetário médio (VPM) e doenças cardiovasculares.^{6,7}

Na literatura, não há estudo anterior sobre a relação entre os parâmetros hematológicos e as fístulas coronarianas congênitas. Por esse motivo, nosso objetivo foi investigar a relação do VPM com a FAC.

Métodos

Os dados angiográficos dos pacientes submetidos à angiografia coronária (AGC) entre fevereiro de 2014 e março de 2018 foram analisados retrospectivamente. Um total de 120 pacientes foi incluído: 70 pacientes com artérias coronárias normais e 50 com FAC sem estenose crítica associada. A angiografia coronária foi realizada devido a alterações isquêmicas no ECG, teste de esforço positivo ou cintilografia de perfusão miocárdica para isquemia.

Os achados clínicos e laboratoriais foram obtidos a partir da revisão dos prontuários dos pacientes. A hipertensão foi definida no caso de pressão arterial > 140/90 mmHg ou o fato de o paciente receber medicação anti-hipertensiva. A diabetes mellitus foi definida no caso de nível de glicose em jejum > 126 mg/dL ou o fato de o paciente receber medicação antidiabética. A presença de colesterol total > 200 mg/dL ou triglicérides > 150 mg/dL foi considerada como hiperlipidemia. Foram excluídos os pacientes com histórico de síndrome coronariana aguda nos últimos

6 meses, histórico de implante de stent coronariano ou cirurgia de revascularização miocárdica, cardiomiopatia hipertrófica ou dilatada idiopática, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal moderada a grave, disfunção hepática grave, fibrilação atrial, valvopatia grave, doenças inflamatórias sistêmicas (por exemplo, artrite reumatoide, lúpus eritematoso), malignidade, histórico de transfusão sanguínea nos últimos 3 meses, infecção recente (1 mês), leucemia ou trombocitopenia. O conselho institucional local aprovou o estudo.

Amostras de sangue venoso periférico foram retiradas dos pacientes admitidos para angiografia ou durante exames regulares de seguimento. Glicose sérica, creatinina, colesterol total, lipoproteína de alta densidade e lipoproteína de baixa densidade foram medidos utilizando um analisador bioquímico automático (Architect C8000, EUA). O hemograma completo e o volume das plaquetas foram determinados utilizando medidas simultâneas óticas e de impedância (Cell Dyn 3700; Abbott Diagnostics, Lake Forest, Illinois, EUA). Foram registrados os valores de plaquetas, linfócitos, monócitos, glóbulos brancos (WBC) e VPM para cada paciente.

As angiografias coronárias foram realizadas através da artéria radial ou femoral e foram avaliadas por três cardiologistas intervencionistas que desconheciam os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes. Foram analisados a localização da fístula, o local da drenagem e o formato da fístula.

As análises estatísticas foram realizadas com o programa SPSS 18.0 Statistical Package for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA). A distribuição das variáveis nos grupos de estudo foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis com distribuição normal foram comparadas pelo teste *t* e expressas como média $\pm$ desvio padrão. As variáveis sem distribuição normal foram comparadas com o teste U de Mann Whitney e expressas como mediana (intervalo interquartil). As variáveis qualitativas foram expressas em números e porcentagens. As diferenças entre os grupos independentes foram avaliadas pelo teste *t* de Student para variáveis quantitativas normalmente distribuídas, e teste U de Mann-Whitney para variáveis sem distribuição normal, enquanto o teste de qui-quadrado foi utilizado para variáveis qualitativas. O teste de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar as correlações do VPM com a presença de FAC. A análise univariada foi utilizada para revelar a associação de variáveis com a presença de FAC. Posteriormente, para determinar os fatores prognósticos independentes da FAC, foi utilizado o modelo de regressão logística multivariada com o método *stepwise-forward*, com variáveis que foram consideradas significativas na análise univariada. A análise da Característica de Operação do Receptor (ROC, *Receiver Operating Characteristic*) foi realizada para encontrar a sensibilidade e especificidade do VPM com o objetivo de prever a presença de fístulas coronarianas. Todos os resultados foram considerados estatisticamente significativos para $p < 0,05$.

Resultados

Os dados demográficos basais dos pacientes, incluindo idade e fatores de risco clínicos, foram semelhantes entre os

Artigo Original

grupos, exceto que o número de mulheres foi significativamente menor no grupo com fístula. Medicamentos administrados anteriormente também foram comparáveis entre dois grupos (Tabela 1). Comparado ao grupo controle, o HDL-colesterol foi significativamente maior no grupo FAC. No entanto, a glicose sérica, a creatinina e outros níveis lipídicos não foram significativamente diferentes (Tabela 2).

Embora os níveis de plaquetas, linfócitos, monócitos e leucócitos não tenham sido significativamente diferentes entre os dois grupos, os níveis médios de VPM foram significativamente menores no grupo FAC ($8,84 \pm 1,71$ fL vs. $10,43 \pm 1,34$, $p < 0,001$) (Tabela 2).

Na análise logística multivariada, o modelo *Forward-Stepwise*, incluindo o VPM, contagem de plaquetas, linfócitos, monócitos e WBC, revelou que apenas o VPM era um preditor significativo de FAC ($p < 0,001$, IC 95% para OR: 0,438 (0,306–0,629). Uma correlação negativa significativa foi encontrada entre o VPM e fístulas no teste de correlação de Pearson ($r: -0,454$, $p < 0,001$). Um nível de VPM $< 9,6$ fL apresentou sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 80%, 68%, 71% e 78%, respectivamente (AUC = 0,766, IC 95%, 0,678–0,854) para a predição da FAC. A precisão geral do VPM na determinação da FAC foi de 75% (Figura 1).

O diâmetro ventricular direito estava discretamente aumentado no grupo FAC. Outras medidas ecocardiográficas foram semelhantes (Tabela 3). As características angiográficas do grupo com fístula estão resumidas na Tabela 4.

Discussão

Neste estudo, mostramos que os níveis de VPM estavam significativamente reduzidos no grupo com FAC em comparação com as artérias coronárias normais. Fístulas arteriais coronárias são geralmente assintomáticas. Os sintomas usuais incluem dispnéia, angina ou fadiga durante o esforço e, eventualmente, arritmias. Ocasionalmente, a insuficiência cardíaca congestiva pode acontecer na infância.⁸⁻¹¹ Em adultos, a isquemia miocárdica pode ocorrer devido a roubo do fluxo coronariano.¹²

Em nosso estudo, os diâmetros diastólicos finais do ventrículo direito do grupo com fístula foram estatisticamente maiores do que os do grupo controle nos achados ecocardiográficos. As alterações fisiopatológicas na FAC dependem da diferença de pressão entre a origem da fístula e a sua localização e tamanho.¹ Essa diferença de pressão determina o comprimento, a largura e a tortuosidade da fístula.¹ Um *shunt* esquerdo-direito ocorre em mais de 90% dos casos.¹ Quando a fístula drena para o lado direito do coração, ocorre um fluxo contínuo a partir da fístula devido à presença de baixas pressões nas câmaras direitas, a carga volumétrica é aumentada para o lado direito do coração e, consequentemente, para o leito vascular pulmonar e para as câmaras cardíacas esquerdas. Entretanto, quando a fístula drena para as câmaras cardíacas esquerdas, o fluxo sanguíneo pulmonar não aumenta. Portanto, similar aos nossos achados, a dilatação da câmara cardíaca direita é mais frequente do que a dilatação das câmaras esquerdas. Especialmente no caso de uma FAC de grande calibre, o desvio do sangue para longe da circulação coronária normal, pode resultar na ocorrência do fenômeno de roubo do fluxo coronário e, consequentemente, em isquemia.¹

Os analisadores hematológicos automáticos calculam o VPM em testes de rotina. O VPM é afetado pela inflamação e é aceito como marcador de ativação plaquetária.¹³ Várias doenças, como a síndrome metabólica, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico agudo e diabetes mellitus têm sido relacionadas com o aumento do VPM.^{13,14} Por outro lado, níveis reduzidos de VPM foram relatados em indivíduos com artrite reumatoide, pólipos nasais e espondilite anquilosante.^{15,16} Da mesma forma, vários estudos na literatura relataram níveis reduzidos de VPM na síndrome do intestino irritável.^{17,18} Tem sido proposto que valores menores e maiores de VPM em diferentes condições estão relacionados a estados inflamatórios de alto e baixo grau. Gasparyan et al.,¹⁹ relataram que doenças caracterizadas por inflamação acentuada (por exemplo, artrite reumatoide) estão associadas a valores mais baixos de VPM, enquanto a inflamação de baixo grau (por exemplo, pólipos nasais, doença de Behçet) está relacionada com níveis aumentados de VPM.¹⁹

Tabela 1 – Características gerais dos grupos de estudo

Características basais	Fístula (n = 50)	Controle (n = 70)	p
Idade (média $\pm$ DP) (anos)	58 $\pm$ 12	55 $\pm$ 8	0,123 ^a
Masculino/feminino	32/18	24/46	0,001 ^b
Hipertensão (%)	14 (28%)	13 (19%)	0,223 ^b
Tabagismo	24 (48%)	35 (50%)	0,829 ^b
Histórico familiar	10 (20%)	12 (17%)	0,115 ^b
Diabetes Mellitus	12 (24%)	9 (13%)	0,113 ^b
Ácido Acetilsalicílico	17 (34%)	21 (30%)	0,119 ^b
Estatina	15 (30%)	18 (26%)	0,143 ^b
Inibidor da ECA	2 (4%)	3 (4%)	0,938 ^b
Betabloqueador	17 (34%)	20 (29%)	0,26 ^b

ECA: enzima conversora de angiotensina, DP: desvio padrão, os dados foram comparados com o teste t de Student (^a) e o teste qui-quadrado (^b).

Tabela 2 – Dados laboratoriais da coorte do estudo

	Fístula (n = 50)	Controle (n = 70)	p
Creatinina (mg/dL)	0,80 (0,30)	0,80 (0,22)	0,50 ^a
Glicemia de jejum (mg/dL)	98 (57)	101(17)	0,90 ^a
LDL-Colesterol (mg/dL)	111 (48)	101(56)	0,47 ^a
HDL-Colesterol (mg/dL)	42 (16)	44(24)	0,04 ^a
Triglicérides (mg/dL)	150 (115)	157(107)	0,49 ^a
Colesterol total (mg/dL)	190 (54)	187(54)	0,56 ^a
Hematócrito (%)	42 (7)	41(6)	0,45 ^a
Monócitos (x10 ³ µl)	0,61(0,36)	0,62(0,24)	0,42 ^a
Hemoglobina (gr/dL)	13,9 ± 1,8	13,3 ± 1,9	0,12 ^b
VPM (fL)	8,84 ± 1,71	10,43 ± 1,34	< 0,001 ^b
Contagens de plaquetas (k/mm ³)	271 ± 82,72	268 ± 78	0,85 ^b
Linfócitos (x10 ³ µL)	2,37 ± 0,751	2,46 ± 1,01	0,60 ^b
WBC (x10 ³ µL)	8,2 ± 3,1	6,35 ± 2,01	0,18 ^b

^a Dados sem distribuição normal apresentados como mediana (intervalo interquartil), ^a comparação com teste U de Mann Whitney, ^b comparação com teste t. VPM: volume plaquetário médio; WBC: glóbulos brancos; LDL: lipoproteína de baixa densidade colesterol; HDL: lipoproteína de alta densidade colesterol.

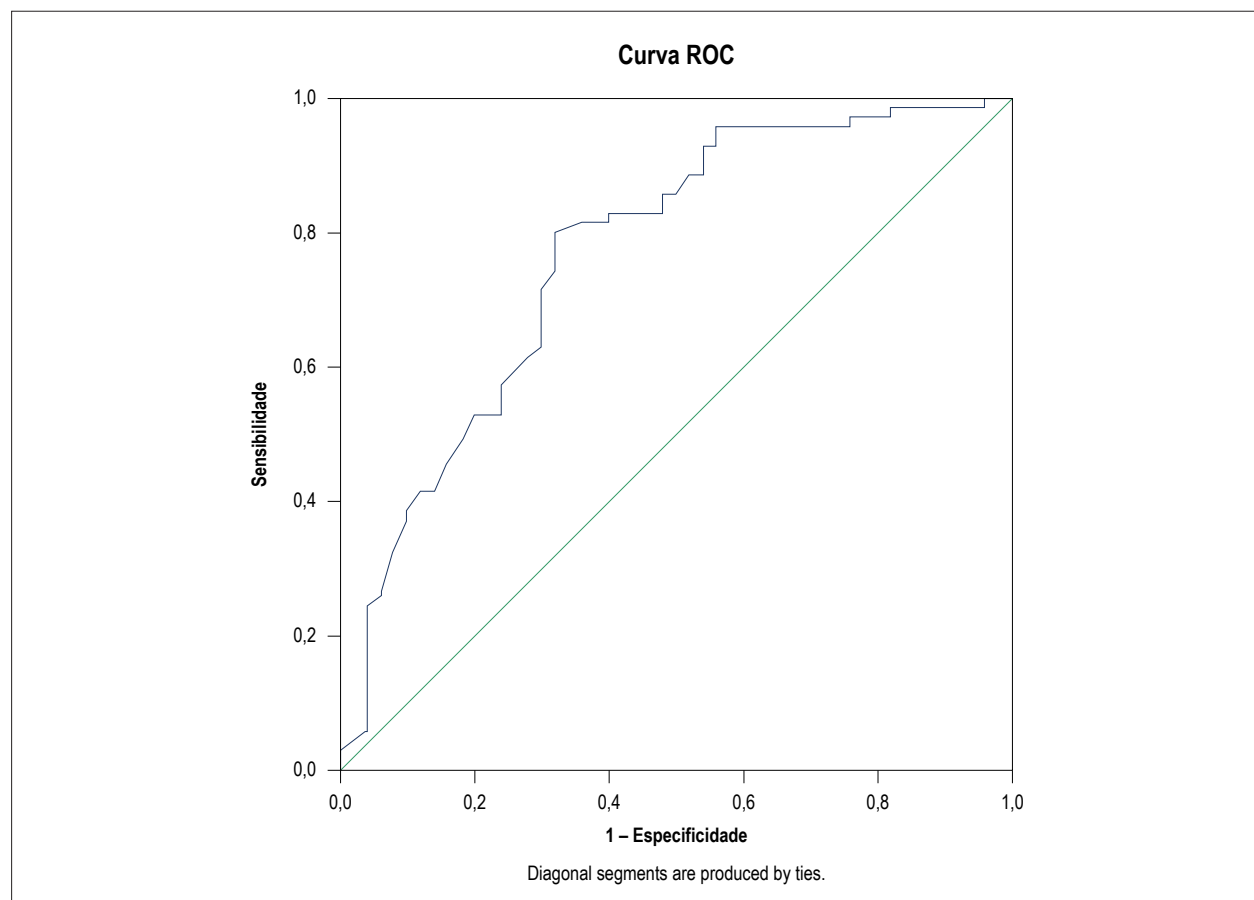


Figura 1 – Segmentos diagonais são produzidos por laços.

Tabela 3 – Achados ecocardiográficos da população estudada

Variáveis	Fístula	Controle	p
Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (cm)	4,7 ± 0,65	4,6 ± 0,53	0,22
Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (cm)	3,4 ± 0,86	3,3 ± 0,72	0,123
Fração de ejeção (%)	61,4 ± 8,9	63,1 ± 0,76	0,11
Diâmetro diastólico final do ventrículo direito (cm)	2,87 ± 0,81	2,46 ± 0,4	0,04
Diâmetro do átrio esquerdo (cm)	3,3 ± 0,64	3,4 ± 0,71	0,19

Tabela 4 – Achados angiográficos da fístula

Variáveis	N (%)
Origem da fístula	
ACD	16(32%)
ADA	15(30%)
CX	15(30%)
TCE	4(8%)
Local de drenagem das fístulas	
Artéria pulmonar	15(30%)
Ventrículo direito	17(34%)
Átrio direito	5(10%)
Ventrículo esquerdo	13(26%)
Formato das fístulas	
Em linha reta	4(8%)
Única tortuosa	21(42%)
Múltiplas tortuosas	25(50%)

ACD: artéria coronária direita; ADA: artéria descendente anterior;
Cx: artéria circunflexa; TCE: tronco da coronária esquerda.

O valor do VPM foi maior na maioria das doenças cardiovasculares.^{13,14} No entanto, curiosamente, descobrimos que o VPM em pacientes com FAC é menor do que nos grupos controle. Portanto, especulamos que, ao contrário das síndromes coronarianas agudas, a FAC pode estar associada a uma carga inflamatória baixa, mas contínua. Infelizmente, este é o primeiro estudo na literatura que avaliou o VPM na FAC. Outro autor sugeriu que as plaquetas ativadas tendem a aumentar e causar uma elevação no valor do VPM, e podem ser utilizadas nesse processo inflamatório ativo, deixando as plaquetas menores, causando uma redução no VPM.²⁰ Por outro lado, outros autores especulam que a superprodução de citocinas pró-inflamatórias e reagentes de fase aguda podem suprimir as dimensões das plaquetas ao interferir na megacariopoiese na medula óssea.¹³ Foi observado que o HDL-colesterol tem efeitos moduladores na disfunção endotelial através de efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios.²¹ Níveis reduzidos de HDL-colesterol em indivíduos com FAC, em comparação com os controles, podem ser a causa subjacente da disfunção endotelial na FAC, mas estudos prospectivos ainda são necessários para que isso seja confirmado.

O desenho transversal retrospectivo e de centro único são duas limitações importantes do presente artigo.

Outra limitação poderia ser a coorte de estudo relativamente pequena. Até onde sabemos, não há dados sobre a associação entre inflamação e a FAC. A falta de análise dos marcadores inflamatórios é outra limitação importante. No entanto, que seja de nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a relatar uma associação entre FAC e VPM.

Conclusão

O presente estudo sugere que um valor menor de VPM pode estar associado à FAC. Embora um valor de VPM elevado esteja bem estabelecido em condições com maior mortalidade cardiovascular, esta é a primeira vez em que um VPM mais baixo é encontrado em uma doença cardíaca com baixa mortalidade. Portanto, sugerimos o uso do VPM na determinação de pacientes com FAC, uma vez que é um teste de baixo custo e de simples realização.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sincer I, Cosgun M, Gunes Y, Mansiroglu AK, Inanir M; Obtenção de dados: Sincer I, Çekici Y, Cosgun M, Erdal E, Mansiroglu AK, Inanir M; Análise e interpretação dos dados: Sincer I, Çekici Y, Aktas G, Gunes Y; Análise estatística: Sincer I, Cosgun M, Aktas G, Erdal E; Redação do manuscrito: Aktas G, Gunes Y, Erdal E, Mansiroglu AK, Inanir M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sincer I, Çekici Y, Aktas G, Gunes Y.

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 Abant İzzet Baysal University Hospital sob o número de protocolo 68246970/903-99. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Bucheri D, Chirco PR, Geraci S, Caramanno G, Cortese B. Coronary artery fistulae: anatomy, diagnosis and management strategies. *Heart Lung Circ.* 2018; 27 (8):940-51.
2. Said SA, el Gamal MI, van der Werf T. Coronary arteriovenous fistulas: collective review and management of six new cases--changing etiology, presentation, and treatment strategy. *Clin Cardiol.* 1997; 20 (9):748-52.
3. Latson LA. Coronary artery fistulas: how to manage them. *Cathet Cardiovasc Interv.* 2007; 70 (1):110-16.
4. Challoumas D, Pericleous A, Dimitrakaki IA, Danelatos C, Dimitrakakis G. Coronary arteriovenous fistulae: a review. *Int J Angiol.* 2014; 23 (1):1-10.
5. Gowda RM, Vasavada BC, Khan IA. Coronary artery fistulas: clinical and therapeutic considerations. *Int J cardiol.* 2006; 107 (1):7-10.
6. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003; 9 (3):177-90.
7. Ege MR, Acikgoz S, Zorlu A, Sincer I, Guray Y, Guray U, et al. Mean platelet volume: an important predictor of coronary collateral development. *Platelets.* 2013;24(3):200-4.
8. Wilde P, Watt I. Congenital coronary artery fistulae: six new cases with a collective review. *Clin Radiol.* 1980; 31(3):301-11.
9. McNamara JJ, Gross RE. Congenital coronary artery fistula. *Surgery.* 1969; 65 (1):59-69.
10. Alkhulaifi AM, Horner SM, Pugsley WB, Swanton RH. Coronary artery fistulas presenting with bacterial endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60(1):202-4.
11. Skimming JW, Walls JT. Congenital coronary artery fistula suggesting a "steal phenomenon" in a neonate. *Pediatr Cardiol.* 1993;14(3):174-5.
12. Qureshi SA. Coronary arterial fistulas. *Orphanet J Rare Dis.* 2006; 1(1):51
13. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996;7(2):157-61.
14. Dastjerdi MS, Emami T, Najafian A, Amini M. Mean platelet volume measurement, EDTA or citrate? *Hematology.* 2006;11(5):317-9.
15. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2008;75(3):291-4.
16. Aktas G, Sit M, Tekce H, Alcelik A, Savli H, Simsek T, et al. Mean platelet volume in nasal polyps. *The West Indian Med J.* 2013; 62(6):515-8.
17. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(3):776-81.
18. Jaremo P, Sandberg-Gertzen H. Platelet density and size in inflammatory bowel disease. *Thromb Haemost.* 1996;75(4):560-1.
19. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17(1):47-58.
20. Polinska B, Matowicka-Karna J, Kemona H. Assessment of the influence of the inflammatory process on the activation of blood platelets and morphological parameters in patients with ulcerative colitis (colitis ulcerosa). *Folia Histochem Cytol.* 2011;49(1):119-24.
21. Natarajan P, Ray KK, Cannon CP. High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1283-99.



Mutação do Gene *GLA* na Cardiomiopatia Hipertrófica com Descrição de Nova Variante: É Doença de Fabry?

GLA Gene Mutation in Hypertrophic Cardiomyopathy with a New Variant Description: Is it Fabry's Disease?

Ândrea Virgínia Chaves-Markman,^{1,2,3,4,5} Manuel Markman,² Eveline Barros Calado,¹ Ricardo Flores Pires,⁶ Marcelo Antônio Oliveira Santos-Veloso,^{3,4,5} Catarina Maria Fonseca Pereira,⁷ Andréa Bezerra de Melo da Silveira Lordsleem,^{1,3,5} Sandro Gonçalves de Lima,^{1,3,5} Brivaldo Markman Filho,¹ Dinaldo Cavalcanti de Oliveira^{1,4,5}

Universidade Federal de Pernambuco - Hospital das Clínicas - Área Acadêmica de Medicina Clínica - Centro de Medicina Clínica - CCM,¹ Recife, PE - Brasil

Hospital Agamenon Magalhães,² Recife, PE - Brasil

Universidade Federal de Pernambuco - Grupo de pesquisa em Epidemiologia e Cardiologia (EPICARDIO),³ Recife, PE - Brasil

Pós Graduação em Inovação Terapêutica (PPGiT) - Universidade Federal de Pernambuco,⁴ Recife, PE - Brasil

Centro Universitário Maurício de Nassau - Curso de Medicina,⁵ Recife, PE - Brasil

Clínica de Doenças Metabólicas,⁶ Porto Alegre, RS - Brasil

Cetogene AG,⁷ Rostock - Alemanha

Resumo

Fundamento: A doença de Fabry (DF) é uma doença de armazenamento lisossômico ligada ao cromossomo X, devido a mutações no gene da alfa galactosidase A (*GLA*), levando a deficiência enzimática de alfa-galactosidase (α -Gal A) e acúmulo de globotriaosilceramida (Gb3) e globotriaosilsulfingosina (liso-Gb3), causando disfunção de múltiplos órgãos. **Objetivo:** Realizar a triagem do gene *GLA* em um grupo de pacientes com diagnóstico ecocardiográfico de cardiomiopatia hipertrófica (CMH).

Métodos: Estudo transversal realizado com pacientes com CMH em um hospital universitário. Pacientes com doença arterial coronariana e valvopatias foram excluídos. Foi realizada análise de mutação do gene *GLA*. Em indivíduos do sexo masculino, a análise foi realizada após evidência de baixa atividade de α -Gal A.

Resultados: Foram incluídos 60 pacientes com diagnóstico ecocardiográfico de CMH. A idade variou de 12 a 85 anos e 60% eram mulheres. O percentual médio de fibrose miocárdica na RM foi $10,7 \pm 13,1\%$ e a espessura ventricular média foi $18,7 \pm 6,7$ mm. Quatro pacientes tinham as seguintes mutações do *GLA*: c.967C>A (p.Pro323Thr), ainda não descrita na literatura; c.937G>T (p.Asp313Tyr); e c.352C>T (p.Arg118Cys). Todos os pacientes apresentavam níveis normais de liso-Gb3 e fibrose miocárdica não isquêmica na ressonância magnética; um paciente apresentou proteinúria; um paciente apresentou taquicardia ventricular.

Conclusão: Neste estudo, a frequência de mutação no gene *GLA* em pacientes com CMH foi 6,7%. Uma nova mutação no exon 6 do gene *GLA*, c.967C>A (p.Pro323Thr), foi identificada. Pacientes com CMH podem ter mutações do *GLA* e a DF deve ser excluída. Os níveis plasmáticos de (liso-Gb3) não parecem ser suficientes para fazer um diagnóstico e biópsia de órgãos deve ser considerada. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):77-84)

Palavras-chave: Doença de Fabry/genética; Cardiomiopatia Hipertrófica; Hipertrofia Ventricular Esquerda; Glicosfingolípídeos.

Abstract

Background: Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal storage disorder caused by mutations in the alpha galactosidase A gene (*GLA*) that lead to the enzymatic deficiency of alpha galactosidase (α -Gal A), resulting in the accumulation of globotriaosylceramide (Gb3) and globotriaosylsphingosine (liso-Gb3), causing multiple organ dysfunctions.

Objective: To perform *GLA* gene screening in a group of patients with echocardiographic diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Methods: A cross-sectional study was conducted with HCM patients from a university hospital. Patients with coronary artery disease and valvulopathies were excluded. Mutation analysis of the *GLA* gene was performed. In male subjects, the analysis was performed after evidence of low α -Gal A activity.

Results: 60 patients with echocardiographic diagnosis of HCM were included. Age ranged from 12 to 85 years and 60% were women. Mean myocardial fibrosis percentage on MRI was $10.7 \pm 13.1\%$ and mean ventricular thickness was 18.7 ± 6.7 mm. Four patients had the following *GLA* gene mutations: c.967C>A (p.Pro323Thr), not yet described in the literature; c.937G>T (p.Asp313Tyr); and c.352C>T (p.Arg118Cys). All patients had normal levels of liso-Gb3 and non-ischemic myocardial fibrosis on magnetic resonance imaging; one patient had proteinuria and one patient had ventricular tachycardia.

Conclusion: In this study, the frequency of mutation in the *GLA* gene in patients with HCM was 6.7%. A novel mutation in exon 6 of the *GLA* gene, c.967C>A (p.Pro323Thr), was identified. Patients with HCM may have *GLA* mutations and FD should be ruled out. Plasma (liso-Gb3) levels do not seem to be sufficient to attain a diagnosis and organ biopsy should be considered. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):77-84)

Keywords: Fabry Disease/genetic; Cardiomyopathy, Hypertrophic; Hypertrophy, Left Ventricular; Glycosphingolipids.

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

Correspondência: Ândrea Virgínia Chaves-Markman •

Rua Doutor Pedro de melo Cahú, 51/2102. CEP 51020-080, Boa Viagem, Recife, PE - Brasil

E-mail: andreachaves.cardio@gmail.com

Artigo recebido em 14/06/2018, revisado em 31/10/2018, aceito em 01/11/2018

DOI: 10.5935/abc.20190112

Fundamento

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a cardiopatia de origem genética mais prevalente, causada por >1.400 mutações em genes codificando proteínas que são componentes de sarcômeros cardíacos e outras proteínas de estruturas relacionadas, tais como discos Z e discos intercalados.¹⁻³ Devido a avanços nas técnicas de biologia molecular, o diagnóstico diferencial da CMH foi ampliado e outros distúrbios genéticos que se apresentam com hipertrofia ventricular têm sido relatados.⁴

A doença de Fabry (DF) é uma condição genética rara ligada ao cromossomo X. É causada por erros inatos no metabolismo dos glicosíngolipídeos, devido a mutações no gene que codifica a enzima α -galactosidase A (α -Gal A). A deficiência total ou parcial dessa enzima resulta em acúmulo progressivo de globotriaosilceramida (Gb3) e globotriaosilsulfingosina (liso-Gb3) em alguns tecidos, particularmente nos vasos sanguíneos, rins e miocárdio.⁵⁻⁷ Mais de 900 mutações com diferentes efeitos sobre a atividade enzimática da α -Gal já foram descritas.^{8,9}

A incidência de DF é estimada em 1: 40.000 a 117.000 indivíduos, homozigotos masculinos e heterozigotos femininos podem ser afetados.^{5,6,8,9} Dois fenótipos são reconhecidos: uma forma clássica, que é caracterizada por um início precoce com manifestações durante a infância, e uma forma de início tardio, que frequentemente afeta apenas um órgão.^{5,6,8} As alterações cardíacas parecem estar presentes nos estágios iniciais da vida; entretanto, geralmente não é clinicamente detectável até a terceira ou quarta décadas de vida.

Depósitos de glicosíngolipídeos em válvulas e vasos coronarianos são frequentes, podendo causar bloqueio atrioventricular total, insuficiência mitral, hipertrofia ventricular esquerda (HVE) ou isquemia miocárdica.¹⁰

Atualmente, mutações específicas estão associadas à variante cardíaca mostrando hipertrofia miocárdica que é clinicamente semelhante à CMH.^{11,12} Os pacientes com DF estão em risco de desenvolver doença cerebrovascular (DCV), morte súbita cardíaca e insuficiência renal, e esses pacientes podem se beneficiar de tratamentos específicos.¹³⁻¹⁵

Neste estudo, foi realizada uma triagem para o gene *GLA* em um grupo de pacientes com diagnóstico ecocardiográfico de cardiomiopatia hipertrófica (CMH).

Métodos

Amostra

Um estudo transversal foi realizado em uma amostra de conveniência de pacientes com CMH atendidos no ambulatório de cardiologia de um hospital universitário de Recife, Pernambuco, Brasil. Todos os pacientes com diagnóstico ecocardiográfico de CMH com base nos critérios da *European Society of Cardiology*¹⁶ foram incluídos. Pacientes com doença arterial coronariana, valvopatias e cardiomiopatia hipertensiva foram excluídos.

Definições de CMH

Um ecocardiograma transtorácico (ETT) foi utilizado para estabelecer o diagnóstico de CMH com base nos seguintes critérios: hipertrofia ventricular máxima (HVM) inexplicável ≥ 15 mm em qualquer segmento cardíaco ou HVM ≥ 13 mm em um paciente com história familiar de CMH. A apresentação obstrutiva foi definida por um gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo ≥ 30 mmHg em repouso ou após manobra de Valsalva ou em ortostatismo.^{13,16}

Avaliação Ecocardiográfica

O ETT foi previamente realizado em todos os indivíduos para estabelecer o diagnóstico de CMH (Vivid 7 ou Vivid E9 GE) com análise de conjuntos de dados off-line (EchoPac®, GE Healthcare, Little Chalfont, Reino Unido). Os diâmetros do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo (VE), volume diastólico final do VE e volume sistólico final do VE foram determinados pelo modo M ou da imagem em 2D. O MVT de todos os segmentos foi medido no eixo curto paraesternal. A fração de ejeção (FE) e a função diastólica foram calculadas pelo método de Simpson e pelo Doppler pulsátil, respectivamente.^{17,18}

Imagem de ressonância magnética

A avaliação por ressonância magnética (RM) foi realizada em todos os pacientes com mutação do *GLA* para avaliar a presença de fibrose miocárdica, utilizando a técnica do realce tardio miocárdico (RTM). Um aparelho de RM de 1,5 T (MAGNETOM Essenza, Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha) com uma bobina de oito canais do tipo *Phased Array* foi utilizado. As imagens foram adquiridas no eixo curto cardíaco, da base ao ápice, com cortes de 8 mm e intervalos de 2 mm, utilizando a sequência Gradiente Eco ponderada em T1. Um pré-pulso inversão-recuperação e tempo de inversão ajustado foram utilizados para neutralizar o sinal miocárdico. A aquisição da imagem foi iniciada aproximadamente 8 a 10 minutos após a infusão do contraste de gadolínio a uma dose de 0,2 mmol/kg. O RTM aumenta a quantidade de contraste entre o tecido normal (escuro devido à neutralização do sinal) e o tecido fibrótico (branco devido ao aumento do gadolínio na sequência ponderada em T1).¹⁹

Eletrocardiografia e eletrocardiografia dinâmica (Holter de 24 h)

Um eletrocardiograma de 12 derivações em repouso foi realizado em todos os pacientes. Um gravador digital contínuo (Cardio Light®, Cardio Sistemas Comerciais Industriais, São Paulo, Brasil) foi utilizado para registrar e analisar os testes Holter por 24 horas. Os eletrodos foram posicionados nas derivações eletrocardiográficas MV1, MV4 e MV6. Os resultados foram analisados utilizando o software Cardiomanager 540® (Cardio Sistemas Comerciais Industriais, São Paulo, Brasil) por um observador independente em busca de arritmias cardíacas.

Ensaio molecular e enzimáticos

Todos os pacientes incluídos foram submetidos a dígito punção de sangue capilar e amostras coletadas em papel de filtro e colocadas para secar por 3-4 horas à temperatura ambiente, armazenadas em envelope plástico a 4°C e enviadas ao *Centogene Laboratory* (Rostock, Alemanha).

A análise molecular para determinar as mutações do gene *GLA* foi realizada nas amostras dos indivíduos do sexo feminino, enquanto a análise de mutação foi realizada após evidência de baixa atividade de α -Gal A em indivíduos do sexo masculino. O nível de expressão e a atividade enzimática do biomarcador liso-Gb3 foram identificados através de cromatografia líquida de alta performance e espectrometria de massa em tandem.

O gene *GLA* foi analisado utilizando reação em cadeia da polimerase (PCR) e sequenciamento de todas as regiões codificadoras e limites exon-intron altamente conservados através de sequenciamento de próxima geração com Illumina HiSeq (Illumina, Califórnia, EUA). A análise do gene *GLA* foi realizada em todos os pacientes com CMH.

Análises estatísticas

Os dados foram analisados de forma descritiva utilizando o software *Statistical Package for Social Sciences*, versão 20.0 (IBM Company, Armonk, NY, EUA). Antes de analisar as variáveis contínuas, os conjuntos de dados foram testados quanto à normalidade através do teste de Shapiro-Wilk. Variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas com medidas de tendência central e dispersão (média e desvio-padrão), e as variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas (n) e relativas (%). A análise comparativa foi realizada pelo teste de qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas. As variáveis numéricas foram analisadas usando o teste *t* de Student pareado. O nível de significância foi definido como 5% através de toda a análise estatística ($p < 0,05$).

O teste *t* de Student pareado foi utilizado para comparar as características basais de ambos os grupos, HCM e com mutações no gene *GLA*, e o teste qui-quadrado de Pearson foi utilizado para identificar quaisquer associações entre as variáveis clínicas.

Padrões éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional e foi realizado de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que trata das diretrizes e normas para pesquisas envolvendo seres humanos. A investigação também foi conduzida de acordo com a Declaração de Helsinque. O consentimento livre e informado foi obtido de todos os pacientes antes da inclusão neste estudo.

Resultados

Foram incluídos 60 pacientes com diagnóstico ecocardiográfico de CMH submetidos a testes moleculares para DF. Sua idade variou de 12 a 85 anos (média de $42,3 \pm 17$) e 60% (n = 36) eram mulheres. Quatro pacientes, sendo três mulheres, apresentaram mutações no gene *GLA*, correspondendo a 6,7% da nossa amostra.

Síncope e dispneia foram os sintomas cardíacos mais frequentes em todos os pacientes. A cardiomiopatia hipertrófica septal assimétrica foi o tipo mais frequente em pacientes sem mutações no gene *GLA* (61,5%) e no grupo com mutação no *GLA* (50%). A FE foi semelhante em ambos os grupos. Os padrões eletrocardiográficos mais comuns de todos os pacientes foram hipertrofia ventricular esquerda (37,9%), bloqueio atrioventricular (13,8%) e bloqueio de ramo esquerdo (10,3%). As características clínicas e epidemiológicas da nossa amostra são mostradas na Tabela 1.

Três mutações com variantes heterozigotas foram encontradas: c.967C>A (p.Pro323Thr), a qual é uma nova mutação ainda não descrita na literatura (Figura 1); c.937G>T (p.Asp313Tyr); e c.352C>T (p.Arg118Cys). Uma variante homozigota também foi encontrada: c.352C>T (p.Arg118Cys). Cinco pacientes do sexo masculino foram submetidos à análise molecular devido à baixa atividade da enzima α -Gal A; no entanto, nenhum deles apresentava mutações no gene *GLA*. As características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com mutações no *GLA* estão descritas na Tabela 2.

Discussão

Em nossa amostra de 60 pacientes com CMH, determinamos através de testes moleculares que a prevalência de mutações no *GLA* foi de 6,7%. Além disso, encontramos uma nova mutação no gene *GLA*. A reposição de enzimas foi iniciada em um paciente com mutação no *GLA*.

A DF tem herança ligada ao X. O distúrbio clássico ligado ao cromossomo X geralmente mostra uma transmissão vertical, na qual as mulheres heterozigotas transmitem o alelo para sua descendência. A maioria das mutações nos genes ligados ao X resulta em doenças que só ocorrerão em homens. No entanto, algumas doenças ligadas ao cromossomo X apresentam diferentes taxas de penetrância e expressividade em ambos os sexos. Na DF, os indivíduos heterozigotos (mulheres) geralmente são afetados, mas tendem a ter um fenótipo mais leve e mais variável do que os homozigotos (homens).²⁰

Estima-se que a prevalência de DF seja de 0,02-0,09: 10.000 na população geral, embora a triagem molecular em recém-nascidos tenha sugerido uma prevalência maior.^{21,22} Em relação à variante cardíaca, a prevalência pode ser de até 12%, dependendo do método utilizado.²³⁻²⁶

A média da HVM em pacientes com mutação do *GLA* em nossa amostra foi maior do que a encontrada em estudos anteriores. A média da HVM foi de $11,6 \pm 3,3$ mm no estudo de Koskenvuo et al.,²⁷ e, apenas, oito pacientes tinham HVE. A média da HVM foi de $16,7 \pm 1,9$ mm no estudo de Takenaka et al.,²⁸ mais próximo do encontrado neste estudo. Pacientes com mutação no gene *GLA* foram selecionados de uma amostra de CMH, o que pode explicar a tendência para os valores médios mais elevados da HVM. Em nosso estudo, pacientes com mutações no *GLA* tinham média de idade maior. Esse achado talvez possa ser atribuído ao fato de que a variante cardíaca da DF apresentar início mais tardio.

Tabela 1 – Características clínicas e resultados de exames complementares de pacientes

		CMH (n = 56)	Mutação do GLA (n = 4)	Valor de p
Idade (anos)		42,3 ± 17,0	58,5 ± 15,2	0,11
Sexo (feminino)		59,9%	75%	0,53
FE (%) †		67,6 ± 8,6	65,0 ± 4,2	0,43
Sintomas Cardíacos	Dispneia	8%	25%	0,80
	Dor Precordial	5%	-	
	Síncope	17,5%	50%	
	Palpitação	5%	-	
	Tontura	7%	-	
Predominância de HVE †	Apical	5,56%	25%	0,38
	Concêntrica	25%	25%	
	AS	61,1%	50%	
	AM	0,05%	-	
	HMP	2,78%	-	
HVM (mm) †		19,1 ± 6,4	18,7 ± 0,9	0,98
Fibrose na RM (%)		11,0 ± 13,9	12,0 ± 11,6	0,82
Alteração no ECG	VSVE	38,5%	100%	0,83
	AEA	10,3%	-	
	RVA	28,6%	-	
	BCRE	10,3%	25%	
	BAV	5,1%	50%	
	QRSFrag	20,5%	-	

CMH: cardiomiopatia hipertrófica; FE: fração de ejeção; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; AS: assimétrica septal; AM: ânteromedial; HMP: hipertrofia do músculo papilar; HVM: hipertrofia ventricular máxima; RM: ressonância magnética; ECG: eletrocardiograma; VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo; AEA: átrio esquerdo aumentado; RVA: repolarização ventricular anormal; BCRE: bloqueio de ramo esquerdo; BAV: bloqueio atrioventricular; QRSFrag: fragmentação de QRS. † medida via ecocardiografia transtorácica (ETT).

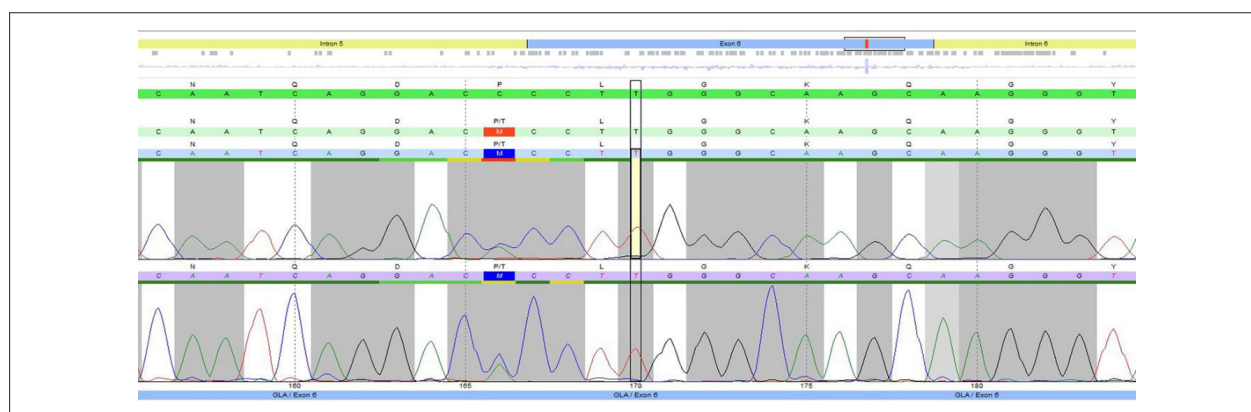


Figura 1 – Cromatograma da nova mutação do gene GLA: c.967C>A (p.Pro323Thr).

Em relação ao padrão de hipertrofia, a DF está predominantemente associada à hipertrofia concêntrica.²⁹ No entanto, alguns estudos encontraram maior prevalência da variedade assimétrica,²⁵ o que está de acordo com nossos resultados. Essa variedade é geralmente associada às formas graves da doença.^{25,29}

O bloqueio atrioventricular estava presente nos achados eletrocardiográficos (ECG) em dois pacientes com mutação do GLA (50%), o que está de acordo com achados de estudos anteriores.²⁹ Entretanto, anormalidades de repolarização foram comuns em pacientes com CMH, mas não em pacientes com DF, como esperado. Essas anormalidades estão associadas

Artigo Original

Tabela 2 – Características clínicas e resultados de exames complementares de pacientes com DF

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Idade (anos)	69	39	72	53
Sexo	F	F	F	M
Sintomas Cardíacos	Síncope	Síncope, dispneia	Não	Não
Sintomas Extracardíacos	AIT	Acroparestesia, intolerância ao calor/frio, alterações de humor	Acroparestesia, trombose arterial	AVCi
ECG	FCN, SVE, BAVPG, BCRE	FCN, SVE	FCN, SVE, BAVPG	FCN, SVE
Holter de 24h	8 episódios de TV, 677 CVP	Sem arritmias	AFib Paroxística	Sem arritmias
EF †	67%	60%	70%	65%
Predominância de HVE †	Apical	Hipertrofia septal assimétrica	Hipertrofia septal assimétrica	Concêntrica
HVM (mm) †	19	20	18	18
Disfunção diastólica †	Leve	Pseudo-normal	Leve	Leve
LVOTO †	Não	Não	Não	Não
Fibrose na RM	6%	28%	13%	1.36%
MSF	Yes	Yes	No	No
CDI	Yes	Yes	No	No
Mutação no gene GLA	c.967C>A (p. Pro323Thr)	c.937G>T (p. Asp313Tyr)	c.352C>T (p. Arg118Cys)	c.352C>T (p. Arg118Cys)
Alto nível de lyso-Gb3	Não	Não	Não	Não
Baixo nível de α-Gal A	NM	NM	NM	Sim
Proteinúria	Não	Não	Sim	Não

F: feminino; M: masculino; AIT: ataque isquêmico transitório; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; ECG: eletrocardiograma; FCN: frequência cardíaca normal; SVE: sobrecarga ventricular esquerda; BAVPG: bloqueio atrioventricular de primeiro grau; BCRE: bloqueio de ramo esquerdo; TV: taquicardia ventricular; CVP: contração ventricular prematura; AFib: fibrilação atrial; FE: fração de ejeção; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; HVM: hipertrofia ventricular máxima; LVOTO: obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo; RM: ressonância magnética; MSF: morte súbita familiar; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; NM: não medido. † medição via ecocardiografia transtorácica (ETT).

à hipertrofia concêntrica leve.³⁰ Em nosso estudo, apenas um paciente apresentou hipertrofia concêntrica, o que pode explicar a ausência de anormalidades de repolarização nos resultados do ECG de nossos pacientes com mutação do GLA.

A média do percentual de fibrose miocárdica na RM foi $12 \pm 11,6\%$ e $10,5 \pm 13,7\%$ em pacientes com mutação do GLA e sem mutação, respectivamente. No entanto, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos comparados ($p = 0,85$). Embora a apresentação clínica da DF tenha sido bem descrita, o mecanismo fisiopatológico que liga o acúmulo intracelular de Gb3 ao dano tecidual e às manifestações clínicas ainda não está bem estabelecido.³¹ Pressupõe-se que o armazenamento intracelular de Gb3 desencadeie importantes cascatas fisiopatológicas relacionadas aos processos inflamatórios, levando a alterações celulares miocárdicas e, com o tempo, à fibrose.³¹⁻³³

A mutação do GLA não foi associada a nenhum padrão específico de realce tardio pelo gadolínio (RTG) na ressonância magnética. O paciente 2 mostra o RTG no septo médio ventricular basal, septo anterior, segmento lateral inferior e apical do ventrículo esquerdo. O paciente 3 mostra o RTG no septo interventricular, na parede inferior e nos pontos de inserção do ventrículo direito. O paciente 4 mostra o RTG nos segmentos basais do septo inferior e segmentos da parede inferior do ventrículo direito. Informações sobre o RTG no paciente 1 não estavam disponíveis.

Uma das variantes encontradas não foi descrita em estudos anteriores nos bancos de dados do Exome Aggregation Consortium, Exome Sequencing Project ou 1000 Genomes Browser. A variante c.967C>A (p.Pro323Thr), está localizada no exon 6 do gene GLA. Esta mutação resulta na substituição de um aminoácido de treonina por um aminoácido prolina na posição 323 da proteína. Esta posição mostra um nucleotídeo altamente conservado e um aminoácido altamente conservado, com diferenças físico-químicas moderadas entre os aminoácidos prolina e treonina. Ela apresenta características de patogenicidade, com base na análise utilizando os programas Polyphen-2, SIFT, MutationTaster e Align-GVGD. O paciente 1, portador dessa mutação, apresentava defeitos cardíacos graves, manifestando-se como arritmia e hipertrofia, sem outras causas explicáveis.

A variante 352C>T (p.Arg118Cys) no exon 2 do gene GLA foi inicialmente descrita como sendo patogênica por Spada et al.,³⁴ De acordo com Ferreira et al.,³⁵ a deficiência enzimática moderada relacionada à variante p.Arg118Cys pode não ser suficiente para causar complicações maiores da DF, sugerindo baixa patogenicidade.³⁵ Essa mutação foi encontrada em dois pacientes não aparentados (pacientes 3 e 4), ambos com HVE. O paciente 3 também apresentou bloqueio atrioventricular de primeiro grau e fibrilação atrial paroxística no ECG, bem como proteinúria. O paciente 4 tinha histórico de acidente vascular cerebral isquêmico. Apesar da controvérsia sobre

a patogenicidade dessa variante, os autores acreditam que ela pode causar manifestações órgão-específicas, tais como comprometimento cardíaco e cerebral.

Com relação à terceira variante encontrada no exon 6 do gene *GLA*, *GLA* c.937G>T (p.Asp313Tyr) no paciente 2, há também resultados contraditórios sobre sua patogenicidade. Alguns estudos mostraram que o genótipo D313Y não é responsável por lesões orgânicas graves similares àquelas associadas aos genótipos bem estabelecidos da DF clássica.³⁶

Lenders et al.,³⁶ e Niemann et al.,³⁷ relataram que a presença dessa variante está potencialmente associada a lesões importantes da substância branca no sistema nervoso central.^{36,37} A paciente apresentava hipertrofia cardíaca grave, história de hipertensão arterial sistêmica descontrolada e queixava-se de dor generalizada com labilidade emocional. Ela vem recebendo terapia de reposição enzimática há seis meses e tem mostrado melhora significativa dos sintomas e controle da pressão arterial.

O estudo das variantes c.937G>T (p.Asp313Tyr) e c.352C>T (p.Arg118Cys) mostra resultados contraditórios na literatura, mas os autores acreditam que as mesmas sejam patogênicas. A variante p.Asp313Tyr, encontrada neste grupo, foi identificada em membros da mesma família e todos seguem a herança ligada ao X, com hipertrofia e sintomas cardíacos importantes. Em relação à p.Arg118Cys, que também mostrou resultados controversos na literatura, foi encontrada em dois pacientes de diferentes famílias nesse grupo. Um é um homem homozigoto com hipertrofia cardíaca e acidente vascular cerebral isquêmico; a outra é uma paciente heterozigota, também com hipertrofia cardíaca, trombose arterial e proteinúria. Os autores estão atualmente trabalhando com o objetivo de reunir mais evidências sobre a patogenicidade dessas variantes nos outros membros da família.

A nova variante encontrada, c.967C>A (p.Pro323Thr), parece ser patogênica, de acordo com a análise realizada com os softwares Polyphen-2, SIFT, MutationTaster e Align-GVGD. Como dito anteriormente, a paciente é uma mulher heterozigota com hipertrofia cardíaca e ataque isquêmico transitório, e a investigação dos membros da família sugere patogenicidade.

Embora as variantes 352C>T (p.Arg118Cys) e c.937G>T (p.Asp313Tyr) apresentem resultados controversos em relação à patogenicidade, o heredograma das famílias confirma uma herança ligada ao X. Um dos resultados mais relevantes do estudo foi a identificação de uma nova mutação no gene *GLA* que parece ser patogênica, além da identificação de outros 14 portadores entre os familiares dos quatro pacientes-índice. A probabilidade de realizar terapia de reposição enzimática e acompanhantes farmacológicos enfatiza a importância do diagnóstico precoce da DF³⁸⁻⁴⁰ e a busca para identificar a patogenicidade das variantes encontradas.

Limitações

As principais limitações do nosso estudo foram: a ausência de cálculo amostral, o pequeno tamanho da amostra devido

à raridade da doença e o pequeno número de pacientes com mutações no *GLA* (as análises estatísticas foram limitadas). Além disso, a análise molecular dos genes sarcômicos em pacientes com CMH não foi realizada.

O mapeamento de T1 foi realizado em imagens de ressonância magnética apenas para o paciente 4. No momento das outras avaliações por imagem, o mapeamento de T1 por RM não estava disponível em nossa instituição. Os autores entendem que uma biópsia renal ou cardíaca poderia ser realizada para confirmar a patogenicidade dessas variantes incertas.

Conclusão

Neste estudo, a frequência de mutação no gene *GLA* em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica foi de 6,7%. Uma nova mutação no exon 6 do gene *GLA*, c.967C>A (p.Pro323Thr), foi identificada. Pacientes com CMH podem ter mutações do *GLA* e a doença de Fabry deve ser excluída. Os níveis plasmáticos de liso-Gb3 parecem não ser suficientes para o diagnóstico, e a biópsia de órgãos deve ser considerada.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Chaves-Markman AV, Markman Filho B, Oliveira DC; Obtenção de dados: Chaves-Markman AV, Markman M, Calado EB, Pereira CMF, Lordsleem, ABMS; Análise e interpretação dos dados: Chaves-Markman AV, Santos-Veloso MAO, Lima SG, Markman Filho B, Oliveira DC; Análise estatística: Lima SG, Oliveira DC; Redação do manuscrito: Chaves-Markman AV, Calado EB, Pires RF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Chaves-Markman AV, Markman Filho B, Oliveira DC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Ândrea Virginia Chaves-Markman pela Universidade Federal de Pernambuco.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães sob o número de protocolo 3076174. 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

- Baptista A, Magalhães P, Leão S, Carvalho S, Mateus P, Moreira I. Screening for fabry disease in left ventricular hypertrophy: documentation of a novel mutation. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(2):139-44.
- Boggio P, Luna PC, Abad ME, Larralde M. Doença de Fabry. *An Bras Dermatol.* 2009;84(4):367-76.
- Niemann M, Weidemann F. Echocardiography in Fabry disease. *Cardiogenetics.* 2013;3(1):e3.
- Mattos BP, Torres MAR, Freitas VC. Diagnostic evaluation of hipertrophic cardiomyopathy in its clinical and preclinical phases. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(1):55-62.
- Albuquerque CV. Anderson Fabry's disease: cardiac manifestations. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc.* 2012;25(3):214-8.
- Gómez MG, Varas C, Morales M, Bonacic F, Alvarez M, Rojas A. Cardiac involvement in patients with Fabry's disease. *Rev Chil Cardiol.* 2013;32(1):28-33.
- Kaminsky P, Noel E, Jaussaud R, Leguy-Seguin V, Hachulla E, Zenone T, et al. Multidimensional analysis of clinical symptoms in patients with Fabry's disease. *Int J Clin Pract.* 2013;67(2):120-7.
- Hughes DA. Fabry disease: will markers of early disease enable early treatment and better outcomes? *Curr Opin Cardiol.* 2016;31(4):434-9.
- Stenson PD, Mort M, Ball E V, Evans K, Hayden M, Heywood S, et al. The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum Genet.* 2017;136(6):665-77.
- Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart.* 2007;93(4):528-35.
- Csányi B, Hategan L, Nagy V, Obál I, Varga ET, Borbás J, et al. Identification of a novel GLA gene mutation, p.Ile239Met, in Fabry Disease with a predominant cardiac phenotype. *Int Heart J.* 2017;58(3):454-8.
- Hsu TR, Hung SC, Chang FP, Yu WC, Sung SH, Hsu CL, et al. Later onset Fabry disease, cardiac damage progress in silence. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(23):2554-63.
- Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(2):77-86.
- Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet.* 2015;52(5):353-8.
- Wu JC, Ho CY, Skali H, Abichandani R, Wilcox WR, Banikazemi M, et al. Cardiovascular manifestations of Fabry disease: relationships between left ventricular hypertrophy, disease severity, and alpha-galactosidase A activity. *Eur Heart J.* 2010;31(9):1088-97.
- Task Force members, Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(39):2733-79.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314.
- Steeds RP, Garbi M, Cardim N, Kasprzak JD, Sade E, Nihoyannopoulos P, et al. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(11):1191-204.
- Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, Oliveira AC, et al. II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6 supl 3):1-86.
- Pinto LL, Vieira TA, Giugliani R, Schwartz IV. Expression of the disease on female carriers of X-linked lysosomal disorders: a brief review. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 May 28;5:14.
- Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet.* 2012;379(9813):335-41.
- Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Dobrovolny R, Huang AC, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum Mutat.* 2009;30(10):1397-405.
- Hagege AA, Caudron E, Damy T, Roudaut R, Millaire A, Etchecopar-Chevreuil C, et al. Screening patients with hypertrophic cardiomyopathy for Fabry disease using a filter-paper test: the FOCUS study. *Heart.* 2011;97(2):131-6.
- Monserat L, Gimeno-Blanes JR, Marín F, Hermida-Prieto M, García-Honrubia A, Pérez I, et al. Prevalence of Fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(25):2399-403.
- Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, Antuzzi D, Russo A, Russo MA, et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2004;110(9):1047-53.
- Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2002;105(12):1407-11.
- Koskenvuo JW, Engblom E, Kantola IM, Hartiala JJ, Saraste A, Kiviniemi TO, et al. Echocardiography in Fabry disease: diagnostic value of endocardial border binary appearance. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2009;29(3):177-80.
- Takenaka T, Teraguchi H, Yoshida A, Taguchi S, Ninomiya K, Umekita Y, et al. Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: An electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study. *J Cardiol.* 2008;51(1):50-9.
- Yousef Z, Elliott PM, Cecchi F, Escoubet B, Linhart A, Monserat L, et al. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis. *Eur Heart J.* 2013;34(11):802-8.
- Goldman ME, Cantor R, Schwartz MF, Baker M, Desnick RJ. Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7(5):1157-61.
- De Francesco PN, Mucci JM, Ceci R, Fossati CA, Rozenfeld PA. Fabry disease peripheral blood immune cells release inflammatory cytokines: role of globotriaosylceramide. *Mol Genet Metab.* 2013;109(1):93-9.
- Seydelmann N, Wanner C, Störk S, Ertl G, Weidemann F. Fabry disease and the heart. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(2):195-204.
- Biancini GB, Vanzin CS, Rodrigues DB, Deon M, Ribas GS, Barschak AG, et al. Globotriaosylceramide is correlated with oxidative stress and inflammation in Fabry patients treated with enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(2):226-32.
- Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006;79(1):31-40.
- Ferreira S, Ortiz A, Germain DP, Viana-Baptista M, Caldeira-Gomes A, Camprecios M, et al. The alpha-galactosidase A p.Arg118Cys variant does not cause a Fabry disease phenotype: data from individual patients and family studies. *Mol Genet Metab.* 2015;114(2):248-58.

36. Lenders M, Duning T, Schelleckes M, Schmitz B, Stander S, Rolfs A, et al. Multifocal white matter lesions associated with the D313Y mutation of the α -Galactosidase A gene. PLoS One. 2013;8(2):e55565.
37. Niemann M, Rolfs A, Giese A, Mascher H, Breunig F, Ertl G, et al. Lyso-Gb3 indicates that the Alpha-Galactosidase A Mutation D313Y is not clinically relevant for Fabry disease. JIMD Rep. 2013;7:99-102.
38. Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. Orphanet J Rare Dis. 2015 Sep 29;10:125.
39. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. Orphanet J Rare Dis. 2015 Mar 27;10:36.
40. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. N Engl J Med. 2016;375(6):545-55.



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

Descrição de Nova Variante do Gene GLA em Paciente com Cardiomiopatia Hipertrófica. É Doença de Fabry?

Description of a New GLA Gene Variant in a Patient with Hypertrophic Cardiomyopathy. Is it Fabry Disease?

Marcelo Imbroinise Bittencourt^{ID}

Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Mutação do Gene GLA na Cardiomiopatia Hipertrófica com Descrição de Nova Variante: É Doença de Fabry?

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a doença cardiovascular monogênica mais comum em nosso meio, com prevalência de cerca de 1 para 500 pessoas. A herança autossômica dominante é a mais comumente vista. Mais de 20 genes já foram relatados associados à doença, e a maioria deles codificam proteínas sarcoméricas.^{1,2}

Já a Doença de Fabry (DF) uma doença de armazenamento lisossomal, é causada por uma deficiência de α -galactosidase A devido à mutação no gene GLA, com herança ligada ao X. Causa alterações em múltiplos órgãos, entre eles o coração, mimetizando CMH.³

Em uma publicação realizada por Favalli et al.,⁴ de um estudo prospectivo de triagem da DF que durou 10 anos, a hipertrofia com espessura da parede > 13 mm foi o achado mais comum da doença, ocorrendo em cerca de metade dos indivíduos portadores de mutações no gene GLA, seguido de acroparestesia e insuficiência renal. Um melhor conhecimento da prevalência desta doença vem sendo alcançado a medida que o rastreamento vem sendo feito em diversas populações. Estudo chinês publicado na década passada aponta para uma prevalência de 1:1600 homens.⁵ Algumas mutações podem causar a doença com manifestações limitadas ao coração, e isto já foi reportada em experiências anteriores.^{6,7} O padrão de hipertrofia pode ser útil para distinguir a DF e a CMH, mas não é uma tarefa fácil. Na CMH, a distribuição da hipertrofia ventricular esquerda é caracteristicamente assimétrica e heterogênea, com vários fenótipos possíveis. Na DF, a hipertrofia é tipicamente concêntrica sem obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, sendo o afilamento da porção basal da parede posterior do ventrículo esquerdo uma característica do estágio final da doença.

Na edição atual dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Chaves-Markman et al.,⁸ encontraram mutações no gene GLA

em 6,7% de uma coorte de 60 pacientes com CMH e ainda relataram uma nova variante, c.967C>A (p.Pro323Thr), uma “missense”. Esta mutação nunca foi descrita anteriormente, mostrando a originalidade deste trabalho.⁸ Neste grupo de pacientes, duas outras variantes foram descritas: c.937G>T (p.Asp313Tyr) e c.352C>T (p.Arg118Cys). Curiosamente, três dos quatro pacientes que tinham mutações no gene GLA eram do sexo feminino, fenômeno também encontrado no artigo publicado por Csányi B et al.,⁷ quando descobriram a variante Ile239Met.⁷ Este achado é algo pouco esperado em pacientes com DF, devido a inativação do cromossomo X em mulheres heterozigotas, resultando em sintomas mais leves.⁹

A questão principal deste artigo a ser discutida é se a nova mutação é realmente a responsável pela hipertrofia ventricular esquerda. A detecção de toda variante missense rara representa um desafio para a conclusão de causalidade em qualquer condição genética, e a DF não é diferente. Neste sentido, como somente a análise do gene GLA foi realizada, não se pode afastar a possibilidade de que outra variante patogênica em algum outro gene causador de CMH possa estar presente na paciente onde foi detectada a variante c.967C>A (p.Pro323Thr), como foi corretamente destacada nas limitações do estudo. De qualquer forma é um achado bastante relevante, pois a alteração genética encontra-se em uma área altamente conservada da proteína e isso tem impacto na definição de patogenicidade de uma variante nova. Ressalte-se que a paciente apresentou entre os sintomas extracardíacos um ataque isquêmico transitório, sem documentação de fibrilação atrial, o que poderia estar associada à DF.

Como foi destacado pela autora, o estudo histopatológico é importante para o diagnóstico da DF, e pode orientar os grupos que estão descobrindo novas variantes de significado incerto no gene GLA a definir a sua real importância, especialmente nos pacientes que apresentam a forma cardíaca isolada.

Todo método diagnóstico apresenta limitações, e a identificação de uma condição complexa como a DF necessitará cada vez mais de uma abordagem múltipla integrando várias modalidades (genética, bioquímica, imagem e histologia), que a cada experiência vão gerar mais evidências. Certamente, o estudo conduzido por Chaves-Markman et al. representa um passo importante no rastreamento genético e no conhecimento da associação entre a CMH e a DF na população brasileira.

Palavras-chave

Alfa-Galactosidase/deficiência; Doença de Fabry/genética; Doença de Fabry/metabolismo; Cardiomiopatia Hipertrófica; Doenças Crônicas Múltiplas.

Correspondência: Marcelo Imbroinise Bittencourt •

Rua Dona Maria, 71 BL 1 Apto 902. CEP 20541-030, Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: mib@cardiol.br, marceloibittencourt@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20190126

Referências

1. Task Force Members, Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
2. Bittencourt MI, Mourilhe-Rocha R, Abanesi Filho FM. Hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Bras Cardiol*. 2010;23(1):17-24.
3. Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marin F, Hermida-Prieto M, García-Honrubia A, Pérez I, et al. Prevalence of Fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(25):2399-403.
4. Favalli V, Disabella E, Molinaro M, Tagliani M, Scarabotto A, Serio A, et al. Genetic screening of Anderson-Fabry disease in probands referred from multispecialty clinics. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1037-50.
5. Lin HY, Chong KW, Hsu JH, Yu HC, Shih CC, Huang CH, et al. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(5):450-6.
6. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 1995;333(5):288-93.
7. Csányi B, Hategan L, Nagy V, Obál I, Varga ET, Borbás J, et al. Identification of a Novel GLA Gene Mutation, p.Ile239Met, in Fabry Disease with a predominant cardiac phenotype. *Int Heart J*. 2017;58(3):454-8.
8. Chaves-Markman AV, Markman M, Calado EB, Pires RF, Santos-Veloso MAO, Pereira CMF, et al. GLA gene mutation in hypertrophic cardiomyopathy with a new variant description: Is it Fabry's disease? *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(1):77-84.
9. Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease: Synonyms: Anderson-Fabry disease, alpha galactosidase A deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993-2017. [Cited in 2002 Aug 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/>.



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

Aplicabilidade do Eletrovetorcardiograma na Atual Prática Clínica – Um Retrato Preciso da Ativação Elétrica Cardíaca

Applicability of the Electro-Vectorcardiogram in Current Clinical Practice

Carlos Alberto Pastore,^{1B} Nelson Samesima, Horacio Gomes Pereira Filho, Nancy Maria Martins de Oliveira Tobias, Bruna Afonso Madaloso, Mirella Esmanhotto Facin

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

Resumo

O eletrocardiograma (ECG) foi revigorado com o reconhecimento de alterações elétricas que ainda não haviam sido observadas de maneira definitiva. Nesse contexto, principalmente na definição dos substratos arritmogênicos, a associação do ECG com o vetorcardiograma (VCG) propiciou mais informações sobre os fenômenos elétricos cardíacos, possibilitando distinguir os casos potencialmente fatais dos benignos. A obtenção de um VCG ao mesmo tempo da realização do ECG trouxe um ganho muito importante para definir patologias extremamente sofisticadas, com alterações estruturais ou dinâmicas que envolvem canais e correntes iônicas, cujas funções são diminuídas ou exageradas em razão de mutações genéticas.

Os aspectos clássicos da relação ECG/VCG no diagnóstico diferencial das áreas inativas, dos distúrbios de condução, das sobrecargas atriais e ventriculares e das associações entre esses distúrbios elétricos continuam vigentes e assertivos, e ficam mais claros quando vistos pelo binômio ECG/VCG. Além disso, a orientação espacial tridimensional das atividades atrial e ventricular cria uma ferramenta de observação muito mais completa do que o modo linear do ECG.

A análise moderna do ECG e do respectivo VCG, obtidos simultaneamente pela técnica recente chamada de eletrovetorcardiograma (ECG/VCG), trouxe um ganho importante no diagnóstico diferencial de algumas patologias. Desse modo, são abordadas aqui as principais utilidades dessa análise na elucidação de diagnósticos importantes da atividade diária na clínica cardiológica.

Introdução

O estudo vetorcardiográfico iniciou-se na década de 1940, mas o ápice das publicações foi entre as décadas de 1960 e 1970, quando se relacionou esse método com as mais diversas doenças cardíacas conhecidas na época. A grande dificuldade, à ocasião, estava ligada ao fato de o aparelho

não poder ser deslocado com facilidade. Assim, as imagens não eram obtidas de imediato, e o VCG era uma ferramenta usada *a posteriori*, para tirar as dúvidas dos ECGs em situações especiais. Somando-se a isso, o surgimento da ecocardiografia e seu posterior aprimoramento, bem como o advento da tomografia computadorizada e da ressonância magnética, resultaram em um arrefecimento da utilização do ECG, mas principalmente do VCG, a partir da década de 1980 até o final da década de 1990. Esse gap temporal, associado ao menor interesse pelo ECG/VCG, culminou numa significativa redução do número de centros cardiológicos capacitados a realizar e interpretar o VCG.

Entretanto, com o desenvolvimento da eletrofisiologia invasiva (mapeamento eletroanatômico), da genética e da biologia molecular, muitas doenças elétricas foram reveladas, o que propiciou um novo reconhecimento de padrões clínico-eletrocardiográficos, já que essas patologias poderiam levar à morte súbita.¹⁻⁷

O aprimoramento tecnológico observado na década de 1990 também alcançou o ECG/VCG; afinal, a sofisticação da computação, dos sistemas de algoritmos e as transformadas de Fourier possibilitaram a obtenção da informação vetorcardiográfica de maneira muito mais simples e rápida, em cores e em 3D.

Desse modo, o ECG foi revigorado, com o reconhecimento de alterações elétricas que ainda não haviam sido observadas de modo definitivo, constatando-se um crescente aumento do número de publicações relacionadas ao ECG/VCG a partir dos anos 2000 até a década atual. Nesse contexto, principalmente na definição dos substratos arritmogênicos, observou-se que a associação entre os métodos ECG e VCG poderia oferecer mais informações sobre os fenômenos elétricos cardíacos e, assim, ampliar sua utilização, possibilitando distinguir os casos potencialmente fatais dos benignos.⁸⁻¹⁰

Atualmente, a realização e leitura do VCG acontecem apenas em pouquíssimos centros específicos ao redor do mundo. Além disso, temos como atribuição o ensino sobre o ECG nos cursos de graduação e pós-graduação na área médica. Desse modo, entende-se que urge a necessidade de se ensinar VCG, o que facilitará sobremaneira, por sua visão espacial da ativação elétrica cardíaca, a compreensão e fixação dos conceitos eletrocardiográficos básicos e mais complexos.¹¹

A obtenção de um VCG ao mesmo tempo da realização do ECG proporcionou um ganho muito importante para definir patologias extremamente sofisticadas, com alterações estruturais ou dinâmicas que envolvem canais e correntes iônicas, cujas funções são diminuídas ou exageradas em razão de mutações genéticas.

Palavras-chave

Eletrocardiografia/métodos; Vetocardiografia/métodos; Fenômenos Eletrofisiológicos; Medicina Interna/métodos.

Correspondência: Carlos Alberto Pastore •

Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44 AB. CEP 05403-000, Cerqueira Cesar, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: ecg_pastore@incor.usp.br

Artigo recebido em 19/09/2018, revisado em 10/01/2019, aceito em 13/02/2019

DOI: 10.5935/abc.20190095

Os aspectos clássicos da relação ECG/VCG no diagnóstico diferencial das áreas inativas, dos distúrbios de condução, das sobrecargas atriais e ventriculares e das associações entre esses distúrbios elétricos continuam vigentes e assertivos.^{12,13} Essas associações ficam mais claras quando vistas pelo binômio ECG/VCG (Figura 1).

Na última década, foi desenvolvido o binômio ECG/VCG nas situações das mais variadas patologias, podendo conferir sofisticação às entidades clínicas já conhecidas e muita acuidade nas recentes definições eletrocardiográficas (BrS, repolarização precoce [RP], etc.). A experiência, tanto acadêmica como científica, viabilizou a reunião dessas novas aquisições, ECG/VCG, abrindo uma janela para a observação dos fenômenos elétricos. Assim, a literatura tem mostrado que o VCG, mais sofisticado, facilita a observação de fenômenos pontuais que não são definidos no ECG.

Limitações

Como poucos centros realizam vetorcardiografia de rotina, não há dúvida de que este estudo comparativo requer treinamento específico, como qualquer outro método diagnóstico, por meio de bibliografia e cursos de ensino a distância bastante didáticos. Portanto, o intuito desta publicação vem ao encontro do reconhecimento de tal condição.

Binômio eletrovetorcardiografia

A experiência das últimas décadas com o VCG mostra sua maior especificidade e sensibilidade para detectar as sutilezas diagnósticas. O VCG apresenta algumas vantagens quando comparado ao ECG; porém, ao estarem juntos, podem ajudar a diferenciar situações bem comuns na prática clínica.

A orientação espacial tridimensional das atividades atrial e ventricular cria uma ferramenta de observação muito mais completa que o modo linear do ECG. A análise moderna

de ambos os métodos simultaneamente propiciou um ganho importante no diagnóstico diferencial de algumas patologias (Figura 2).^{1,3,4,8,14,15}

A análise eletrovetorcardiográfica no diagnóstico das áreas eletricamente inativas (AEI) é muito rica e consistente, pois as dificuldades na definição das ondas Q patológicas ou a perda de ondas R no ECG podem ser muito bem visualizadas no ECG/VCG. Essa parceria torna possível definir as reais mudanças provocadas pelas AEI no sentido e na orientação das alças vetorcardiográficas, tanto no plano horizontal (PH) como no plano frontal (PF) (Figura 3).¹⁶⁻¹⁸

Outro importante diferencial obtido pelo ECG/VCG é a pesquisa da presença de AEI na parede inferior, de bloqueio divisional superior esquerdo ou de ambas as patologias associadas. A relação das AEI com a ocorrência de bloqueios divisionais ou tronculares pode ser bem caracterizada pelo ECG/VCG. As AEI inferiores com bloqueio divisional anterossuperior (BDAS) e as AEI anteriores com bloqueio de ramo direito (BRD) são exemplos típicos da importância do ECG/VCG para o diagnóstico diferencial (Figuras 3A e 4).^{19,20}

A orientação espacial dos bloqueios divisionais pode ser mais bem compreendida por meio do ECG/VCG. A orientação do vetor septal e o sentido da ativação da alça vetorcardiográfica caracterizam muito bem os bloqueios divisionais e suas associações com o ECG/VCG, pois definem o caminho elétrico desse fenômeno, caracterizando exatamente as posições dos bloqueios (Figuras 4A e 5).²¹⁻²⁴

O VCG complementa o ECG na análise dos infartos agudos do miocárdio e faz o diagnóstico diferencial das associações com bloqueios e sobrecargas. Não há dúvida de que as situações muito comuns na rotina, como ausências ou exageros das ondas R de V1 a V3, necessitam de uma definição mais sofisticada nessa região, na qual se apresentam várias expressões de patologias diversas. Nesse contexto, o ECG/VCG pode identificar a presença de (Figuras 5B e 6).²²⁻²⁷

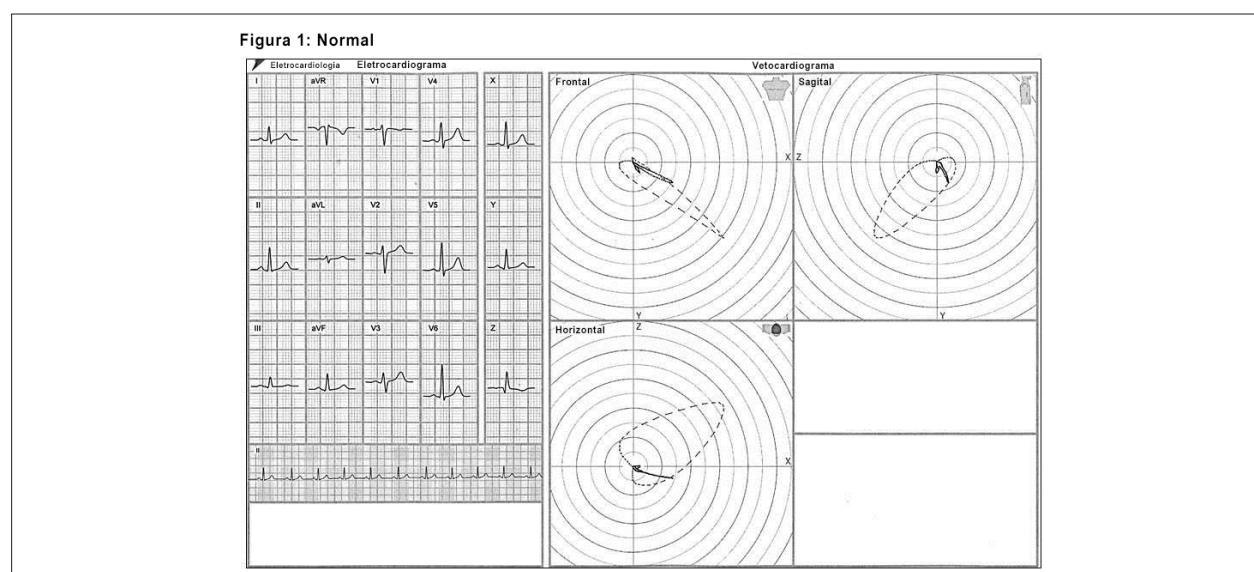


Figura 1 – Eletrocardiograma x vetorcardiograma.

Figura 2: Planos ortogonais

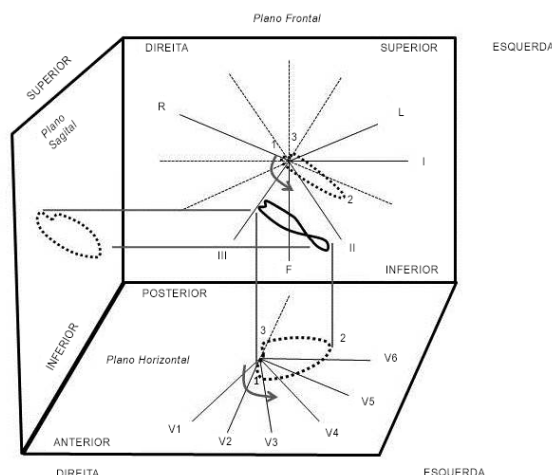


Figura 2 – A ativação elétrica do coração e sua projeção nos três planos espaciais, originando as alças vetorcardiográficas nos respectivos planos.

- Bloqueio divisional anteromedial (BDAM) esquerdo
- Sobrecarga ventricular direita (SVD)
- Infarto lateral
- Pré-excitação ventricular (WPW)
- Síndrome de Brugada (BrS).

Na identificação dos bloqueios completos e divisionais, o ECG/VCG é “gold standard”, pois consegue defini-los isoladamente ou associados a outros bloqueios. O caminho elétrico marcado pelas alças de ativação ventricular consegue discriminá-los, bem como outras associações (Figura 7).^{21,23,28}

Os atrasos finais de condução, definidos anteriormente como bloqueios incompletos de ramo direito, são bem definidos pelo ECG/VCG. Esses achados podem ser confundidos com os fenômenos esquerdos e ainda mimetizar AEI. Desse modo, o ECG/VCG afasta as dúvidas quanto à presença desses atrasos, que podem ser variantes do normal ou até sugerir distúrbio de condução em áreas específicas do ventrículo direito.

A ocorrência do atraso final de condução (AFC) está clara no ECG/VCG pelo padrão $S_1S_2S_3$, com a onda S de D_2 maior que a onda de D_3 , qR em aVR e presença de onda S de V_1 a V_6 . Assim, o ECG/VCG confirma a posição do AFC para trás e para a direita no PH, e para a direita e para cima no PF (Figura 8).²⁵

Uma das identificações definitivas realizadas pela parceria ECG/VCG é a ocorrência da pré-excitação ventricular (WPW). A presença da onda delta fica muito clara no início da alça de QRS pela proximidade dos cometas no local, o que caracteriza o atraso causado pela via anômala, definindo, inclusive, a posição do feixe anômalo no anel valvar (Figura 9).²⁶

Uma das novas aquisições diagnósticas do ECG/VCG são os critérios para definir os padrões da BrS, bem como do fenômeno da RP. É muito importante salientar que, nos casos típicos, não há dificuldade no reconhecimento eletrovectrocardiográfico de ambas as condições. Devido

à gravidade da primeira, à variabilidade da segunda entre casos normais e outras patologias e à possibilidade de a RP apresentar-se em uma região mais anterior, a diferenciação adequada tornou-se fundamental. Sob a ótica do ECG/VCG não há, até o momento, diretrizes estabelecidas para anormalidades da onda J.

Nosso grupo de pesquisa estudou padrões específicos das anormalidades da onda J: a síndrome de Brugada (BrS) e a repolarização precoce (RP). Foi realizada uma importante análise qualitativa e quantitativa do ECG/VCG em toda a população estudada, especificamente dos aspectos que englobam a porção terminal da alça do QRS, o ponto J e o segmento ST. A análise dos VCGs mostrou nítido AFC em todos os indivíduos (BrS e RP). O AFC é definido por um atraso de condução maior que 10 ms na porção final do QRS em todos os planos, para a direita ou para a esquerda (lentificação dos “cometas”, que tendem a se aproximar e, eventualmente, se fundir).

No PH, as alças do QRS tiveram rotação anti-horária, e o AFC iniciou-se posteriormente e terminou anteriormente; a principal diferença entre os grupos foi a posição do AFC.

Na BrS tipo 1 (ver Figura 6D), observam-se: rotação anti-horária do segmento terminal do QRS, ponto J e início do segmento ST ao redor da porção medial, que se assemelha a um “nariz”. A posição do AFC foi no quadrante direito em todos os pacientes com BrS, e sua duração foi significativamente mais longa. Um AFC maior ou igual a 30 ms teve sensibilidade de 100% e especificidade de 77% para BrS. O grupo com essa síndrome mostrou uma “quebra” ao final da alça do QRS após o AFC, semelhante a um “nariz”, logo antes do início da alça da onda T. Esse padrão de “nariz” esteve presente em todos os pacientes com BrS tipo 1.

Na RP^{9,25} (Figura 10), há uma rotação horária (porção terminal do QRS) dos mesmos segmentos, a qual se parece com um “anzol”. Em todos os casos de RP, a posição do AFC foi no quadrante esquerdo e com duração mais curta.

Figura 3A: Área inativa inferior

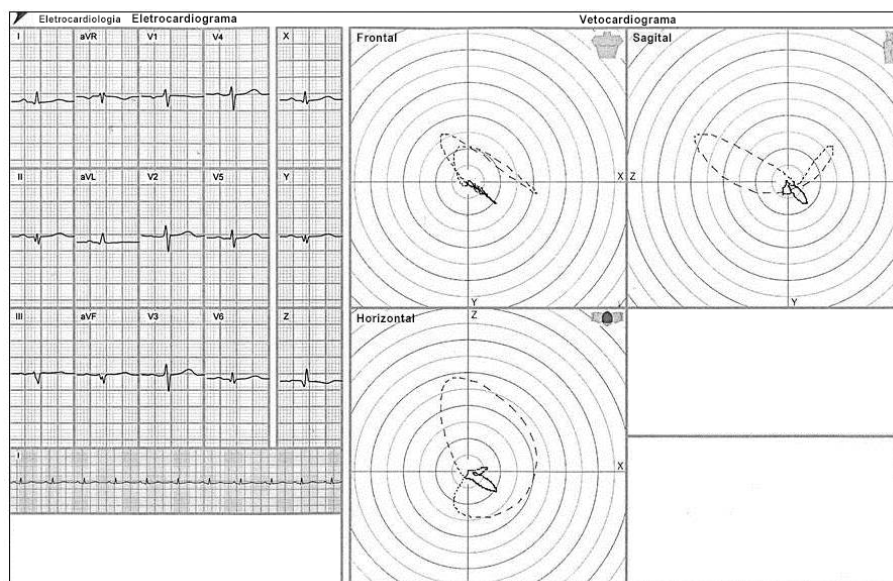


Figura 3B: Área inativa anterossseptal

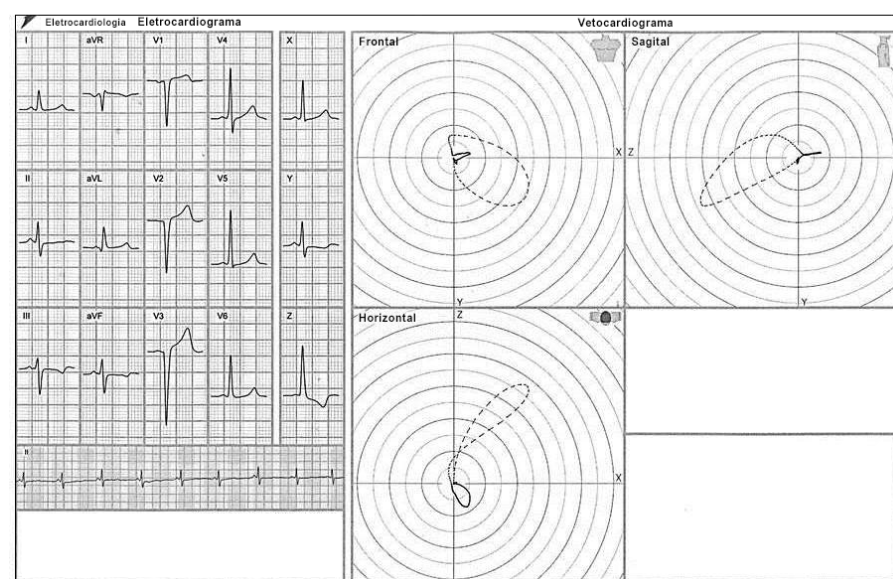


Figura 3 – A. Área inativa inferior. Observa-se a existência de área elétrica inativa na parede inferior, com alça vetorcardiográfica do QRS orientando sua saída para cima e para a esquerda. **B.** Área inativa anterossseptal. Aspecto de extensa área elétrica inativa de V1 a V6 e a respectiva alça no plano horizontal, com ativação anômala do septo e rotação exagerada para trás, acompanhada de deformação da alça de QRS.

Em 100% dos pacientes com RP, o final da alça do QRS mostrou um formato de “anzol”.

Aspectos eletrovetercardiográficos característicos da BrS tipo 1 (ver Figura 6D): plano horizontal - início da alça do QRS com rotação anti-horária; AFC iniciou-se posteriormente e terminou anteriormente e no quadrante direito em todos os pacientes com BrS; no segmento terminal da alça do QRS, a BrS mostra “quebra” ao final da alça do QRS após o AFC,

semelhante a um “nariz”, logo antes do início da alça da onda T. Esse padrão de “nariz” esteve presente em todos os pacientes com BrS tipo 1, porém em nenhum dos pacientes com RP.

Uma patologia arritmogênica muito importante, a cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD), tem no diagnóstico eletrovetercardiográfico uma ferramenta quase que definitiva. O AFC com baixa voltagem e com muita duração à direita (para frente ou discretamente para trás)

Figura 4A: BDAS

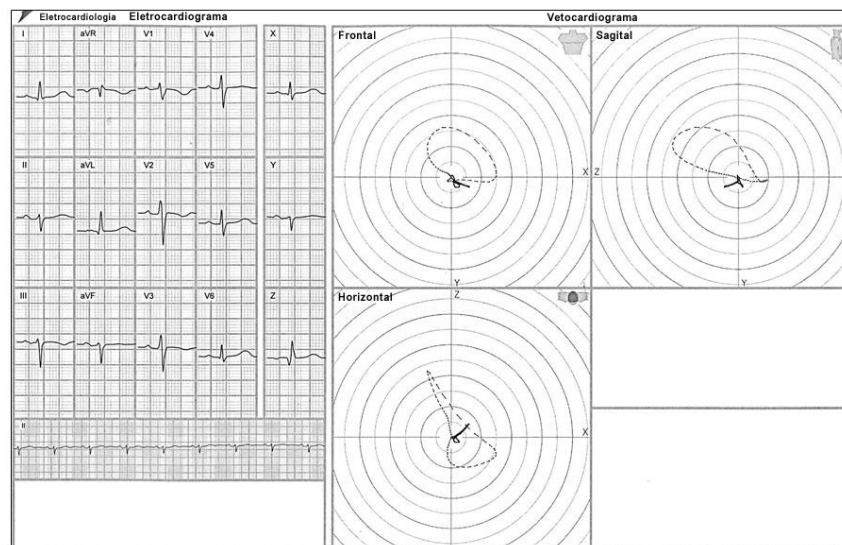


Figura 4B: Área inativa inferior + BDAS

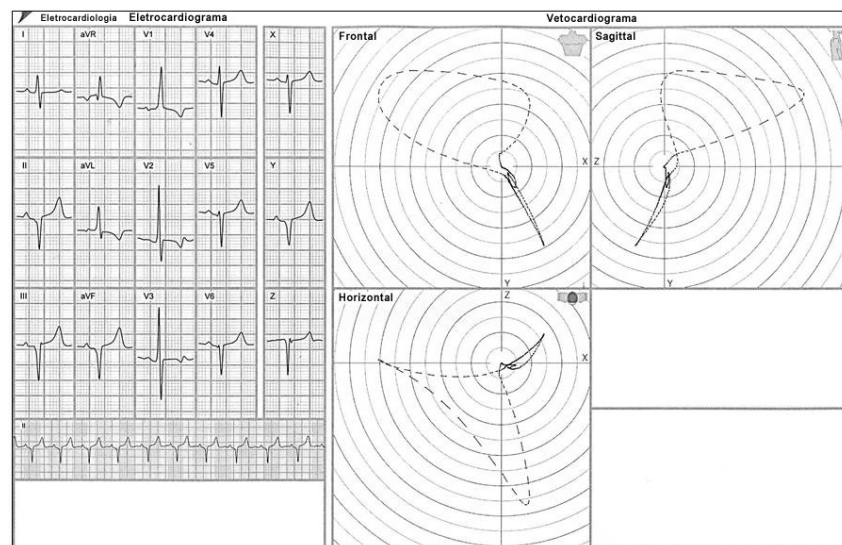


Figura 4 – Aspectos das alças do ECG/VCG na AEI inferior. Na Figura 3A, é possível notar a saída da alça do QRS no PF para cima, com mais de 30 ms de duração (15 cometas). A. Bloqueio divisional anterossuperior (BDAS). Observa-se a saída para baixo da alça do QRS (pela divisão posteroinferior), com rotação anti-horária e maior porção da alça para cima e para a esquerda. B. Associação entre BDAS e área eletricamente inativa (AEI) inferior. Pode-se notar que a alça de QRS no PF sai para cima com rotação horária e, após 30 ms, muda o sentido, com rotação anti-horária, caracterizando o BDAS.

caracteriza o fenômeno com muita precisão, sendo muito importante o diagnóstico diferencial, já que a patologia pode levar a arritmias graves (Figura 11).

A CAVD se apresenta por vezes com aspecto semelhante ao BRD, mas com a voltagem muito baixa, diferente do bloqueio. Ela também pode ter aspecto de AFC à direita e discretamente para trás. A presença da onda T negativa em V_1 , V_2 , V_3 e posterior esquerda no PH do ECG/VCG é fundamental para o diagnóstico preciso.

Os novos procedimentos de ablação de arritmias, como na BrS, têm sido acompanhados pelo ECG/VCG, podendo colaborar na caracterização dos casos que tiveram sucesso ou não no procedimento. A experiência inicial e já consagrada do ECG/VCG na WPW e nos processos de ablação dessa síndrome propiciou subsídios para as novas observações descritas. A BrS tem se mostrado muito dinâmica na questão do substrato arritmogênico, e o acompanhamento com ECG/VCG pode ser muito proveitoso na definição do processo (Figura 12).^{29,30}

Figura 5A: BDPI

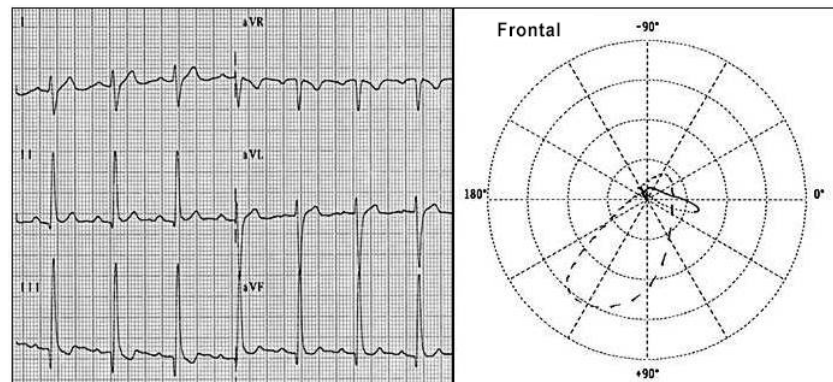


Figura 5B: BDAM

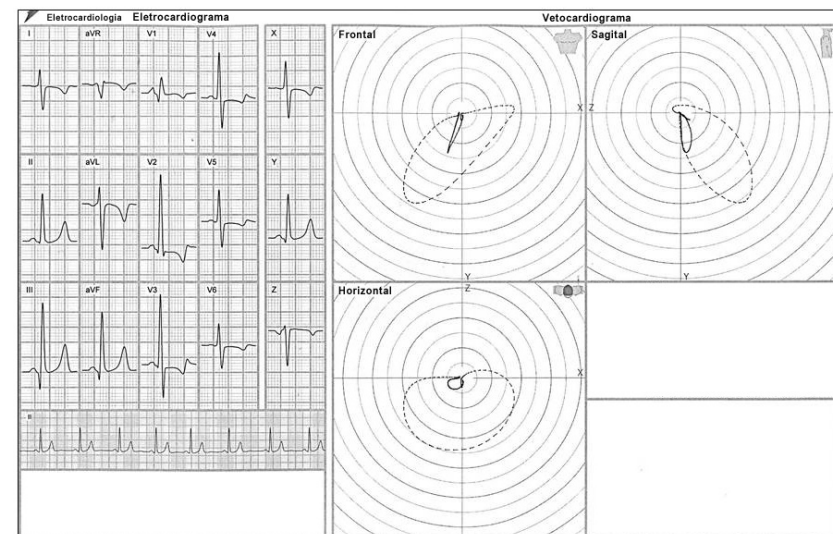


Figura 5 – Aspectos eletrovetorcardiográficos do BDAS (Figura 4A). A. Bloqueio divisional posteroinferior (BDPI) esquerdo. B. Bloqueio divisional anteromedial (BDAM) esquerdo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Pastore CA, Samesima N, Facin ME; Obtenção de dados: Pastore CA, Samesima N, Pereira Filho HG, Madaloso BA, Facin ME; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pastore CA, Samesima N, Pereira Filho HG, Tobias NMMO, Madaloso BA, Facin ME; Redação do manuscrito: Pastore CA, Samesima N, Madaloso BA.

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.

Figura 6A: Sobrecarga do ventrículo direito

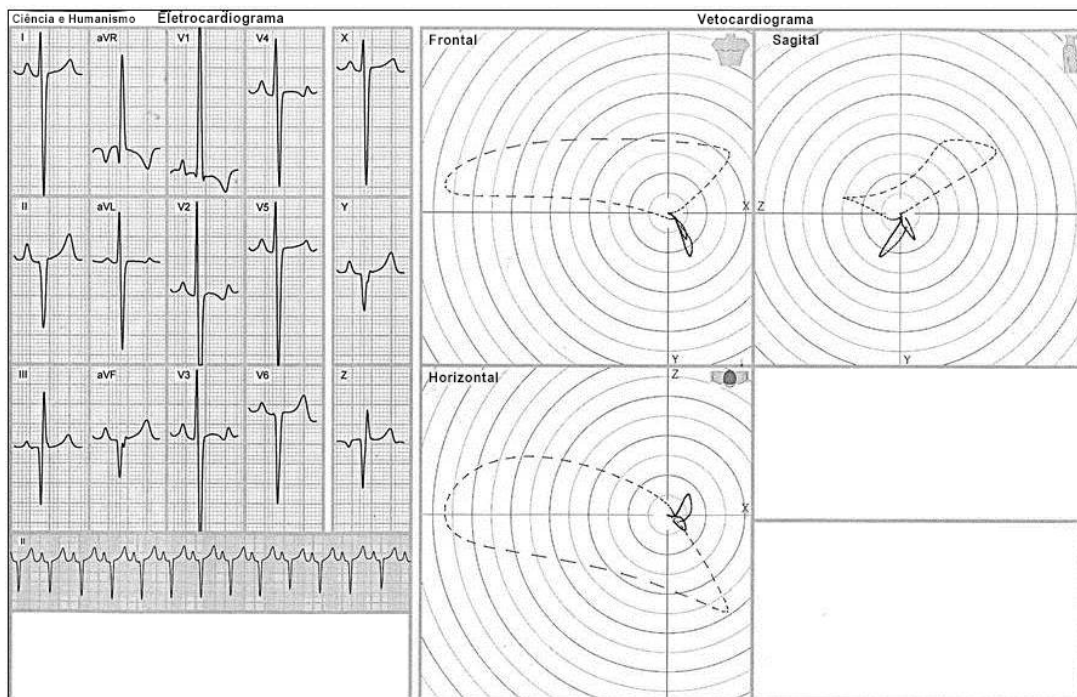


Figura 6B: Área inativa lateral

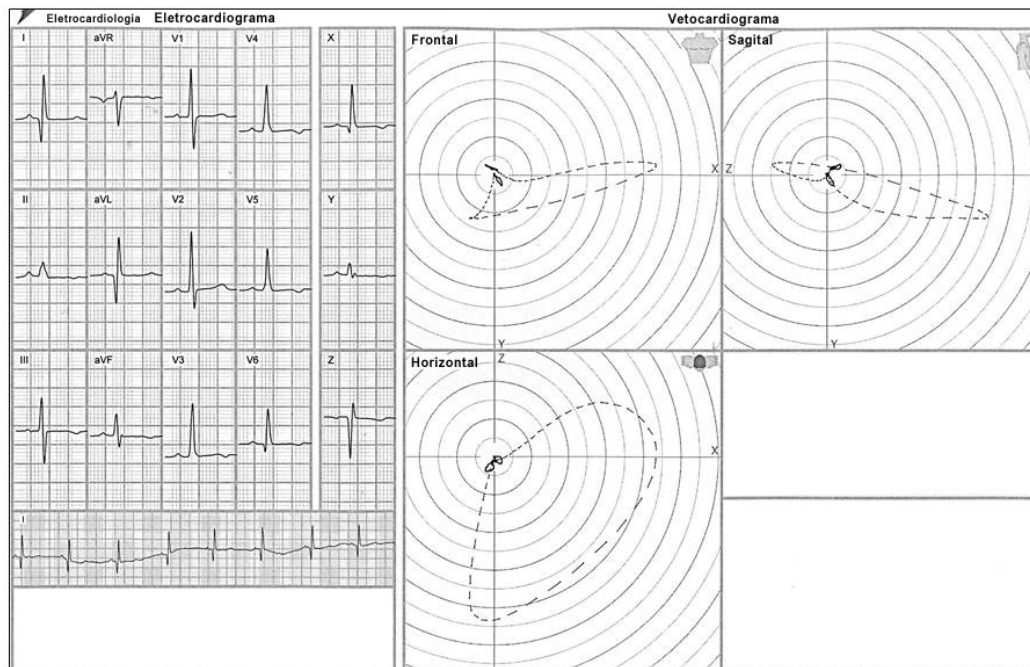


Figura 6 – Exemplos de diagnósticos diferenciais identificados pelo ECG/VCG em diversas patologias, como BDAM (Figura 5B), sobrecarga ventricular direita (SVD) Figura 6A; infarto lateral Figura 6B.

Figura 6C: Pré-excitação ventricular

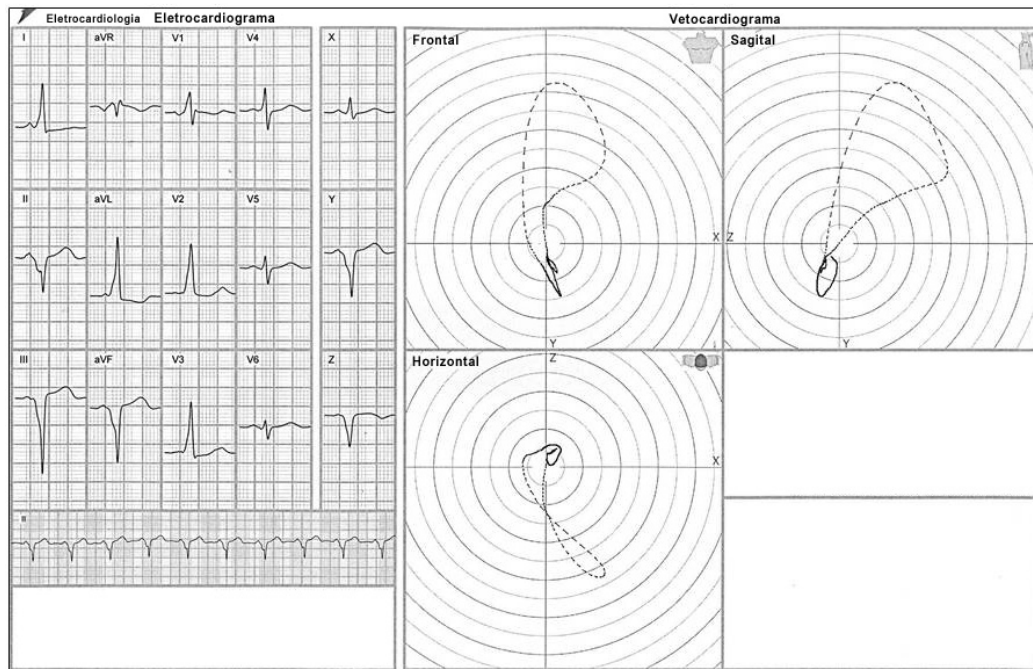


Figura 6D: Síndrome de Brugada

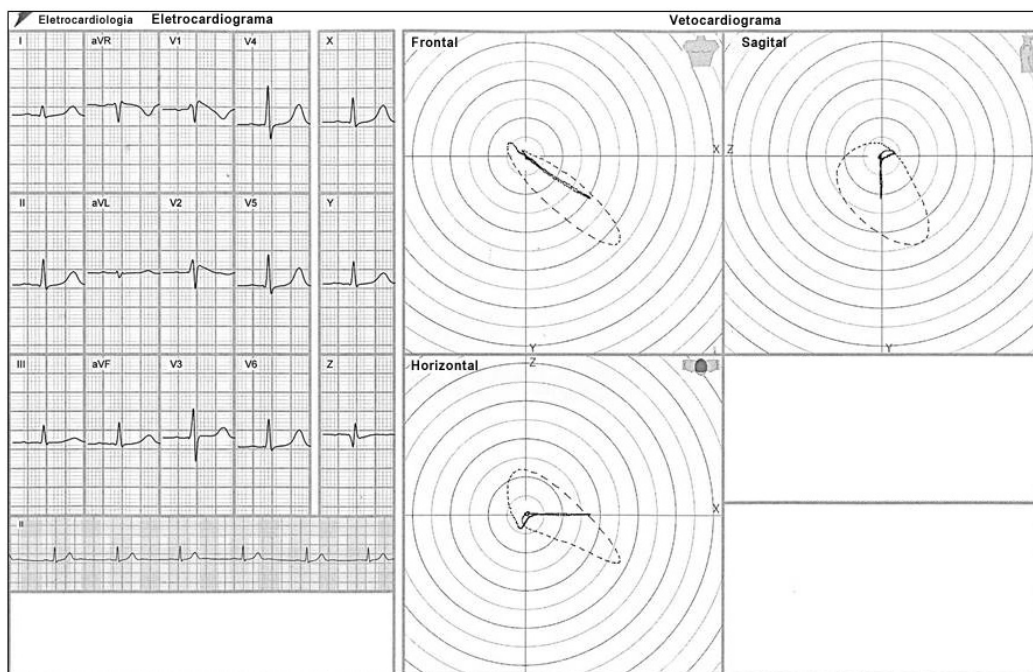


Figura 6 – Exemplos de diagnósticos diferenciais identificados pelo ECG/VCG em diversas patologias, como BDAM (Figura 5B), pré-excitação ventricular (WPW) Figura 6C; e síndrome de Brugada Figura 6D.

Figura 7: BDPI + BRD

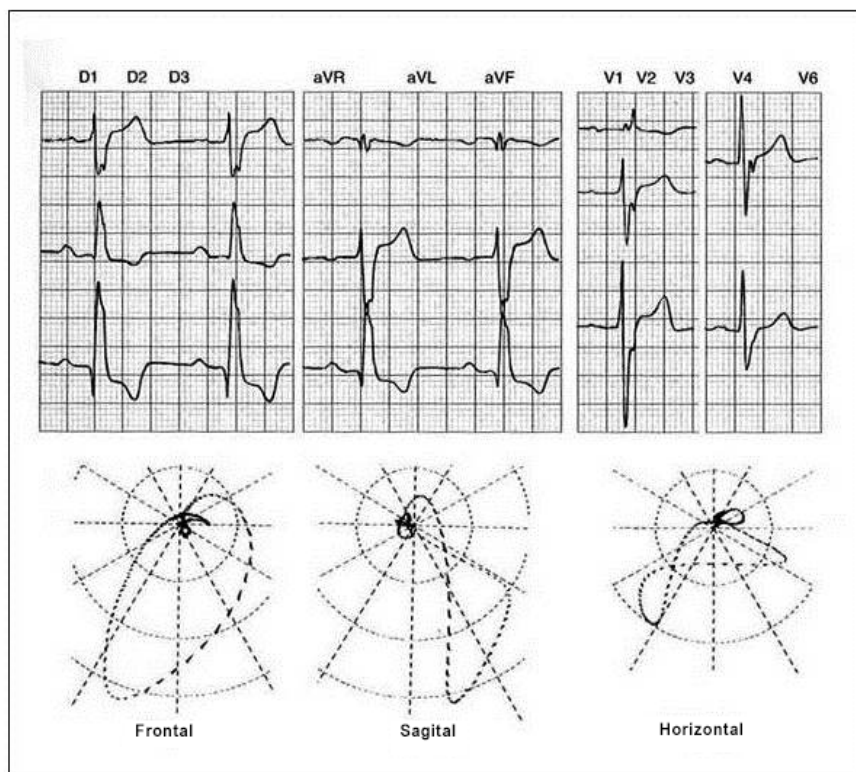


Figura 7 – Aspectos vetorcardiográficos da associação de BDPI com BRD: eixo para a direita no plano frontal (BDPI), com maior parte da alça do QRS no PF para baixo e para a esquerda, e alça de QRS no plano horizontal terminando com um retardo para frente e para a direita (BRD).

Figura 8: Atraso final de condução

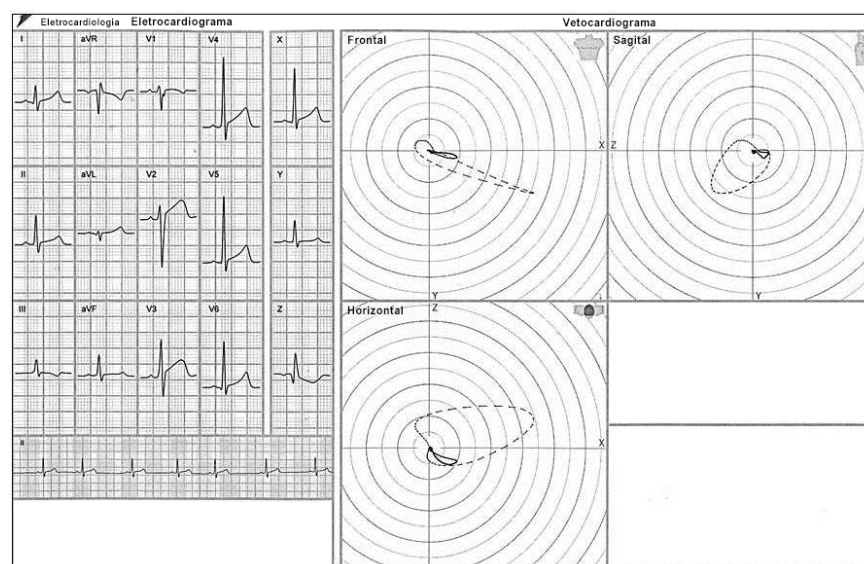


Figura 8 – Aspectos eletrovectrocardiográficos do atraso final de condução.

Figura 9A: Pré-excitação ventricular

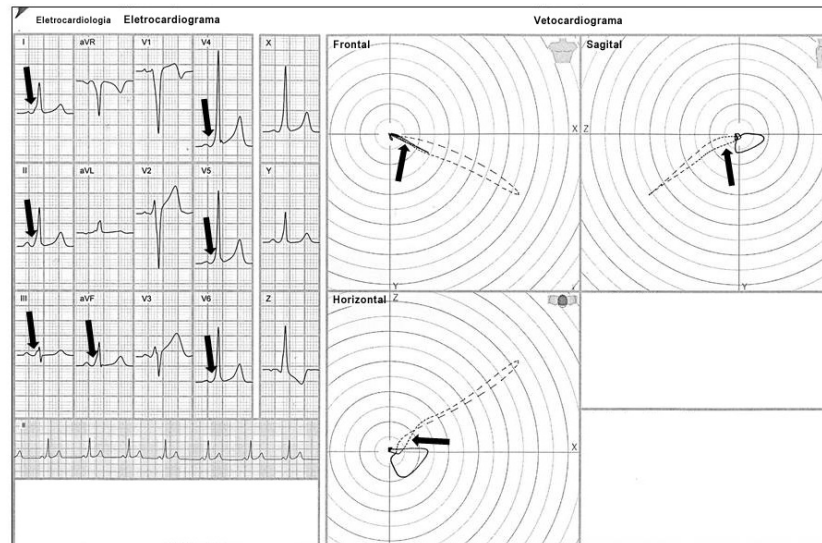


Figura 9B: Pré-excitação ventricular

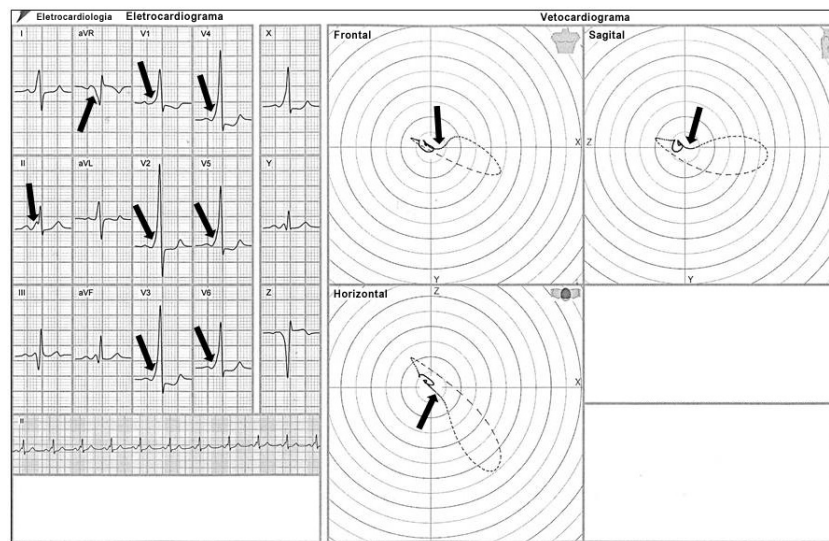


Figura 9 – Aspectos eletrovetorcardiográficos da pré-excitação ventricular, destacando-se, com as setas, a presença da onda delta.

Figura 10: Repolarização precoce

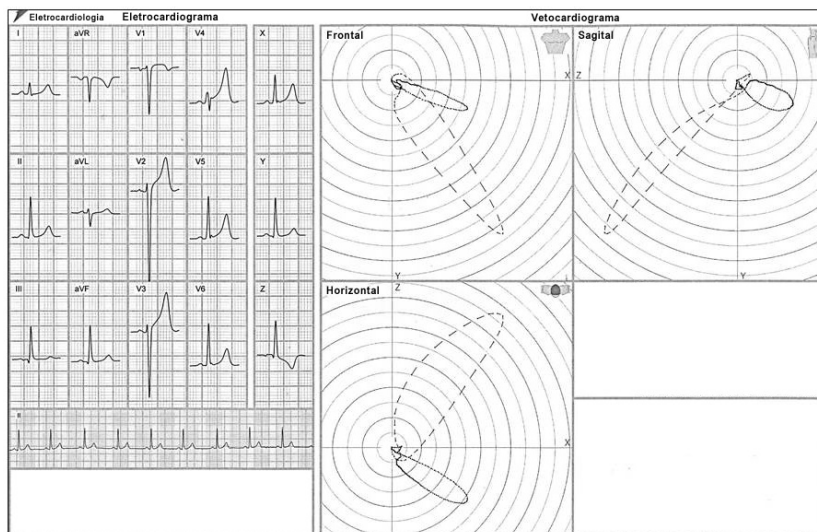


Figura 10 – Aspectos eletrovetorcardiográficos característicos da repolarização precoce. Plano horizontal: início da alça do QRS com rotação anti-horária; AFC iniciou-se posteriormente e terminou anteriormente e no quadrante esquerdo em todos os pacientes com RP. No segmento terminal da alça do QRS (já com rotação horária), 100% dos indivíduos com RP apresentaram, no final da alça do QRS, um formato de “anzol”.

Figura 11: Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito

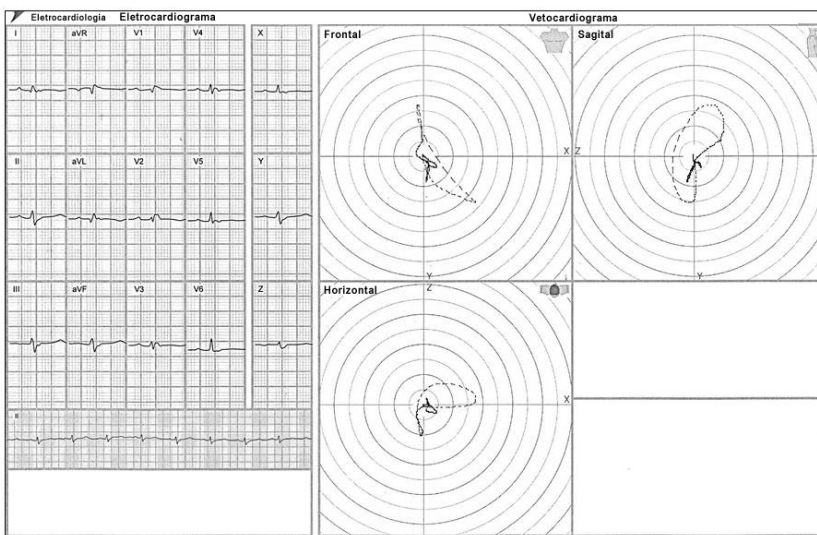


Figura 11 – Aspectos eletrovetorcardiográficos encontrados na CAVD, destacando-se, ao final da alça de QRS, um atraso de grande duração.

Figura 12: Avaliação eletro-vetorcardiográfica da ablação da síndrome de Brugada

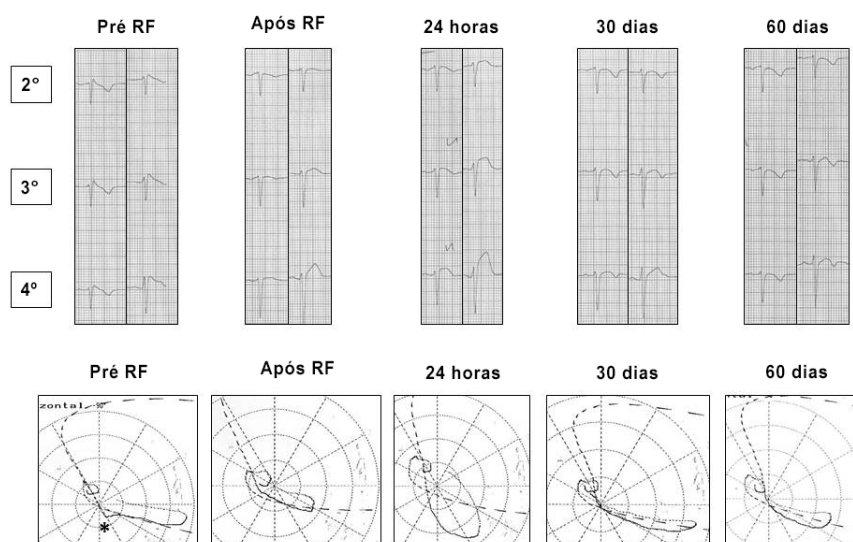


Figura 12 – Evolução, ao longo do tempo, dos aspectos eletrovetorcardiográficos após ablação por radiofrequência em paciente com ECG padrão tipo 1 da síndrome de Brugada.

Referências

- Moffa PJ, Sanches PCR. Eletrocardiograma normal e patológico. 7ª. ed. São Paulo: Rocca; 2001.
- Strauss DG, Olson CW, Wu KC Heiberg E, Persson E, Selvester RH, et al. Vectorcardiogram synthesized from the 12-lead electrocardiogram to image ischemia. J Electrocardiol. 2009;42(2):190-7.
- Bayes de Luna A. Clinical electrocardiography: a textbook. 4th. ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2012.
- Pastore CA, Samesima N, Munerato R. ABC do ECG. 3ª. ed. São Paulo: Medcel; 2013.
- Gussak I, Antzelevich C, Wilde AAM, Powell BD, Ackerman MJ, Shen WK. Electrical diseases of the heart. London: Springer-Verlag; 2008. v.1.
- Moss AJ. Can long QT syndrome be diagnosed by vectorcardiography when the corrected QT on the resting 12-lead electrocardiogram is of normal duration? Heart Rhythm. 2017;14(6):900-1.
- Cortez D, Schlegel TT, Ackerman MJ, Bos JM. ECG-derived spatial QRS-T angle is strongly associated with hypertrophic cardiomyopathy. J Electrocardiol. 2017;50(2):195-202.
- Pastore CA, Samesima N, Tobias N, Pereira Filho HG. Eletrocardiografia atual: curso do serviço de eletrocardiografia do inCor. 3ª. ed. São Paulo: Atheneu; 2016.
- Pastore CA, Samesima N, Pereira Filho HG, Madaloso BA. Controversial and similar aspects of the Brugada and J wave patterns: the vectorcardiogram point of view. J Electrocardiol. 2016;49(3):439-45.
- Lingman M, Hartford M, Karlsson T, Herlitz J, Rubulis A, Caidahl K, et al. Value of the QRS-T area angle in improving the prediction of sudden cardiac death after acute coronary syndromes. Int J Cardiol. 2016 Sep 1;218:1-11.
- Hurst JW. Methods used to interpret the 12-lead electrocardiogram: pattern memorization versus the use of vector concepts. Clin Cardiol. 2000;23(1):4-13.
- Chou TC. When is the vectorcardiogram superior to the scalar electrocardiogram? J Am Coll Cardiol. 1986;8(4):791-9.
- Man S, Maan AC, Schalij MJ, Swenne CA. Vectorcardiographic diagnostic & prognostic information derived from the 12-lead electrocardiogram: historical review and clinical perspective. J Electrocardiol. 2015;48(4):463-75.
- Sedaghat G, Ghafoori E, Waks JW, Kabir MM, Shvilkin A, Josephson ME, et al. Quantitative assessment of vectorcardiographic loop morphology. J Electrocardiol. 2016;49(2):154-63.
- Carvalho Filho ET, Moffa PF, Pastore CA, Curiati JA et al. Vectorcardiographic study of normal aged subjects. Arq. Bras. Cardiol. 1987;48(4):211-6.
- Sederholm M. The origin of monitoring of acute myocardial infarction with continuous vectorcardiography. J Electrocardiol. 2014;47(4):418-24.
- Correa R, Arini PD, Correa LS, Valentinuzzi M, Laciari E. Identification of patients with myocardial infarction. Vectorcardiographic and electrocardiographic analysis. Methods Inf Med. 2016;55(3):242-9.
- Warner RA, Battaglia J, Hill NE, Mookherjee S, Smulyan H. Importance of the terminal portion of the QRS in the electrocardiographic diagnosis of inferior myocardial infarction. Am J Cardiol. 1985;55(8):896-9.
- Pastore CA, Moffa PJ, Tobias NMO, Moraes AP, Nishioka SA, Chierighini JEC, et al. Bloqueios divisionais do ramo direito e áreas eletricamente inativas. Diagnóstico diferencial eletro-vetorcardiográfico. Arq. Bras. Cardiol. 1985;45(5):309-17.
- Tobias NMMO, Pastore CA, Moffa PJ, Moraes AP, Lima EV, Del Nero Jr E, et al. Bloqueios divisionais do ramo direito na miocardiopatia chagásica. Arq. Bras. Cardiol. 1986;47(6):387-91.

21. Acunzo RS, Konopka IV, Sánchez RA, Pizzarelli N, Wells FC, Baranchuk A, et al. Right bundle branch block and middle septal fiber block with or without left anterior fascicular block manifested as aberrant conduction in apparent healthy individuals: electro-vectorcardiographic characterization. *J Electrocardiol.* 2013;46(2):167-72.
22. Tranchesi J, Moffa PJ, Pastore CA, Carvalho Filho ET, Tobias NMM, Scalabrini Neto A, et al. Bloqueio da divisão anteromedial do ramo esquerdo do feixe de His nas coronariopatias: caracterização vectorcardiográfica. *Arq. Bras. Cardiol.* 1979;32(6):355-60.
23. Pastore CA, Moffa PJ, Grinberg M, Verginelli G, Ebaid M, Tranchesi J. Bloqueio da divisão posteroinferior em pós-operatório de comissurotomia aórtica e ressecção de anel fibroso subvalvar. Correlação com bloqueio atrioventricular total (relatos de casos). *Arq. Bras. Cardiol.* 1979;32(5):303-7.
24. Moffa PJ, Ferreira BMA, Sanches PCR, Tobias NMM, Pastore CA, Bellotti G. Bloqueio divisional anteromedial intermitente em paciente com insuficiência coronária. *Arq Bras Cardiol.* 1997;68(4):293-6.
25. Pastore CA, Samesima N, Kaiser E. Vectorcardiographic patterns for differential diagnosis in right end-conduction delay, early repolarisation and Brugada syndrome. *J Electrocardiol.* 2012; 46:e1-e37.
26. de Micheli A, Iturralde P, Medrano GA. On the electrical manifestations of some heart diseases associated with ventricular preexcitation. *Arch Cardiol Mex.* 2006;76(Suppl 4):S137-43.
27. Titomir LI, Trunov VG, Aidu EA, Sakhnova TA, Blinova EV. New approaches to the diagnosis of left and right ventricular hypertrophy by means of dipolar electrocardiotopography. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2007;7(Suppl 1):29-31.
28. Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Daminello-Raimundo R, de Abreu LC, Tonussi Mendes JE, Nikus K. Left posterior fascicular block, state-of-the-art review: a 2018 update. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2018;18(6):217-30.
29. Samesima N, Pastore CA, Facin ME. Brugada syndrome ablation: what the vectorcardiogram can tell us? ICE/2017. Portland, EUA [Abstract]. Disponível em: www.electrocardiology.org/images/conferences/ICE_2017/schedule_2017-06-28.pdf.
30. Pastore CA, Samesima N. Brugada and J wave patterns: the role of vectorcardiography in distinguishing them. In: Brugada after RF ablation: what the vectorcardiogram can tell us? [citado 25 mar. 2019]. Disponível em: www.electrocardiology.org/images/Presentations/VCG-Brugada-Pastore.pdf.

Apêndice

Para informações suplementares, por favor veja a versão online deste artigo.



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

Telemedicina e a Relação Médico-Paciente

Telemedicine and the Doctor/Patient Relationship

Protásio Lemos da Luz^{ID}

Universidade de São Paulo – Hospital das Clínicas Instituto do Coração, São Paulo, SP – Brasil

Introdução

Há 8 anos, A.C., um simpático italiano, recebeu *stents* coronários. Há mais ou menos 3 meses passou a ter dificuldade respiratória progressiva com sensação de aperto no peito; perda de apetite e emagreceu 4 kg, mas continuou trabalhando com boa disposição. Estivera em duas consultas hospitalares prévias, nas quais foi informado de que o pulmão estava normal, com base na radiografia. Não haviam chegado a diagnóstico definitivo, e por isso veio ao consultório. Sua aparência geral era normal; nada na inspeção denotava anormalidade. Apresentava sinais vitais normais; não tinha palidez que sugerisse anemia. Os exames de pulmões, coração, abdômen e membros inferiores eram normais, bem como o eletrocardiograma (ECG) de repouso. À palpação do pescoço, percebi uma massa na face lateral esquerda. Exames subsequentes comprovaram que se tratava de tumor que comprimia a traqueia, o que explicava sua dificuldade respiratória. Esse é um típico exemplo de caso em que exame clínico completo encaminha o diagnóstico. Isso não seria possível com a telemedicina (TM), pois a simples inspeção não dava pistas, e a história clínica sugeria várias possibilidades, tais como doença cardíaca, pulmonar, descompensação diabética, uremia ou anemia.

Atualmente, há um grande debate, tanto no nível de sistema de saúde quanto no plano individual sobre TM. Tecnologias de telecomunicação são usadas há muito tempo no ensino, na ciência, na formação de consórcios para estudo de doenças, na transmissão de procedimentos médicos diagnósticos ou terapêuticos, na interpretação de imagem entre especialistas, em teleconferência com eficiência indiscutível, e não serão considerados aqui.

Uma curiosidade que merece ser citada é que muitas pessoas chegaram a dizer que com a internet os congressos médicos iriam se esvaziar, porque tudo poderia ser visto à distância – o que não aconteceu, pois os congressos médicos continuam com grande audiência, tanto quanto antes das transmissões *online*. Isso comprova que o homem é um ser social e que gosta de conviver com o semelhante.

Telemedicina e a relação médico-paciente

Considera-se TM o atendimento médico não presencial. Um aspecto essencial é que a TM requer estruturas próprias,

necessita de uma estação central que possa receber informações e que tenha profissionais médicos preparados para dar respostas; e que médicos e pacientes forneçam dados corretos para avaliação.

Os iPhones recentes são fundamentais; permitem transmissão de imagens e textos. Outros aparelhos registram ECG, frequência cardíaca e pressão arterial. E se vislumbra o dia que em que parâmetros laboratoriais serão transmitidos *online* a partir de sensores de pele. Portanto, os sistemas de telecomunicação não são limitação importante para TM. Outro aspecto fundamental é o impacto sobre os sistemas de saúde, compreendendo neste aspecto: eficiência, custos, satisfação e adesão de pacientes e médicos.

Como a implementação da TM é relativamente recente, há poucos estudos sobre o tema. Uma revisão Cochrane,¹ que incluiu 93 estudos e 22.047 pacientes analisou 36 estudos de doenças cardiovasculares, 21 de diabetes, 9 de condições respiratórias, 7 de saúde mental, 6 em que um especialista precisava ser consultado, 3 condições urogenitais, 3 com lesões neurológicas e outros menores.

Comparando TM com cuidados habituais, eles mostraram que não houve diferença na mortalidade global por insuficiência cardíaca, que admissões hospitalares reduziram em 64% em alguns estudos, e aumentavam 60% em outros. Havia alguma evidência na melhora da qualidade de vida, e no diabetes observou-se hemoglobina glicada mais baixa; também se observavam reduções mais acentuadas de LDL e da pressão arterial. Não houve diferenças entre atendimento presencial e por TM nos casos de saúde mental. Em relação aos custos e aceitação pelos pacientes, os autores observaram que não havia dados suficientes para conclusões. Eles observaram que a eficiência da TM depende de múltiplos fatores, tais como se ela é utilizada para monitorar condições crônicas e pacientes conhecidos ou para facilitar acesso a serviços diagnósticos. Digno de nota é que todos os estudos se referem a monitorização de condições crônicas conhecidas, ofertas de treinamento para reabilitação, educação para vida saudável, consultas com especialistas ou terapia cognitiva; ou seja, eram sempre casos de diagnósticos conhecidos e não avaliações primárias. Outra análise, de Ekeland et al.,² incluiu 80 estudos e observou que 21 deles consideram TM efetiva, 18 promissoras, mas ainda inconclusiva e os demais tinham evidências limitadas e inconsistentes. Bertoncello et al.,³ analisaram os fatores envolvidos na eficiência da TM segundo relatos de 25 revisões criteriosamente escolhidas, compreendendo 15 anos (2000 a 2015) de observações. Foram incluídos hipertensão, diabetes, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca e cuidados de idosos. Essa análise considerou vários fatores que podem influenciar a eficiência da TM, tais como localização geográfica, características demográficas

Palavras-chave

Relações Médico-Paciente; Telemedicina/tendências; Redução dos Custos; Cuidados Médicos; Humanismo; Participação do Paciente.

Correspondência: Protásio Lemos da Luz •

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, 5andar - Bloco II sala 08, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: protasio.luz@incor.usp.br

Artigo recebido em 04/04/2019, revisado em 10/04/2019, aceito em 10/04/2019

DOI: 10.5935/abc.20190117

Ponto de Vista

dos pacientes e doenças (chamados “alvos”), intensidade da intervenção, perspectivas e engajamento dos pacientes, educação, cuidadores, modelo organizacional e questões éticas e econômicas.

Em primeiro lugar, nenhum dos estudos analisou todos os fatores; 44% focalizaram nos “alvos” e 24% na intensidade da intervenção; 16% analisaram a perspectiva dos pacientes. Por outro lado, questões como localização, questões éticas, engajamento dos pacientes ou perspectivas dos cuidadores foram os itens menos abordados. A conclusão principal dos investigadores foi de que ainda não existem dados concretos e suficientes sobre os múltiplos fatores que influenciam a eficiência da TM, e que mais estudos são necessários para preencher as lacunas de conhecimento nesta área.

A grande discussão é a relação médico-paciente diante da TM. Tradicionalmente, a medicina se baseou na relação individual entre médico e paciente.⁴ Essa relação sofre múltiplas influências, inclusive culturais. No Brasil, as pessoas são muito afetivas, muito ciosas de seus relacionamentos familiares e de suas amizades. Essa afetividade se estende ao médico, o que nos torna todos mais sensíveis. Já na cultura anglo-saxã os relacionamentos pessoais são mais distantes, mais “frios”. Na prática, isso significa que o brasileiro gosta de ter o “seu médico”, e não ser tratado por alguém desconhecido. A confiança do paciente no seu médico não é adquirida num átimo, mas sim na convivência prolongada, sobretudo em situações de risco. Os pacientes são ciosos, e com toda razão, da sua privacidade; ninguém vai falar de impotência sexual, problemas de relacionamentos com cônjuges, filhos ou familiares para um aparelho que pode gravar a conversa. Igualmente não se espera que um empresário informe que seu estresse se origina de negócios que vão mal; se isso for divulgado, a situação só vai piorar. Como é possível transmitir carinho, compreensão, comprometimento, compaixão, calor humano sem olhar nos olhos do paciente? Outro ponto significativo é a linguagem corporal. É bem conhecida dos psicólogos que, aproximadamente, 80% das mensagens que uma pessoa passa a outrem não é verbal;⁵ é por meio da postura corporal, entonação da voz, do modo como a pessoa olha, como mexe as mãos e os braços, como se senta, se sorri ou não, e se o sorriso é espontâneo ou forçado. Em suma, há livros inteiros dedicados a esse tema.⁶ Aliás, quando o tribunal do júri se reúne para julgar delitos importantes, as testemunhas e os réus são pessoalmente ouvidas. É justamente para que os jurados possam avaliar a autenticidade dos relatos. O contato médico-paciente tem significado semelhante. Tanto o médico avalia o paciente quanto o paciente avalia o médico. É questionável se uma – tele-imagem pode substituir esse contato pessoal com a mesma precisão.

Numa visão mais geral, como se pode saber se o médico que está do outro lado da linha tem autoridade para opinar sobre aquele caso? Inúmeras vezes pacientes procuram a opinião de médicos renomados, mesmo após terem passado por várias consultas. Isso só enfatiza um dos princípios básicos em que se baseia a medicina: *confiança*. Além disso, será que a TM diminui o erro médico? Segundo J. Groopman⁷ – os médicos erram em média em 15% dos casos. O número é alto! Não se sabe o impacto que TM terá sobre isso; não existem dados.

Outro aspecto fundamental é a remuneração – não existem critérios estabelecidos; o que deve ser motivo de ampla discussão, visto que há vários pontos a serem considerados, como SUS, planos de saúde e pacientes privados. Neste particular, entidades médicas diversas e provedores deverão participar.

Outro ponto a considerar é quem/quais entidades devem estabelecer as regras do exercício da TM. Normalmente, o Conselho Federal de Medicina (CFM), sociedades médicas diversas, faculdades de medicina e representantes dos pacientes devem ser ouvidos. Aliás, até agora pacientes têm sido sistematicamente excluídos de discussões semelhantes, e isso precisa ser corrigido. Afinal, pacientes são o objetivo das ações médicas, correm os riscos e pagam pelo atendimento. Aliás, é crítico – no caso de TM, como em todos processos médicos, o paciente precisa concordar explicitamente com o processo, pois envolve potenciais assuntos de privacidade e sigilo. Nesse sentido, os direitos dos pacientes quanto à privacidade, alternativas, possíveis riscos e benefícios, devem ser preservados. Como visto anteriormente, nem sempre o paciente aceita uma nova tecnologia como a TM e é necessário ficar claro que ele tem liberdade de escolha.

Como então devemos nos posicionar quanto à prática médica atual? Conceitualmente, é claro que a TM veio para ficar. A questão a ser considerada é que se trata de adaptá-la à prática médica. Assim, penso que:

- a) A primeira consulta deve ser presencial e não se pode eliminar anamnese e exame físico, – ou seja, indispensável para o diagnóstico e o encaminhamento do caso; reavaliações periódicas também são necessárias.
- b) Por outro lado, a TM poderá ser útil em várias circunstâncias, como as citadas a seguir:
 - b.1. na reavaliação e monitorização de pacientes já conhecidos, para ajustar medicações, responder perguntas simples, verificar aderência e outros.
 - b.2. para informar sobre exames complementares, especialmente quando são normais. O paciente não precisa voltar ao consultório apenas para saber que está tudo bem, deve levar vida normal e ser reavaliado dentro de um ano.
 - b.3. pacientes em regiões remotas, onde não existem recursos médicos; tais pessoas podem receber orientação geral como em casos de diarreia, fraturas, parto, traumas e outras situações corriqueiras. A orientação geral ficará a critério do médico central.
 - b.4. para evitar comparecimentos desnecessários aos hospitais, como para saber resultados de exames simples, como tempo de protrombina, em cujo caso a orientação médica pode ser feita à distância, com segurança, e poupando tempo e desconforto, além de reduzir custos.
 - b.5. para orientar a escolha de especialista para casos específicos.
 - b.6. para reduzir tempo de internação: é perfeitamente possível desde que o paciente seja monitorado após a alta hospitalar.
 - b.7. em casos nos quais a espera por consulta é longa, como no SUS, o acompanhamento por TM pode facilitar, ou redirecionar o caso.

Em sínteses, toda inovação pode trazer progressos e também novos desafios. Com a TM não é diferente. O conceito, porém, precisa ser bem compreendido. A TM não veio para substituir integralmente a prática tradicional, mas para aperfeiçoá-la. A responsabilidade de médico continua; ele é que vai tomar as decisões principais.

O que se deve fazer é aproveitar o melhor de dois mundos: preservar o humanismo na medicina e usar as novas tecnologias para aperfeiçoar o cuidado médico. Isso é possível; depende apenas de algumas adaptações que evidentemente são viáveis. No entanto, estudos ainda são necessários para dirimir dúvidas importantes como as mencionadas anteriormente. Entre essas dúvidas destaco a aceitação pelos pacientes, a efetividade da TM em condições clínicas específicas e o impacto sobre o sistema de saúde como um todo. Uma possibilidade que não pode ser descartada é que a TM e os meios de telecomunicação se tornem tão eficientes no futuro, a ponto de que as relações médico-paciente sejam modificadas drasticamente, e aquilo que hoje causa preocupação seja superado por vantagens mais significativas. Isso aconteceu com iphones e redes sociais: ninguém mais escreve cartas. E ninguém sente falta delas.

Contudo, se de um lado a redução de custos com o sistema de saúde é um item importante, por outro, a redução exclusiva

de custos não pode ser o único padrão de análise de uma nova tecnologia como TM. É preciso sempre saber quais as vantagens para os pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Luz PL

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Bradesco S.A.

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. Flodgren G, Rachas A, Farmer AJ, Inzitari M, Shepperd S. et al. Interactive telemedicine: effects on professional practice and health care outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; 2015(9):CD002098.
2. Ekeland AC, Bowes A, Flottorp S. Effectiveness of telemedicine: a systematic review of reviews. Int J Med Inform. 2010;79(11):736-71.
3. Bertonecello C, Colucci M, Baldovin T, Buja A, Baldo V. How does it work? Factors involved in telemedicine home-interventions effectiveness: a review of reviews. PloS One. 2018 Nov 15; 13(11):e0207-332
4. Luz PL. Nem só de ciência se faz a cura. São Paulo: Atheneu; 2001.
5. Pease A, Pease B. Desvendando os segredos da linguagem corporal. Rio de Janeiro: Sextante; 2005.
6. Dimitrius Jo-E, Mazzarella WP. Decifrar pessoas: como entender e prever o comportamento humano. São Paulo: Alegro; 2000
7. Groopman JE. Como os médicos pensam. Rio de Janeiro: Sinergia - Agir; 2009



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

Caso 4/2019 – Atresia Pulmonar, Comunicação Interventricular e Circulação Colateral Sistêmico-Pulmonar, em Evolução após *Blalock-Taussig* Prévio, em Adulto Sintomático com 47 Anos

Case 4/2019 – Pulmonary Atresia, Ventricular Septal Defect, and Systemic-Pulmonary Collateral Circulation developing after prior Blalock-Taussig, in a Symptomatic 47-Year-Old Adult

Edmar Atik,^{ID} Maria Angélica Binotto, Alessandra Costa Barreto, Walther Ishikawa

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

Dados clínicos

Paciente evoluiu sem sintomas desde o nascimento até a juventude, ocasião do advento de hipóxia mais acentuada, que requereu a feitura de anastomose tipo *Blalock-Taussig* à direita. Há 5 anos, notou-se novamente agravamento da hipóxia, com hemofereses a cada 6 meses, além de cansaço de pequenos a médios esforços e ainda com disfunção ventricular associada. Em uso de warfarina, carvedilol e enalapril, além de oxigênio nasal à noite.

Exame físico: bom estado geral, eupneico, cianose de extremidades moderada, baqueteamento digital acentuado, pulsos normais nos 4 membros. Peso: 68 Kg, Alt.: 170 cm, PAMSD: 125 x 90 mmHg, FC: 80 bpm, saturação $O_2 = 82\%$, Hg = 24,5 g/l, Hct = 75%.

Precórdio: *ictus cordis* palpado para fora da linha hemiclavicular esquerda, com impulsões sistólicas nítidas na borda esternal esquerda (BEE). Bulhas cardíacas hiperfonéticas, 2º ruído desdobrado inconstante, sopro sistólico discreto ao longo da BEE e sopro contínuo moderado e suave na borda esternal direita e dorso à direita. Fígado não palpado e pulmões limpos.

Exames complementares

Eletrocardiograma: Ritmo sinusal, sinais de sobrecarga das cavidades direitas, com onda P apiculada e alta nas precordiais esquerdas e em I e II (AP = + 40º), e complexo QRS com predomínio das ondas S de V3 a V6 e eixo desviado para a direita (AQRS = +180º). A onda T se mostra negativa nas derivações precordiais (AT = +50º) (Figura 1).

Radiografia de tórax: Aumento discreto da área cardíaca à custa do arco ventricular esquerdo alongado e arredondado, e arco médio escavado (ICT = 0,53). O arco aórtico situa-se à direita com trama vascular pulmonar aumentada nos hilos e nos lobos inferiores (Figura 1).

Palavras-chave

Atresia Pulmonar; Comunicação Interventricular; Circulação Colateral; Adulto; Evolução Clínica.

Correspondência: Edmar Atik •

Consultório privado. Rua Dona Adma Jafet, 74, conj.73, Bela Vista.
CEP 01308-050, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: conatik@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20190121

Ecocardiograma: Conexão atrioventricular normal, atresia pulmonar e comunicação interventricular perimembranosa ampla de 30 mm e via de saída única com aorta (42 mm) cavalgando em mais de 50% o septo interventricular. O átrio direito é muito dilatado (área de 33 cm²) e o átrio esquerdo (38 mm) está discretamente dilatado. O ventrículo direito (40 mm) é dilatado e hipertrófico com disfunção moderada. O ventrículo esquerdo (40 mm) é hipertrófico com função de 57% pelo método Simpson. Não se visualizou a anastomose de *Blalock-Taussig*.

Ressonância nuclear magnética do miocárdio: O diagnóstico foi confirmado com medidas semelhantes. VDFVD = 120 ml/m² e função de VD = 37%. VDFVE = 94 ml/m² com função de VE = 54%. Havia realce tardio na região inferior e septal.

Angiotomografia: Demonstrou a hipoplasia acentuada das artérias pulmonares, especialmente à direita e a árvore arterial pulmonar intraparenquimatosa bem desenvolvida, principalmente visibilizadas nos lobos inferiores, à custa de grandes colaterais sistêmico-pulmonares, à direita e esquerda, a partir da aorta descendente, com arco aórtico à direita (Figura 2).

Holter: Extrassístoles ventriculares frequentes (<1% do total) e sem taquicardias supraventriculares ou ventriculares.

Diagnóstico clínico: Atresia pulmonar, comunicação interventricular e circulação colateral sistêmico-pulmonar com *Blalock-Taussig* prévio ocluído com disfunção ventricular direita e sinais de hipóxia crônica acentuada em evolução, em idade adulta avançada.

Raciocínio clínico: Havia elementos clínicos de orientação diagnóstica da cardiopatia congênita, com malposição arterial dada a hiperfonese de bulhas cardíacas e de atresia pulmonar em presença de sopro contínuo nítido na borda esternal direita alta e no dorso à direita, indicativo de colaterais sistêmico-pulmonares em função de perfusão aos pulmões. A sobrecarga de ventrículo direito no eletrocardiograma expressa a predominância deste ventrículo dada a hipertrofia correlata. O grau discreto da hipóxia com saturação de oxigênio em torno dos 80% guarda relação com a trama vascular pulmonar aumentada na radiografia de tórax. Mas, mesmo assim em adultos, proporciona um aumento considerável das hemácias e da sua concentração em relação à do soro. O diagnóstico da anomalia foi bem estabelecido pela ecocardiografia, RNM e principalmente pela angiografia.

Diagnóstico diferencial: Outras cardiopatias que se acompanham de comunicação interventricular e de atresia

Correlação Clínico-radiográfica

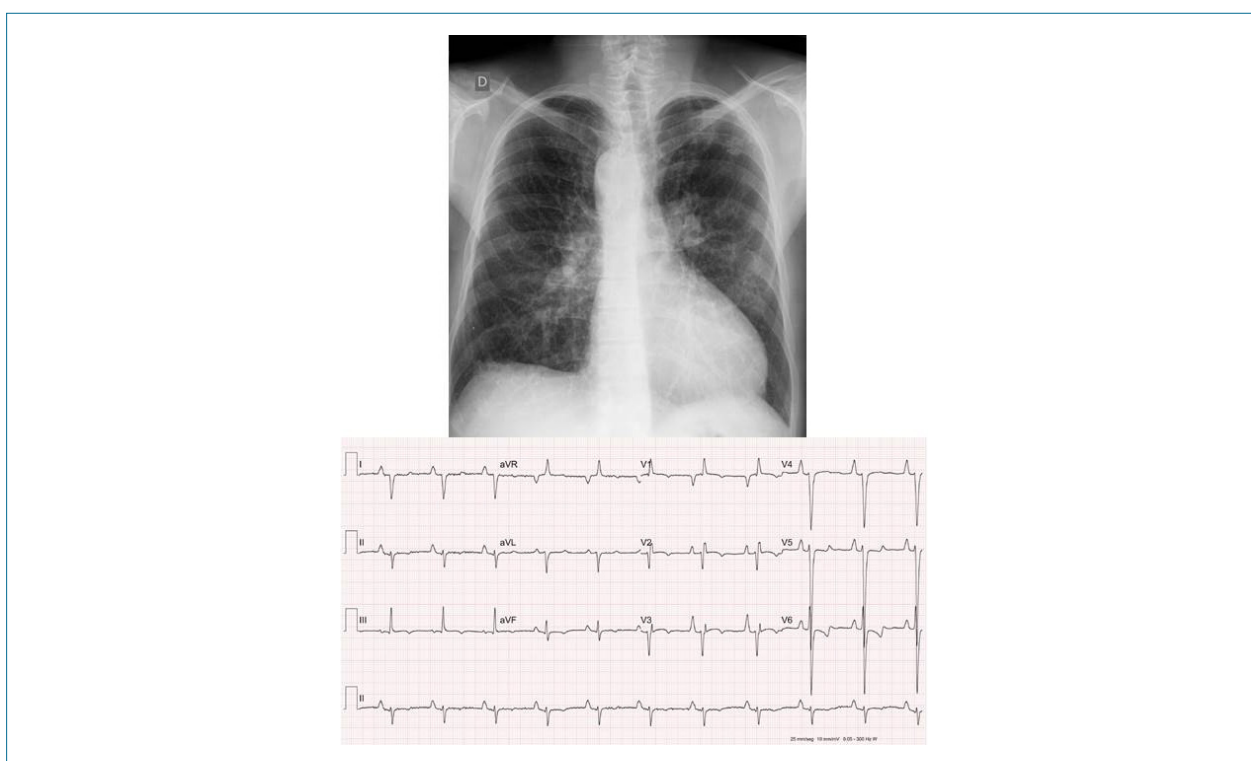


Figura 1 – Radiografia de tórax salienta o aumento da área cardíaca com dominância ventricular e trama vascular pulmonar aumentada. Eletrocardiograma mostra a sobrecarga das cavidades direitas.

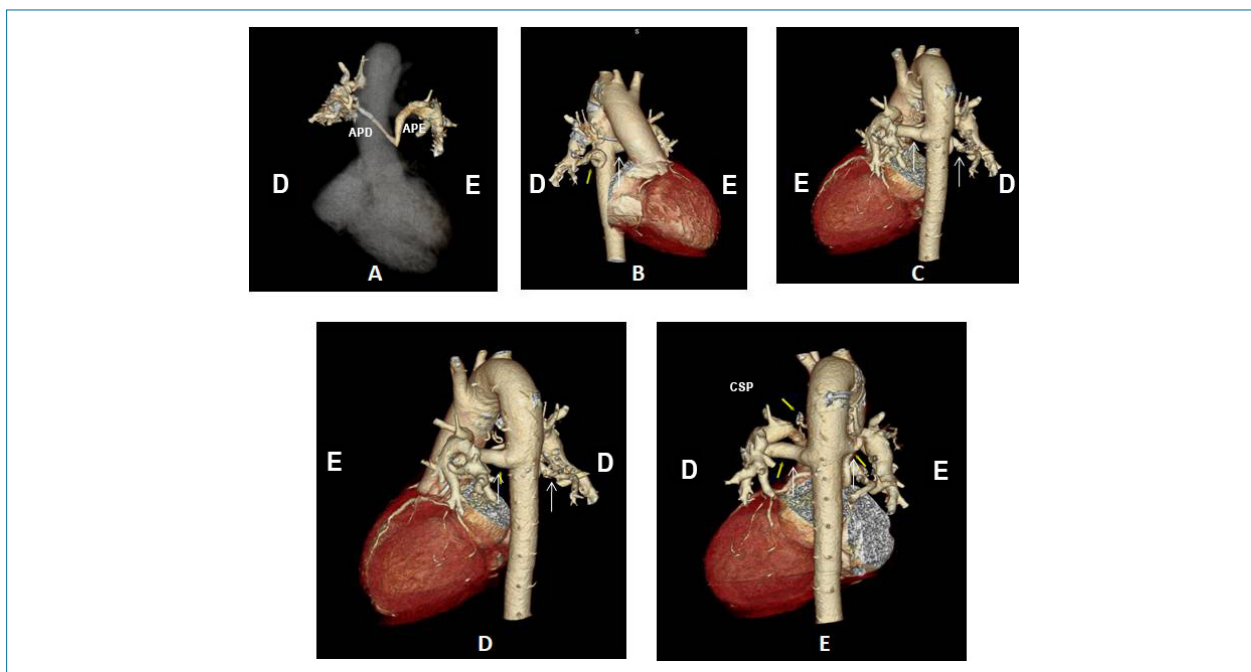


Figura 2 – Angiotomografia mostra a hipoplasia das artérias pulmonares, especialmente a direita em A e a árvore arterial pulmonar intraparenquimatosa bem desenvolvida à custa de grandes colaterais sistêmico-pulmonares (setas) à direita e à esquerda a partir da aorta descendente em B, C, D e E, com arco aórtico à direita. APD: artéria pulmonar direita; APE: artéria pulmonar esquerda; CSP: colateral sistêmico-pulmonar; D: direita; E: esquerda.

Correlação Clínico-radiográfica

pulmonar apresentam outros elementos que as diferenciam nos exames complementares usuais, como na dupla via de entrada de ventrículo esquerdo ou direito, nas atresias das valvas atrioventriculares, na transposição corrigida das grandes artérias e em outras mais raras.

Conduta: Apesar do balanceamento dos fluxos pulmonar e sistêmico ao longo do tempo, e com sinais de hipoxemia e de disfunção miocárdica se pressupõe a necessidade de aumentar um pouco mais o fluxo pulmonar para melhorar a qualidade de vida com melhor tolerância física. A consideração da conduta expectante clínica também não seria totalmente descartada em face da idade do paciente, com outros riscos evolutivos.

Comentários: A evolução natural deste paciente até a idade adulta nos salienta elementos desfavoráveis, considerando que a operação paliativa realizada anteriormente, a anastomose

tipo *Blalock-Taussig*, se ocluiu espontaneamente. Daí, certamente ela não tenha influenciado nesta evolução temporal. São eles representados neste caso pelo aumento das cavidades cardíacas, a hipertrofia ventricular direita com disfunção e o aumento pronunciado da concentração de hematórias, que requer repetidamente a feitura de hemoféreses. A dúvida persiste quanto à execução de outra anastomose sistêmico-pulmonar a prolongar mais a vida e a qualidade de vida. Por outro lado, também deve ser neste caso considerada a conduta expectante, em face do risco cirúrgico elevado e considerável nesta faixa etária.¹

Pergunta-se, em casos semelhantes na idade infantil, se não seria mais conveniente a tentativa da correção mais precoce. Sem dúvida ela sempre deve ser considerada em momentos distintos a moldar uma anatomia adequada e favorável à dinâmica sanguínea.²

Referências

1. Presnell LB, Blankenship A, Cheatham SL, Owens GE, Staveski SL. An overview of pulmonary atresia and major aortopulmonary collateral arteries. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2015; 6(4):630-9.
2. Liava'a M, Brizard CP, Konstantinov IE, Robertson T, Cheung MM, Weintraub R, d'Udekem Y. Pulmonary atresia, ventricular septal defect, and major aortopulmonary collaterals: neonatal pulmonary artery rehabilitation without unifocalization. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(1):185-91.



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

Vasoespasma durante o Esforço: Novos *Insights* Fisiopatológicos

Vasospasm during Exertion: New Pathophysiological Insights

Gonzalo Navarrete,^{ID} Eduardo Pozo, Fernando Rivero, Teresa Bastante, Luis Jesús Jiménez-Borreguero, Fernando Alfonso
Hospital Universitario La Princesa. Madrid, Madri – Espanha

Paciente do sexo masculino, 69 anos de idade, hipertenso, dislipidêmico e sem doença cardiovascular prévia, apresentou elevação transitória do segmento ST na eletrocardiografia (ECG) durante ureteroscopia. O paciente permaneceu assintomático durante o período pós-operatório, mencionando episódios esporádicos de dor torácica aos esforços nos últimos anos, sem progressão ou eventos durante o repouso. Dada a ausência de registros eletrocardiográficos, foi indicada a realização de ecocardiografia sob estresse. O exame foi positivo para isquemia induzida, tanto em aspectos clínicos como ecocardiográficos, com hipocinesia do segmento ântero-apical e medial da parede no pico do exercício, sem alterações eletrocardiográficas. Com a confirmação de isquemia na artéria coronária descendente anterior esquerda (DAE), realizou-se uma angiografia coronária, que mostrou somente uma lesão leve na DAE. No entanto, observou-se uma lesão grave na porção proximal da artéria coronária direita (ACD) (Figuras 1A e 1B), tratada com implante de suporte vascular (*scaffold*) bioabsorvível (Figura 1C), apesar de ausência de isquemia induzida nessa região pela ECG. O paciente teve alta com terapia antiplaquetária dupla, betabloqueadores e estatinas, e se manteve assintomático sem novos episódios de dor torácica. Seis meses depois, durante outra ureteroscopia, observou-se novo episódio de elevação transitória do segmento ST na ECG. Na ocasião, realizou-se um teste de esforço na esteira rolante, que revelou elevação transitória do segmento ST nas derivações V1-V4 (Figura 2A). Uma segunda angiografia coronária demonstrou bom resultado do *stent* previamente implantando na ACD e leve presença de placas na DAE. Devido às alterações eletrocardiográficas prévias nas derivações direitas, realizou-se uma análise com fio de pressão, que descartou importância funcional dessa lesão (iFR 0,88; FFR 0,87 com adenosina 600 µg) (Figura 2B). Devido à discordância entre os resultados da ECG, ecocardiografia e angiografia, realizou-se uma avaliação por indução de vasoespasma com administração intracoronária de maleato de metilergometrina (20 mcg). O resultado do teste foi positivo, com angina e redução significativa no diâmetro da DAE (com até 90% de estenose) (Figura 2C) e concomitante valor Pd/Pa (pressão distal/pressão proximal

de aorta) de 0,60 (Figura 2D). Finalmente, o paciente pôde receber alta com tratamento com nitratos e bloqueadores de canais de cálcio, permanecendo assintomático por um ano de acompanhamento. Um ecocardiograma sob estresse físico foi negativo para isquemia induzida, e ureteroscopies repetidas não mostraram alterações.

O espasmo coronário (EC), representação clínica da angina variante ou angina de Prinzmetal,¹ é causado por uma vasoconstrição intensa e repentina de uma artéria coronária epicárdica, que pode aparecer tanto no local da estenose como nas artérias coronárias normais na angiografia. O EC durante esforço é uma apresentação atípica dessa entidade clínica, e foi primeiramente descrito por Cheng et al. em 1973 como uma “variante da variante”.² A fisiopatologia do EC durante o exercício não foi totalmente elucidado. No entanto, está bem estabelecido que o exercício pode induzir CE em pacientes com angina variante, conforme demonstrado em pequenos grupos de pacientes submetidos a exercício de bicicleta na posição supina sobre mesa de cateterismo cardíaco.³ Elevação no segmento ST induzida por ecocardiograma com estresse, com grande discordância entre achados ecocardiográficos e angiográficos, é uma rara condição que pode ser resultante de um EC grave. No entanto, em nosso conhecimento, a presença de anormalidades ecocardiográficas reveladas durante ecocardiograma com exercício em pacientes com angina variante não foi previamente descrito. Ainda, não existe nenhuma evidência prévia do valor potencial da avaliação fisiológica da gravidade da lesão, com quantificação da FFR e iFR com fio de pressão durante indução do EC. A avaliação fisiológica das mudanças dinâmicas detectadas na Pd/Pa imediatamente após a injeção de metilergometrina pode ser de valor clínico potencial neste complexo cenário clínico.

O presente caso representa uma apresentação atípica de angina variante em um paciente com doença arterial coronariana. Nossa hipótese é que, a hiperventilação, tanto durante o exercício como durante a anestesia, possa atuar como um estímulo desencadeador do EC. Nessas situações, a isquemia foi satisfatoriamente demonstrada tanto por métodos diagnósticos invasivos (ecocardiograma com estresse físico) como por métodos não invasivos (administração de metilergometrina). O teste provocativo de espasmo continua ser um instrumento clinicamente útil para o diagnóstico de angina vasospástica, validado em estudos prévios com sensibilidade $\geq 90\%$ e especificidade $\geq 97\%$.⁴ Em resumo, nossos achados ilustram a possibilidade de EC mesmo em pacientes com doença arterial coronariana importante e dor torácica ao esforço. Outras informações diagnósticas são de grande importância clínica quando houver discordância entre achados eletrocardiográficos, ecocardiográficos e angiográficos.

Palavras-chave

Vaso Espasmo Coronário/fisiopatologia; Vasos Coronários; Isquemia Miocárdica; Angiografia Coronária; Eletrocardiografia; Ecocardiografia.

Correspondência: Fernando Alfonso •

C/ Diego de León 62, 28006, Madri – Espanha

E-mail: falf@hotmail.com

Artigo recebido em 25/10/2017, revisado em 02/10/2018, aceito em 02/10/2018

DOI: 10.5935/abc.20190090

Relato de Caso

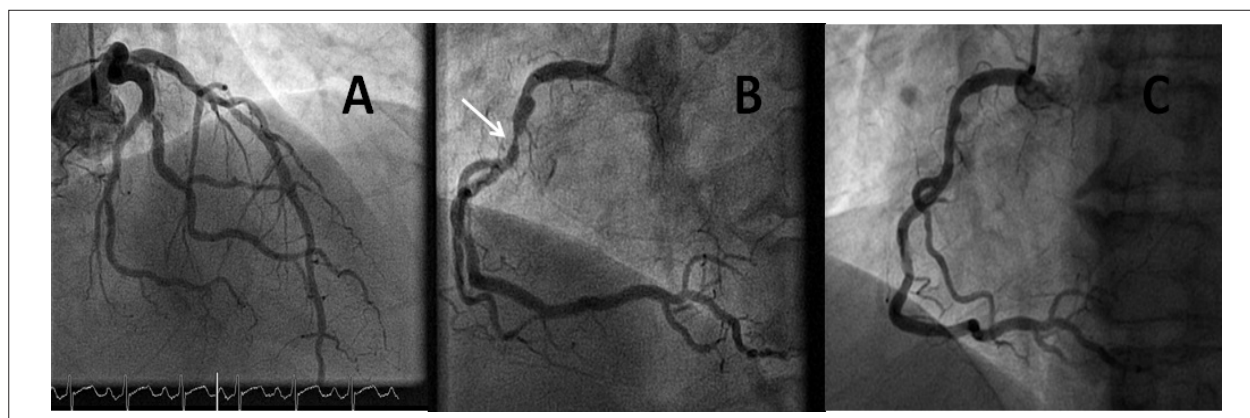


Figura 1 – Angiografia coronária invasiva (ACI) após ecocardiografia com estresse. ACI em projeção oblíqua direita caudal após implante de suporte vascular (scaffold) bioabsorvível, mostrando leve presença de placas na artéria coronária descendente anterior esquerda (A); ACI em projeção oblíqua anterior esquerda mostrando grave obstrução da artéria coronária direita (seta) (B); ACI em projeção oblíqua anterior esquerda após implante de scaffold bioabsorvível em artéria coronária direita.



Figura 2 – Eletrocardiografia (ECG) durante teste de esforço (esteira rolante), fio de pressão antes e após teste de vasoespasmos. (A) ECG durante teste de esforço na esteira rolante que mostrou elevação do segmento ST nas derivações V1-V4; (B) valor da reserva de fluxo fracionada (FFR) na artéria descendente anterior esquerda, que descartou significância funcional da lesão; (C) angiografia coronária invasiva (ACI) após injeção de maleato de metilergometrina, que confirmou vasoespasmos focal na artéria coronária descendente anterior esquerda; (D) valor da FFR após injeção de metilergometrina que demonstrou significância funcional do vasoespasmos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Navarrete G, Pozo E, Rivero F, Jiménez-Borreguero LJ, Alfonso F; Obtenção de dados: Navarrete G, Rivero F, Bastante T; Análise e interpretação dos dados: Navarrete G; Redação do manuscrito: Navarrete G, Pozo E, Alfonso F; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pozo E, Rivero F, Bastante T, Jiménez-Borreguero LJ, Alfonso F.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. The variant form of angina pectoris. *Am J Med*, 1959 Sep; 27:375-38.
2. Cheng TO, Bashour T, Kelser GA Jr, Weiss L, Bacos J. Variant angina of Prinzmetal with normal coronary arteriograms. A variant of the variant. *Circulation*. 1973;47(3):476-85.
3. Fuller CM, Raizner AE, Chahine RA, Nahormek P, Ishimori T, Verani M, et al. Exercise induced coronary arterial spasm: angiographic demonstration, documentation of ischemia by myocardial scintigraphy and results of pharmacologic intervention. *Am J Cardiol*. 1980;46(3):500-6.
4. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, et al. The Who, What, Why, When, How and Where of Vasospastic Angina. *Circulation*. 2016; 80(2):289-98.



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

Intervalo PR Prolongado e Desfecho na Terapia de Ressincronização Cardíaca

Prolonged PR Interval and Outcome in Cardiac Resynchronization Therapy

Jakrin Kewcharoen¹ e Chanavuth Kanitsoraphan

University of Hawaii Internal Medicine Residency Program, Honolulu, HI – USA

Caro editor

Lemos com grande interesse o artigo “Intervalo PR Basal Prolongado e Desfecho da Terapia de Ressincronização Cardíaca: Revisão Sistemática e Meta-Análise” de Rattanawong et al.¹ Os autores investigaram o efeito do intervalo PR prolongado no desfecho composto nos pacientes que receberam terapia de ressincronização cardíaca. Os autores concluem que o PR prolongado está associado a uma pior evolução nessa população.

Eu gostaria de elogiar os autores por realizar uma revisão sistemática e metanálise sobre este tópico. O efeito do intervalo PR prolongado era bem conhecido na população em geral. No entanto, nesta população específica, a resposta não era clara e precisava de respostas, pois quase metade dos pacientes com terapia de ressincronização cardíaca (TRC) apresentava bloqueio atrioventricular (BAV) de primeiro grau.² Embora vários estudos anteriores tenham relatado um impacto negativo no desfecho cardiovascular, eles utilizaram coortes retrospectivas, sendo limitados por um número relativamente pequeno de participantes. Ainda assim, os autores demonstraram uma boa revisão sistemática e realizaram o modelo de efeito aleatório com perfeição estatística.

No entanto, como os autores mencionaram no artigo, essa metanálise tem uma limitação quanto ao número de estudos incluídos. Além disso, há uma diferença no ponto de corte para o intervalo PR prolongado nos estudos incluídos.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Terapia de Ressincronização Cardíaca/métodos; Metanálise; Bloqueio Atrioventricular; Sistema de Condução Cardíaca.

Mailing Address: Jakrin Kewcharoen •
1212 Nuuanu ave, Honolulu, HI, 96817 – USA
Email: jakrin@hawaii.edu

Artigo recebido em 24/03/2019, revisado em 24/04/2019, aceito em 24/04/2019

DOI: 10.5935/abc.20190101

Embora o estudo de Friedman et al. tenha sido o único estudo que utilizou o ponto de corte de 230 ms no lugar de 200 ms, eles têm o maior número de participantes incluídos e o maior percentual de peso nos três gráficos *Forest Plot*. Nós achamos que este é um ponto crucial, pois a mudança na taxa de risco do estudo de Friedman et al.³ poderia potencialmente alterar os RRs (riscos relativos) agrupados globais da metanálise.

Existem dois estudos adicionais que, em nossa opinião, poderiam ser incluídos na metanálise com potencial para afetar o resultado do estudo. Os estudos de Stockburger et al.⁴ e Lin et al.⁵ avaliaram o efeito do intervalo PR em pacientes com TRC.

Stockburger et al.⁴ realizaram uma análise post hoc do estudo multicêntrico de implante de desfibrilador automático com terapia de ressincronização cardíaca (MADIT-CRC, *(Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial)*). Os autores verificaram que pacientes com TRC que tinham intervalo PR curto (< 230 ms) normalmente apresentaram pior evolução em relação à insuficiência cardíaca e mortalidade por todas as causas, independentemente da duração do QRS, embora os autores não tenham comparado diretamente o intervalo PR prolongado com intervalo PR normal.

Outro estudo, de Lin et al.⁵ foi baseado na análise secundária do estudo “*The Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure*” (COMPANION). Os autores relataram que o desfecho da mortalidade por todas as causas foi reduzido tanto no grupo com intervalo PR normal quanto no de PR prolongado, quando comparado ao tratamento clínico isolado; porém, ainda mais no grupo com intervalo PR prolongado. Além disso, em um modelo multivariado de Cox, o intervalo PR basal progressivamente mais longo, como variável contínua, foi associado a uma redução cada vez maior no desfecho primário.

Considerando que os resultados destes dois estudos relataram uma correlação positiva entre o intervalo PR e o desfecho cardiovascular, a inclusão dos dados dos dois estudos poderia potencialmente alterar o desfecho desta meta-análise.

Referências

1. Rattana Wong P, Prasitlumkum N, Riangwiwat T, Kanjanahattakij N, Vuthikraivit W, Chongsathidkiet P, et al. Baseline Prolonged PR Interval and Outcome of Cardiac Resynchronization Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(5):710-9.
2. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *The New England journal of medicine.* 2004;350(21):2140-50.
3. Friedman DJ, Bao H, Spatz ES, Curtis JP, Daubert JP, Al-Khatib SM. Association between a prolonged PR interval and outcomes of cardiac resynchronization therapy: a report from the National cardiovascular Data-Registry. *Circulation.* 2016;134(21):1617-28.
4. Stockburger M, Moss AJ, Klein HU, Zareba W, Goldenberg I, Biton Y, et al. Sustained clinical benefit of cardiac resynchronization therapy in non-LBBB patients with prolonged PR-interval: MADIT-CRT long-term follow-up. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(11):944-52.
5. Lin J, Buhr KA, Kipp R. Effect of PR Interval on Outcomes Following Cardiac Resynchronization Therapy: A Secondary Analysis of the COMPANION Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(2):185-91.

Carta-resposta

Agradecemos os comentários do autor em nosso artigo original "Intervalo PR Basal Prolongado e Desfecho da Terapia de Ressincronização Cardíaca: Revisão Sistemática e Meta-Análise".¹ Concordamos com os autores que o efeito do intervalo PR na população submetida à terapia de ressincronização cardíaca (CRT) é desconhecido e, portanto, realizamos uma revisão sistemática e meta-análise sobre este tópico.

Concordamos que o estudo de Friedman et al.,² tem o maior número de participantes incluídos e tem o maior percentual em todos os três gráficos *Forest Plot*. No entanto, para avaliar o efeito de Friedman et al.,² realizamos uma análise de sensibilidade excluindo um estudo por vez, que é mostrado no Documento Suplementar 2 no artigo original.¹ Após excluir Friedman et al.,² não houve mudança significativa da razão de risco do desfecho composto (razão de risco = 1,19, intervalo de confiança de 95%: 1,04-1,36), mortalidade por todas as causas (razão de risco = 1,53, intervalo de confiança de 95%: 1,23-1,91) e hospitalização por insuficiência cardíaca = 1,6, intervalo de confiança de 95%: 1,06-2,42).¹ O resultado agrupado da meta-análise ainda tem uma razão de risco estatisticamente significativa, mesmo se excluirmos o estudo de Friedman et al.,² Portanto, um intervalo PR prolongado ainda prediz os desfechos de TRC, independentemente dos resultados do estudo de Friedman et al.²

Agradecemos a recomendação do autor de incluir o estudo de Stockburger et al.,³ e Lin et al.,⁴ Ambos os estudos foram incluídos em nossa pesquisa abrangente e ambos os artigos completos foram revisados. No entanto, ambos os estudos foram excluídos da nossa revisão sistemática e meta-análise pelas seguintes razões.

O estudo de Lin et al.,⁴ foi excluído de nossa revisão sistemática e meta-análise devido a uma comparação inadequada, conforme demonstrado na Figura 1 do nosso artigo original.¹ Seu objetivo é comparar os resultados entre TRC e terapia farmacológica otimizada estratificada pelo intervalo PR. Nossa meta-análise comparou o desfecho do intervalo PR prolongado *versus* o intervalo PR normal apenas em pacientes com TRC.

Da mesma forma, o estudo de Stockburger et al.,³ também foi excluído de nossa revisão sistemática e meta-análise devido a um comparador inadequado. Stockburger et al.,³ relataram que pacientes com intervalo PR prolongado tiveram benefício clínico com redução da insuficiência cardíaca ou morte por TRC quando comparados a um desfibrilador cardioversor implantável.³ Portanto, sua comparação foi diferente do nosso estudo, que foi intervalo PR prolongado *versus* intervalo PR normal em pacientes com TRC.

Nossa revisão sistemática e meta-análise utilizou metodologia abrangente de pesquisa e critérios rígidos de inclusão e exclusão; portanto, nossos resultados são robustos. Mostramos que um intervalo PR prolongado em pacientes com TRC está significativamente associado a um risco aumentado de mortalidade por todas as causas, desfecho composto e hospitalização por IC, quando comparado ao intervalo PR normal em pacientes com TRC.¹

**Rattana Wong, Pattara
Prasitlumkum, Narut
Riangwiwat, Tanawan.
Kanjanahattakij, Napatt
Vutthikraivit, Wasawat**

Referências

1. Rattana Wong P, Prasitlumkum N, Riangwiwat T, Kanjanahattakij N, Vutthikraivit W, Chongsathidkiet P, et al. Baseline Prolonged PR Interval and Outcome of Cardiac Resynchronization Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(5):710-9.
2. Friedman DJ, Bao H, Spatz ES, Curtis JP, Daubert JP, Al-Khatib SM. Association Between a Prolonged PR Interval and Outcomes of Cardiac Resynchronization Therapy: A Report From the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation.* 2016;134(21):1617-28.
3. Stockburger M, Moss AJ, Klein HU, Zareba W, Goldenberg I, Biton Y, et al. Sustained clinical benefit of cardiac resynchronization therapy in non-LBBB patients with prolonged PR-interval: MADIT-CRT long-term follow-up. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(11):944-52.
4. Lin J, Buhr KA, Kipp R. Effect of PR Interval on Outcomes Following Cardiac Resynchronization Therapy: A Secondary Analysis of the COMPANION Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(2):185-91.



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

Posicionamento

Posicionamento sobre Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia – 2019

Realização: Departamento de Cardiologia Clínica da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Conselho de Normatizações e Diretrizes: Fernando Bacal, Leandro Ioschpe Zimerman, Paulo Ricardo Avancini Caramori e Pedro A. Lemos

Coordenador de Normatizações e Diretrizes: Ludhmila Abrahão Hajjar

Presidente do Departamento de Cardiologia Clínica: João Luiz Fernandes Petriz

Coordenador do Posicionamento: Carlos V. Serrano Jr.

Autores do Posicionamento: Carlos V. Serrano Jr.,^{1,2,3} Alexandre de M. Soeiro,^{1,3} Tatiana C. A. Torres Leal,¹ Lucas C. Godoy,¹ Bruno Biselli,¹ Luiz Akira Hata,¹ Eduardo B. Martins,¹ Isabela C. K. Abud-Manta,^{1,2} Caio A. M. Tavares,¹ Francisco Akira Malta Cardozo,^{1,3} Múcio Tavares de Oliveira Jr.¹

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,² São Paulo, SP – Brasil

Hospital Beneficência Portuguesa Mirante,³ São Paulo, SP – Brasil

Este posicionamento deverá ser citado como:

Serrano Jr. CV, Soeiro AM, Leal TCAT, Godoy LC, Biselli B, Hata LA et al. Posicionamento sobre Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia – 2019. Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):111-134.

Nota: estas Diretrizes se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência:

Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907. E-mail: scb@cardiol.br

Posicionamento

Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores do Posicionamento sobre Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia – 2019

Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador das Diretrizes:

Nomes Integrantes do Posicionamento	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados à diretriz em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
Alexandre de Matos Soeiro	Não	Servier, Daiichi Sankyo	Não	Não	Sanofi	Não	Não
Bruno Biselli	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Caio de Assis Moura Tavares	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Carlos Vicente Serrano Júnior	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Eduardo Bello Martins	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Francisco Akira Malta Cardozo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Isabela C. K. Abud-Manta	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lucas Colombo Godoy	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luiz Akira Hata	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Múcio Tavares de Oliveira Júnior	Não	Boehringer Ingelheim, EMS	Sanofi Aventis, Boehringer Ingelheim, Roche Diagnostica, Philips Healthcare, Torrent Pharma	Torrent Pharma	Boehringer Ingelheim, Merck	EMS, Novartis, Torrent Pharma	Não
Tatiana C. A. Torres Leal	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Posicionamento

Sumário

1. Introdução.....	113
2. Terapia Antitrombótica em Pacientes em Uso de Anticoagulantes Oraais Submetidos à Intervenção Coronária Percutânea.....	113
2.1. Introdução.....	113
2.2. Manejo dos Antitrombóticos e Momento da Intervenção Coronária Percutânea.....	115
2.3. Escolha do Tipo de Stent na Intervenção Coronária Percutânea.....	115
2.4. Terapia Antitrombótica em Longo Prazo Após Intervenção Coronária Percutânea.....	115
3. Duração de Dupla Antiagregação Plaquetária Após Intervenção Coronária Percutânea.....	118
3.1. Introdução.....	118
3.2. Escores de Risco.....	120
3.3. Duração de Dupla Antiagregação Plaquetária Após Intervenção Coronária Percutânea em Doença Arterial Coronária Estável.....	120
3.4. Duração da Dupla Antiagregação Após Intervenção Coronária Percutânea em Síndrome Coronária Aguda.....	120
4. Reversão dos Novos Anticoagulantes.....	121
4.1. Introdução.....	121
4.2. Antídotos.....	121
4.3. Idarucizumabe.....	122
4.3.1. Adexanet Alfa.....	122
4.4. Terapias Alternativas.....	122
5. Anticoagulação na Cardioversão de Fibrilação Atrial.....	123
5.1. Introdução.....	123
5.2. Estratégias para Anticoagulação Pericardioversão de Fibrilação Atrial.....	124
6. Anticoagulação e Antiagregação Plaquetária em Pacientes com Forame Oval Patente.....	126
6.1. Introdução.....	126
6.2. Relação entre Forame Oval Patente e Acidente Vascular Encefálico Criptogênico.....	127
6.3. Evidências para Uso de Antiagregantes Plaquetários ou Anticoagulantes em Pacientes com Forame Oval Patente.....	128
7. Terapia Antitrombótica em Pacientes Oncológicos com Trombocitopenia.....	129
7.1. Introdução.....	129
7.2. Terapia Antitrombótica.....	129
Referências.....	130

1. Introdução

Em 2013, a Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou as “Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia”. Ao longo dos últimos anos, novos estudos foram realizados, fornecendo informações importantes sobre o uso desses medicamentos, tanto de maneira isolada quanto em associações. É hora, portanto, de revermos as nossas diretrizes e atualizá-las com o novo conhecimento produzido.

Realizamos uma extensa revisão da literatura e optamos por enfatizar, nesta atualização, 6 grandes assuntos da prática clínica que sofreram inovações nos últimos anos ou que não tinham sido ainda abordados no documento anterior. Os temas desta atualização são:

1. Terapia antitrombótica em pacientes em uso de anticoagulantes orais submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP);

2. Duração de dupla antiagregação plaquetária após ICP;
3. Reversão dos novos anticoagulantes;
4. Anticoagulação na pericardioversão de fibrilação atrial (FA);
5. Anticoagulação e antiagregação plaquetária em pacientes com forame oval patente;
6. Terapia antitrombótica em pacientes oncológicos com trombocitopenia.

As tabelas de classes de recomendação e níveis de evidência desta atualização foram realizadas conforme a padronização a seguir.

Esperamos que este documento seja de proveito para todos aqueles que, no seu dia a dia, enfrentam os dilemas e as dúvidas sobre qual a melhor forma de se prescrever as várias opções e posologias de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários disponíveis.

Classes (graus) de recomendação

Classe I	Condições para as quais há evidências conclusivas, ou, na sua falta, consenso geral de que o procedimento é seguro, e útil/eficaz
Classe IIa	Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança, e utilidade/eficácia do procedimento. Peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. A maioria dos estudos/especialistas aprova
Classe IIb	Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança, e utilidade/eficácia do procedimento. Segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecida, não havendo predomínio de opiniões a favor
Classe III	Condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial

Níveis de evidência

Nível A	Dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou de meta-análise robusta de estudos clínicos randomizados
Nível B	Dados obtidos a partir de meta-análise menos robusta, a partir de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais)
Nível C	Dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas

Tabela 1 – Critérios de CHA₂DS₂ VASc

	Descrição	Pontos
C	Insuficiência cardíaca	1
H	Hipertensão	1
A ₂	Idade (≥ 75 anos)	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	AIT ou AVE prévio	2
V	Doença vascular (IAM prévio, DAP ou placa aórtica)	1
A	Idade (65-74 anos)	1
Sc	Sexo (se feminino)	1

AIT: ataque isquêmico transitório; AVE: acidente vascular encefálico; DAP: doença arterial periférica; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Tabela 2 – Critério de HAS-BLED

	Fator de risco	Pontos
H	Hipertensão arterial (PAS > 160 mmHg)	1
A	Disfunção renal = ClCr ≤ 50 mL/min ou creatinina ≥ 2,26 mg/dL ou hemodiálise ou transplante renal	1
	Disfunção hepática = [bilirrubina ≥ 2x LSN + (AST ou ALT ou FALC ≥ 3 LSN)] ou cirrose hepática	1
S	AVE prévio	1
B	Sangramento prévio ou predisposição a sangramentos	1
L	RNI lábil ou < 60% do tempo na faixa terapêutica	1
E	Idade > 65 anos	1
D	Fármacos (AINE/AINH, antiplaquetários)	1
	Abuso de álcool (> 20 U por semana)	1

AINE/AINH: anti-inflamatório não esteroide hormonal; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; AVE: acidente vascular encefálico; ClCr: clearance de creatinina; FALC: fosfatase alcalina; LSN: limite superior da normalidade; PAS: pressão arterial sistólica; RNI: relação normalizada internacional; U: unidades.

2. Terapia Antitrombótica em Pacientes em Uso de Anticoagulantes Orais Submetidos à Intervenção Coronária Percutânea

2.1. Introdução

Aproximadamente 6 a 8% dos pacientes submetidos à ICP têm indicação concomitante de utilização de anticoagulantes orais em longo prazo, devido a vários motivos como FA, valvas mecânicas ou tromboembolismo.¹⁻⁴ Dessa forma, definir a melhor maneira de tratar esses pacientes torna-se fundamental, principalmente quanto à associação de medicamentos antiplaquetários e anticoagulantes.

Em todos os pacientes em uso de anticoagulantes orais que serão submetidos à ICP, é necessário que se proceda à avaliação da necessidade de manutenção da anticoagulação e ao cálculo do risco de sangramento.

Quando o motivo da anticoagulação for FA, o escore CHA₂DS₂-VASC deve ser utilizado e somente indicada sua manutenção quando ≥ 1 em homens ou ≥ 2 em mulheres (Tabela 1). Já em pacientes com eventos tromboembólicos ou próteses valvares mecânicas, a anticoagulação deve ser mantida independentemente de qualquer avaliação.⁵⁻⁷

O risco de sangramento deve ser acessado através do escore HAS-BLED (Tabela 2). Quando ≥ 3, o paciente é classificado como de alto risco de

Posicionamento

sangramento. Isso não deve contraindicar qualquer forma de tratamento, no entanto, deixa claro que o indivíduo deve ser acompanhado com consultas mais frequentes e que é necessário tentar modificar os fatores de risco presentes dentro de escore para que seu risco seja reduzido.⁶⁻⁸

2.2. Manejo dos Antitrombóticos e Momento da Intervenção Coronária Percutânea

A interrupção da anticoagulação oral (ACO) periprocedimento pode aumentar tanto a taxa de sangramento quanto a de eventos tromboembólicos.

Apesar de não haver evidências consistentes, a introdução de anticoagulantes parenterais em pacientes em uso de varfarina deve ser considerada apenas quando RNI (relação normatizada internacional) estiver menor que 2,5. A ICP pode ser realizada em uso do anticoagulante, no entanto, deve ser postergada, se possível, até que o paciente apresente RNI < 1,5, a menos que haja situações de emergência e levando-se em consideração o alto risco isquêmico do mesmo (*GRACE* escore > 140, *TIMI* escore ≥ 5, angina recorrente, angina refratária, instabilidade hemodinâmica ou presença de arritmias ventriculares).^{7,8}

Já em pacientes em uso de novos anticoagulantes orais (NOACs) também não existem evidências se a anticoagulação parenteral ou a ICP podem ser realizadas precocemente ou não. Novamente, quando o risco isquêmico for muito elevado, a ICP deve ser realizada precocemente ainda sob efeito da medicação. No entanto, quando o risco isquêmico permitir, o procedimento deve ser postergado. Para aqueles com *clearance* de creatinina > 50 mL/min, o efeito pleno do NOAC pode ser considerado revertido após 24 horas da administração da última dose, ao passo que, naqueles com *clearance* de creatinina entre 30 e 50 mL/min, o prazo seria de 48 horas. Dessa forma, após esse período, o paciente teoricamente pode ser submetido à ICP sob menor risco de sangramento. Já a anticoagulação parenteral pode ser realizada caso a ICP seja precoce independentemente do horário da última dose administrada do NOAC.^{7,8}

Em todos os pacientes com ACO, a prioridade de acesso vascular deve ser sempre radial, sendo realizado acesso femoral somente em caráter de exceção.

A utilização de dupla antiagregação plaquetária pré-ICP nesse grupo de pacientes deve ser evitada de rotina. O uso de clopidogrel deve ser realizado apenas após a definição da anatomia coronária e a indicação de angioplastia coronária com *stent*. Já o uso de prasugrel ou ticagrelor está contraindicado nessa situação por não haver evidências suficientes que confirmem segurança nesse contexto. O ácido acetilsalicílico (AAS) deve ser

usado sempre em dose mínima, preferencialmente abaixo de 100 mg ao dia.^{7,8}

O uso de inibidores de bombas de prótons como profilaxia de úlcera de estresse nesse grupo de pacientes deve ser considerado como primeira escolha devido ao risco elevado de sangramento gastrointestinal.^{7,8}

2.3. Escolha do Tipo de *Stent* na Intervenção Coronária Percutânea

A escolha do tipo de *stent* (*stents* farmacológicos de última geração ou *stents* convencionais) em pacientes que necessitam de anticoagulação plena ainda gera discussão.

Resultados do estudo DAPT (*Dual Antiplatelet Therapy*) (ver tópico 2.2) mostraram que o benefício do uso da dupla antiagregação plaquetária prolongado independe do tipo de *stent* utilizado e que o risco de eventos coronarianos em pacientes que suspenderam a terapia devido à necessidade de cirurgia não-cardíaca foi o mesmo com *stent* farmacológico ou convencional.⁹⁻¹¹

Além disso, dois estudos randomizados demonstraram superioridade dos *stents* farmacológicos de segunda geração sobre os *stents* convencionais em pacientes com alto risco de sangramento, que não podem tolerar o uso de dupla terapia antiplaquetária por tempo prolongado.^{12,13}

Dessa forma, a escolha do *stent* deve ser individual e baseada na anatomia coronária e no risco de sangramento. No entanto, não há motivos que contraindiquem o uso de *stents* farmacológicos nesse grupo de pacientes.

2.4. Terapia Antitrombótica em Longo Prazo Após Intervenção Coronária Percutânea

As primeiras evidências sobre o assunto começaram a ser publicadas apenas nos últimos cinco anos, o que torna o assunto ainda controverso e duvidoso.

Em 2012, dados do registro *DANISH* em pacientes com FA e infarto agudo do miocárdio mostraram que em 90 dias o risco de sangramento aumentou significativamente com o uso da tripla terapia comparado com anticoagulação associada à apenas um antiplaquetário (*hazard ratio*, HR = 1,47, IC 95% 1,04 a 2,08) sem diferenças nas taxas de eventos isquêmicos (HR = 1,15, IC 95% 0,95 a 1,40). Dessa forma, a análise desse estudo observacional sugeria a não realização de tripla terapia de rotina.^{14,15}

O estudo *WOEST* (*What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with OAC and coronary STenting*) foi o primeiro estudo prospectivo e randomizado com 573 pacientes publicado sobre o assunto. Todos os pacientes tinham indicação de ACO

(69% por FA) e ICP. Os pacientes foram divididos em dois grupos: varfarina e clopidogrel e; varfarina, clopidogrel e AAS 80mg/dia. Esse esquema de tratamento foi mantido por 30 dias quando o *stent* era convencional e 12 meses quando era farmacológico. O desfecho primário foi qualquer sangramento por escore TIMI. Ao final de um ano, observou-se redução significativa de sangramentos no grupo de dupla terapia (19,5% versus 44,9%; HR = 0,36, IC 95% 0,26 a 0,50, $p < 0,001$). Não houve diferença nas taxas de sangramentos maiores, assim como de infarto agudo do miocárdio, trombose de *stent* ou acidente vascular encefálico (AVE). No entanto, observou-se menor mortalidade no grupo de dupla terapia (2,5% versus 6,4%, $p = 0,027$).¹⁶

Em 2015, o estudo *ISAR-TRIPLE (Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation)*, multicêntrico e randomizado, com 614 pacientes, realizado na Alemanha e Dinamarca, avaliou se reduzir a duração da terapia clopidogrel de 6 meses para 6 semanas após a implante de *stent* farmacológico seria associado com um resultado clínico líquido superior em pacientes recebendo aspirina concomitante e varfarina. Foram incluídos pacientes em uso de anticoagulantes orais há, no mínimo, 12 meses por FA e que receberam *stent* farmacológico por angina estável ou síndrome coronária aguda (SCA). Os desfechos primários foram: morte, infarto agudo do miocárdio, trombose de *stent*, AVE e sangramento maior em 9 meses. Não se observaram diferenças em relação aos desfechos primários entre os dois grupos (9,8 % versus 8,8%; HR = 1,14, IC 95% 0,68 a 1,91; $p = 0,63$). No entanto, a incidência de sangramento menores foi maior no grupo que usou clopidogrel por 6 meses (10,9% versus 7,3%, $p = 0,03$).¹⁷

Em relação aos NOACs, o estudo *PIONEER AF-PCI* avaliou de forma prospectiva e randomizada qual a melhor estratégia de tratamento farmacológico utilizando rivaroxabana em pacientes submetidos à ICP com necessidade de ACO devido a FA. Foram incluídos 2124 pacientes e divididos em 3 grupos: rivaroxabana 15 mg + inibidor P2Y12 por 12 meses; rivaroxabana 2,5 mg 2 × ao dia + AAS + inibidor P2Y12 por 1, 6 e 12 meses e; varfarina + AAS + inibidor P2Y12 por 1, 6 e 12 meses. Cerca de 93% dos pacientes usaram clopidogrel como antiagregante de escolha e 65% implantaram *stents* farmacológicos. Aproximadamente 50% dos casos eram SCA. O desfecho primário avaliado foi sangramento clinicamente relevante pelo critério TIMI. Foram observadas taxas de sangramento de 16,8% × 18,0% × 26,7% respectivamente entre os grupos ($p < 0,001$). As taxas de mortalidade, AVE e eventos cardiovasculares não apresentaram diferenças significativas. Os autores concluíram que em pacientes

com FA e necessidade de angioplastia com *stent*, as estratégias de dupla terapia ou tripla terapia com dose reduzida de rivaroxabana foram mais seguras e reduziram taxas de sangramento comparativamente à tripla terapia convencional.¹⁸

Seguindo a mesma linha, em 2017, o estudo *REDUAL-PCI (The Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AF That Undergo a PCI With Stenting)* prospectivo, multicêntrico e randomizado incluindo 2.725 pacientes com FA submetidos à ICP, divididos entre tripla terapia (varfarina + clopidogrel/ticagrelor + AAS) versus dabigatrana + clopidogrel/ticagrelor. O desfecho primário foi sangramento maior ou clinicamente relevante. Além disso, foi testada não inferioridade na dupla terapia em relação a eventos tromboembólicos, morte e revascularização. A taxa de sangramento foi de 15,4% no grupo que usou 110mg de dabigatrana × 26,9% no grupo tripla terapia ($p < 0,001$ para não inferioridade). Entre pacientes que usaram 150 mg de dabigatrana, a taxa de sangramento foi de 20,2% × 25,7% no grupo tripla terapia ($p < 0,001$ para não inferioridade). A taxa de eventos combinados foi de 13,7% × 13,4% entre os grupos dupla e tripla terapia ($p = 0,005$ para não inferioridade). Observou-se, principalmente, redução de necessidade de revascularização. Dessa forma, o uso da dupla terapia com dabigatrana mostrou ser não inferior à tripla terapia. Assim como no estudo *PIONEER AF-PCI*, o estudo *REDUAL-PCI* não teve poder para mostrar diferenças em eventos coronários ou morte, sendo somente possível a avaliação de segurança.¹⁹

Sendo assim, o uso de tripla terapia deve ser considerado somente em pacientes com baixo risco hemorrágico por menor tempo possível (preferencialmente 1 mês, podendo ser estendido até 6 meses), permanecendo após esse período o uso do anticoagulante associado a um antiplaquetário apenas. No entanto, quando houver alto risco isquêmico (Tabela 3) e também alto risco hemorrágico, recomenda-se que se use tripla terapia por, no máximo, 1 mês ou inicie-se diretamente dupla terapia com anticoagulante e clopidogrel (Tabela 4 e Figura 1).

Já nos pacientes com alto risco de sangramento e baixo risco isquêmico, seguindo os resultados dos principais estudos publicados, a recomendação atual é que se comece diretamente dupla terapia com anticoagulante e clopidogrel desde o início (Tabela 4 e Figura 1).

Preferencialmente, recomenda-se que se usem NOACs em vez da varfarina, devido à sua previsibilidade de efeito. Além disso, o NOAC deve ser escolhido de acordo com o conhecimento médico já estabelecido nesse contexto e nas doses previamente estudadas

Posicionamento

Tabela 3 – Definição de alto risco isquêmico em longo prazo

História prévia de trombose de <i>stent</i> sob terapia antiplaquetária adequada
Angioplastia de artéria “derradeira”
Doença coronária multiarterial, principalmente em diabéticos
Insuficiência renal crônica (CICr < 60 mL/min)
Pelo menos 3 <i>stents</i> e/ou 3 lesões tratadas
ICP em bifurcações, com pelo menos 2 <i>stents</i> colocados
Comprimento total da área coberta de <i>stent</i> > 60 mm
Tratamento de oclusão coronária crônica

CICr: clearance de creatinina.

Tabela 4 – Recomendações sobre o manejo de pacientes com necessidade de anticoagulação oral submetidos à intervenção coronária percutânea

Indicações	Classe de recomendação	Nível de evidência
A avaliação da necessidade de manutenção da anticoagulação e o cálculo do risco de sangramento devem ser realizados em todos os pacientes através dos escores de CHA2DS2-VASc e HAS-BLED, respectivamente	IIa	C
Durante a ICP, a prioridade de acesso vascular deve ser sempre radial, sendo realizado acesso femoral somente em caráter de exceção	IIa	C
O uso de tripla terapia deve ser considerado pelo menor tempo possível, devido ao alto risco hemorrágico associado	IIa	C
A utilização de NOACs deve ser preferida em relação à varfarina, devido sua previsibilidade de efeito	IIa	C
Quando optado pelo uso da varfarina, deve-se tentar manter o RNI próximo a 2,0	IIa	C
O uso de clopidogrel deve ser realizado apenas após a definição da anatomia coronária e a indicação de angioplastia coronária com <i>stent</i> , evitando-se sua administração de rotina pré-ICP	IIa	C
O uso de prasugrel ou ticagrelor está contraindicado nessa situação	III	C
O AAS deve ser usado sempre em dose mínima, preferencialmente ≤ 100 mg ao dia	IIa	C
O uso de inibidores de bombas de prótons como profilaxia de úlcera de estresse nesse grupo de pacientes deve ser considerado como primeira escolha devido ao risco elevado de sangramento gastrointestinal	IIa	C
O uso de tripla terapia deve ser considerado em pacientes com baixo risco hemorrágico por menor tempo possível (preferencialmente um mês, podendo ser estendido até 6 meses), permanecendo após esse período o uso do anticoagulante associado a um antiplaquetário apenas	IIa	B
Quando houver alto risco isquêmico e também alto risco hemorrágico, recomenda-se que se use tripla terapia por, no máximo, um mês ou inicie-se diretamente dupla terapia com anticoagulante e clopidogrel	IIa	B
Nos pacientes com alto risco de sangramento e baixo risco isquêmico, deve-se introduzir diretamente dupla terapia com anticoagulante e clopidogrel desde o início	IIa	A
Quando se optar por uso de NOACs, a associação de dupla terapia entre clopidogrel 75 mg/dia e rivaroxabana 15 mg/dia ou dabigatrana 110 mg 2x ao dia devem ser a primeira escolha	IIb	B
A descontinuação do tratamento antiplaquetário deve ser considerada após 12 meses	IIa	B

AAS: ácido acetilsalicílico; ICP: intervenção coronária percutânea; NOAC: novo anticoagulante oral; RNI: relação normatizada internacional.

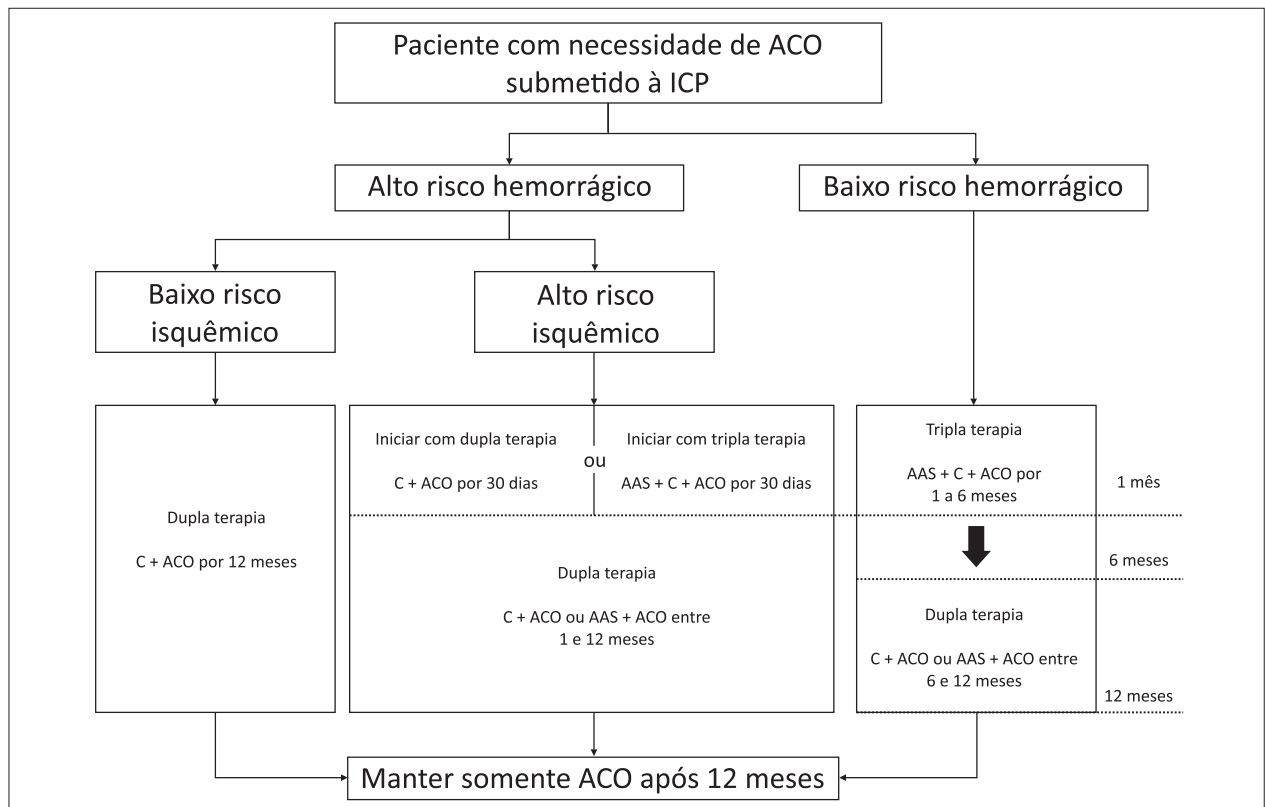


Figura 1 – Esquema representativo das indicações da associação de terapias antitrombóticas de acordo com o risco isquêmico e hemorrágico. ACO: anticoagulante oral; ICP: intervenção coronária percutânea; C: clopidogrel.

em trabalhos científicos. Quando se opta pelo uso de varfarina, o RNI deve ser mantido próximo a 2,0.

Após 12 meses do último evento coronário, recomenda-se que o uso de antiplaquetários seja suspenso. As evidências para essa conduta são escassas, no entanto, baseiam-se em estudo que mostraram que o após um ano a anticoagulação é superior ao uso de AAS e sua combinação não traz benefício adicional, além de aumentar a taxa de sangramentos.²⁰ Terapia associada entre clopidogrel e ACO pode ser prolongada além de um ano em pacientes com alto risco isquêmico e com próteses mecânicas valvares.

3. Duração de Dupla Antiagregação Plaquetária Após Intervenção Coronária Percutânea

3.1. Introdução

O uso da associação dos inibidores P2Y12 à monoterapia com AAS é conhecida como grande aliada no manejo dos pacientes com doença arterial coronária (DAC), tanto aguda quanto estável, e reduz o risco de fenômenos aterotrombóticos assim como as taxas de

trombose do *stent* após ICP²¹⁻²³ Entretanto, essa redução do risco isquêmico tem uma associação indiscutível com maiores taxas de sangramento.²²⁻²⁵

O estado da arte está em pesar o risco e benefício da dupla terapia, assim como a duração do tratamento através de ponderações em relação às características clínicas, características anatômicas das lesões abordadas e do tipo de *stent* utilizado.

O risco de trombose de *stent* em pacientes que foram submetidos à ICP com *stents* convencionais (metálicos) é muito mais frequente nos primeiros dias e semanas após o procedimento. Dessa forma, a dupla antiagregação plaquetária é recomendada por um mês.²⁶ Com o advento dos *stents* farmacológicos, os *stents* convencionais foram reservados, idealmente, para os pacientes com risco muito alto de sangramento e que necessitam de um período mais curto (ao menos um mês) de dupla antiagregação. Entretanto, no Brasil, o *stent* convencional metálico ainda é utilizado principalmente em serviços públicos.

As trombooses em *stents* farmacológicos de primeira geração intensificaram a visão sobre a duração da

Posicionamento

terapia no passado.²⁷ Apesar de um risco relativo ainda considerável, a trombose tardia ou muito tardia em *stents* farmacológicos de segunda, terceira e quarta geração reduziu-se consideravelmente com a modernização das drogas eluídas e do material utilizado. Dessa forma, permitiu-se que a duração da dupla terapia seja a mínima possível, visto que o risco de sangramento não justifica o benefício absoluto pequeno na redução nas trombozes muito tardias. O uso de *stents* farmacológicos de primeira geração já é infrequente no Brasil. Assim, as recomendações dessa diretriz excluem a discussão da duração do tratamento após o implante percutâneo desse tipo de *stent*.

O uso de *stents* absorvíveis em alguns centros já é uma realidade. Não há estudos específicos com esse tipo de *stent* para determinar o tempo ideal da dupla agregação plaquetária, apesar de existir uma recomendação para o tratamento durar em torno de 12 meses de tratamento. Algumas metanálises sugerem uma taxa maior de trombose nesse tipo de *stent* em comparação aos *stents* farmacológicos nos primeiros 30 dias após implante. Indica-se, portanto, o uso de inibidores P2Y12 mais potentes nesse perfil de pacientes. Há ainda um aumento do risco de trombose muito tardia e dessa forma, o tratamento mais longo (maior que 12 meses) pode ser considerado em pacientes com baixo risco de sangramento. Entretanto, ainda faltam estudos específicos para reforçar essa recomendação.²⁸⁻³¹

3.2. Escores de Risco

Existem vários fatores de risco conhecidos relacionados a maiores taxas de eventos isquêmicos e episódios de sangramentos. Alguns desses fatores também estão relacionados a ambas situações, o que faz com que a decisão médica seja ainda mais complexa.

Atualmente dispomos de escores de risco implementados internacionalmente que auxiliam na ponderação sobre estender o tratamento, levando-se em consideração o risco de sangramento frente ao benefício da redução do risco aterotrombótico.^{32,33} A partir de estudos, foram elaborados 2 escores: DAPT score e PRECISE-DAPT score.

O DAPT score (Tabela 5) foi desenvolvido a partir da análise de 11.648 pacientes incluídos no DAPT trial (*Dual Antiplatelet Therapy Study*) e validado em 8.136 pacientes que participaram do PROTECT trial (*Patient related outcomes with Endeavor vs Cypher Stenting*). Foram identificados 9 fatores: idade, insuficiência cardíaca (IC) ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida, implante de *stent* em enxerto de veia safena, infarto agudo do miocárdio (IAM) na apresentação inicial, IAM ou ICP prévia, *stent* eluído

Tabela 5 – Fatores utilizados para o cálculo do escore DAPT. Escore ≥ 2 está associado a risco-benefício favorável enquanto escore < 2 está associado a um risco-benefício desfavorável

Variáveis	Pontos
Idade ≥ 75 anos	-2
Idade entre 65 e < 75 anos	-1
Idade < 65 anos	0
Tabagismo atual	1
Diabetes melito	1
IAM na apresentação inicial	1
ICP ou IAM prévio	1
Diâmetro do <i>stent</i> < 3 mm	1
<i>Stent</i> eluído com paclitaxel	1
IC ou FEVE reduzida	2
ICP em enxerto de veia safena	2

IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; ICP: intervenção coronária percutânea; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

com paclitaxel, diabetes, diâmetro do *stent* < 3 mm, tabagismo atual, resultando em uma somatória de pontos que variam de -2 a +10. Pacientes com escore DAPT alto (≥ 2) têm maiores benefícios com o uso prolongado da dupla terapia antiagregante, avaliados no estudo em questão em um período médio de 30 meses, visto redução de IAM, trombose de *stent* e eventos cardio e cerebrovasculares, frente a um pequeno aumento do risco de sangramento (NNT = 34 versus NNH = 272). Por outro lado, pacientes com DAPT escore baixo (< 2) apresentaram aumento do risco de eventos relacionados a sangramentos sem reduzir a taxa de eventos cardio e cerebrovasculares (NNH 64).³²

O PRECISE-DAPT (*Predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy*) incluiu 14.963 pacientes submetidos à ICP eletiva, urgente ou emergencial randomizados em diferentes tempo de duração da dupla terapia antiagregante – longa duração (12 a 24 meses) e curta duração (3 a 6 meses) – em relação a um risco de sangramento baseados em 5 fatores: idade, *clearance* de creatinina, hemoglobina, contagem de leucócitos ou sangramento espontâneo prévio (calculadora disponível em www.precisedaptscore.com). Nos pacientes com escore PRECISE-DAPT alto (≥ 25), a terapia prolongada foi associada a elevadas taxas de sangramento, frente a nenhum benefício isquêmico, diferentemente dos pacientes com escore PRECISE-DAPT baixo que apresentaram eventos isquêmicos adversos combinados baixos sem aumento significativo do risco de sangramento.³³

Faltam evidências científicas testadas em estudos randomizados para avaliarem o real valor desses escores em melhorar os desfechos em longo prazo dos pacientes em uso de dupla terapia antiagregante submetidos à ICP. No entanto, sua utilização pode ser considerada para individualizar a decisão, ponderando-se os riscos e benefícios de se prolongar a dupla antiagregação plaquetária.

3.3. Duração de Dupla Antiagregação Plaquetária Após Intervenção Coronária Percutânea em Doença Arterial Coronária Estável

A dupla antiagregação em pacientes estáveis não é indicada de rotina para pacientes em tratamento clínico. Sua indicação só é efetivamente necessária após ICP, sendo preferencial a combinação AAS e clopidogrel.

Não há evidência com estudos randomizados do uso de prasugrel e ticagrelor como opção ao clopidogrel nesse perfil de pacientes. Entretanto, são opções que podem ser consideradas em pacientes com alto risco aterotrombótico em que há evidência da não efetividade do clopidogrel baseado em desfechos clínicos prévios ou quando submetido a implante de *stent* absorvível.

Dos estudos que avaliaram a duração da dupla antiagregação plaquetária (AAS e clopidogrel) em pacientes estáveis, 3 são mais recentes e compararam 6 meses contra 12 a 24 meses do tratamento. O *ISAR-SAFE* (*Safety and efficacy of 6 months of dual antiplatelet therapy after drug eluting stenting*),³⁴ o maior deles, randomizou 4.005 pacientes e confirmou que não há

benefício e redução de eventos isquêmicos com o uso da dupla antiagregação por 12 meses em comparação a 6 meses. Achados semelhantes também foram encontrados no *ITALIC* (*Is there a life for DES after discontinuation of clopidogrel?*)³⁵ e *SECURITY* (*Second generation drug-eluting stent implantation followed by six-versus twelve-month dual antiplatelet therapy*).³⁶

Outras metanálises^{37,38} mostraram que a duração de 12 meses da terapia não acrescentou benefícios em relação à redução de eventos isquêmicos quando comparada à duração mais curta (< 6 meses, incluindo avaliação de estudos que analisaram 3 meses da terapia), sendo uma opção para pacientes com risco maior de sangramento.

Tanto o *DAPT trial* assim como outras metanálises³⁷⁻³⁹ demonstraram que, além de redução de eventos isquêmicos, trombose de *stent*, taxas de infarto e aumento das taxas de sangramento, a terapia muito prolongada com mais de 12 meses mostrou uma relação possível, porém fraca, com aumento da mortalidade geral.

Assim sendo, a recomendação dessa diretriz baseia-se na duração média de 6 meses para dupla antiagregação após ICP em pacientes estáveis, sendo possível considerar um período de 3 meses para os pacientes com alto risco de sangramento. O uso muito prolongado (> 12 meses) não é indicado de rotina e pode ser considerado de acordo com perfil clínico e anatômico dos pacientes (Tabela 6).

Tabela 6 – Recomendações sobre duração de dupla antiagregação plaquetária após intervenção coronária percutânea em doença arterial coronária estável

Indicações	Classe de recomendação	Nível de evidência
Em pacientes com DAC estável submetidos à ICP e necessidade de dupla antiagregação plaquetária, o clopidogrel (75 mg) associado a uma dose de AAS (75 a 200 mg) é a associação preferencial	I	A
O uso de <i>stent</i> farmacológico é sempre preferencial ao <i>stent</i> convencional, independente da duração da dupla antiagregação plaquetária	I	A
Em paciente com DAC estável, submetidos à ICP com <i>stent</i> farmacológico, a dupla antiagregação plaquetária deve ser mantida por um período mínimo de 6 meses, independentemente do tipo de <i>stent</i>	I	A
Em paciente com DAC estável submetidos à ICP com <i>stent</i> convencional, a dupla antiagregação plaquetária pode ser mantida por um período mínimo de 1 mês frente a um risco alto de sangramento	I	A
Em paciente com DAC estável submetidos à ICP com <i>stent</i> farmacológico que apresentam alto risco de sangramento, a suspensão da dupla antiagregação plaquetária pode ser considerada	IIa	B
Em pacientes com DAC estável submetidos à ICP com <i>stent</i> farmacológico, que toleraram o tempo habitual da dupla antiagregação plaquetária sem apresentar sangramentos, que apresentem baixo risco de sangramentos e alto risco aterotrombótico (DAPT score ≥ 2 e PRECISE-DAPT < 25), é possível manter a terapia antiagregante por > 6 meses e ≤ 30 meses	IIb	A

AAS: ácido acetilsalicílico; DAC: doença arterial coronária; ICP: intervenção coronária percutânea.

Posicionamento

3.4. Duração da Dupla Antiagregação Após Intervenção Coronária Percutânea em Síndrome Coronária Aguda

O ticagrelor e prasugrel são inibidores P2Y12 preferenciais para os pacientes submetidos à ICP após SCA.

Em pacientes que apresentaram uma SCA, o risco isquêmico permanece mais elevado até aproximadamente um ano após o evento, mesmo após tratadas as lesões culpadas e não culpadas.^{22,20,40,41} Os grandes estudos que afirmaram os benefícios do ticagrelor e prasugrel frente ao clopidogrel contemplaram a redução de eventos com a duração do tratamento por uma média de 12 meses.

Uma metanálise de 3 estudos que comparavam 3, 6 e 12 meses da dupla terapia, incluindo 11.473 pacientes, dos quais 4.758 eram portadores de SCA, demonstrou que a duração da dupla antiagregação por ≤ 6 meses foi associado a um aumento do risco de infarto, mas sem significância estatística. Levando em consideração o número menor de pacientes agudos comparativamente aos estudos que demonstraram os reais benefícios da dupla antiagregação intensificada com ticagrelor e prasugrel (*TRITON* e *PLATO*), a descontinuação da terapia antiplaquetária dupla pode ser considerada em pacientes com risco aumentado de sangramento a partir de 6 meses.⁴²

O estudo *PEGASUS* avaliou pacientes que sofreram infarto 1 a 3 anos antes da randomização. Foram estudados a dose habitual de ticagrelor (90 mg a cada 12 horas), uma dose menor (ticagrelor 60 mg a cada 12 horas) e placebo, sendo que todos receberam AAS e foram acompanhados por um período médio de 33 meses. Houve redução significativa das taxas de infarto, morte de causa cardiovascular e AVE à custa de aumento de eventos relacionados a sangramento. Entretanto, a dose de 60mg demonstrou menores taxas de sangramento comparativamente à dose de 90mg de ticagrelor.⁴³

Dessa forma, a recomendação dessa diretriz orienta a realização da dupla antiagregação plaquetária por um mínimo de 12 meses em pacientes submetidos à ICP após SCA, podendo ser modificada para um tempo mínimo de 6 meses em caso de risco aumentado de sangramento. Da mesma forma que a doença coronária estável, o uso muito prolongado (>12 meses) não é indicado de rotina e pode ser considerado de acordo com perfil clínico e anatômico dos pacientes. Quando se opta por esse tratamento mais prolongado, a dose de ticagrelor 60mg a cada 12 horas por ser considerada em associação com AAS (Tabela 7).

4. Reversão dos Novos Anticoagulantes

4.1. Introdução

Apesar de os NOACs serem não inferiores aos antagonistas de vitamina K na prevenção de acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) em pacientes com fibrilação atrial e tratamento de trombose venosa profunda, os primeiros estão relacionados com menor risco de sangramentos maiores, particularmente acidente vascular encefálico hemorrágico (AVEh).⁴⁴

Além disso, apesar da atual indisponibilidade de antídotos para todos os NOACs, sangramentos maiores causados por esses fármacos não parecem levar a piores desfechos clínicos comparados com sangramentos em pacientes usuários de antagonistas de vitamina K que podem ter o efeito anticoagulante revertido rapidamente.⁴⁵

Com o aumento do uso na prática clínica de NOACs, o controle de eventos hemorrágicos e a necessidade de reversão do efeito anticoagulante para procedimentos de urgência em pacientes utilizando essas medicações tornou-se comum em unidades de emergência.

Tabela 7 – Recomendações sobre duração de dupla antiagregação plaquetária após intervenção coronária percutânea em síndrome coronária aguda

Indicações	Classe de recomendação	Nível de evidência
Em pacientes com SCA submetidos à ICP, independentemente do tipo do <i>stent</i> , a dupla antiagregação deve ser mantida por um período mínimo de 12 meses	I	A
Em pacientes com SCA submetidos à ICP com risco aumentado de sangramento, pode-se considerar manter o tempo de dupla antiagregação plaquetária por um período mínimo de 6 meses	IIa	B
Em pacientes com SCA submetidos à ICP com <i>stent</i> farmacológico, que toleraram o tempo habitual da dupla antiagregação plaquetária sem apresentar sangramentos, que apresentem baixo risco de sangramentos e alto risco aterotrombótico (DAPT score ≥ 2 e PRECISE-DAPT < 25), é possível manter a terapia antiagregante por > 12 meses e ≤ 30 meses	IIb	A

ICP: intervenção coronária percutânea; SCA: síndrome coronária aguda.

Além de medidas gerais (Tabela 8), a utilização de antídotos, terapias alternativas (p. ex., complexo protrombínico, fator VIIa, ácido tranexâmico) e acionamento de equipes especializadas (p. ex., hematologistas, endoscopistas, neurologista, neurocirurgiões, cirurgiões gerais, vasculares etc.) devem fazer parte de protocolos institucionais de reversão de anticoagulação em casos de sangramentos maiores ou procedimentos cirúrgicos de urgência em pacientes utilizando NOACs.⁴⁶

4.2. Antídotos

Três antídotos estão em diversas fases de desenvolvimento (Tabela 10). Até o momento, apenas o anticorpo monoclonal idarucizumabe, antídoto da dabigatana, é aprovado para uso comercial. O adexanet alfa, antídoto dos inibidores do fator Xa (rivaroxabana, apixabana e edoxabana), ainda não foi aprovado para uso comercial no Brasil. Por fim, o ciraparantag, ainda em estudos iniciais, é potencialmente capaz de neutralizar os efeitos tanto dos inibidores diretos da trombina, quanto dos inibidores do fator Xa (Tabelas 9 e 10).

As potenciais indicações para uso de antídotos dos NOACs incluem:

- Sangramento ameaçador a vida (p. ex., AVEh) ou sangramentos incontroláveis;
- Sangramentos persistentes apesar de medidas hemostáticas;
- Risco de sangramentos recorrentes por overdose de NOACs ou expectativa de retardo no metabolismo (p. ex., insuficiência renal);
- Sangramento em locais não compressíveis ou órgãos vitais (p. ex., retroperitônio, sangramento pericárdico, intraocular ou intramuscular com síndrome compartimental);
- Necessidade de intervenção ou cirurgia de emergência em pacientes de alto risco para sangramento que não possam esperar o tempo de metabolização do NOAC.

Tabela 8 – Medidas gerais no controle de sangramentos maiores em pacientes utilizando NOACs

Compressão mecânica quando possível
Determinação da última dose de NOAC
Coleta de exames (função renal, hepática, hemograma, coagulograma completo e fator anti-Xa)
Expansão volêmica e concentrado de hemácias quando necessário
Carvão ativado se ingestão de NOAC < 2 horas

NOAC: novo anticoagulante oral.

O uso de antídotos não parece ser necessário em pacientes que tenham tomado a última dose de NOAC há mais de 24 horas e apresentem *clearance* de creatinina > 60 mL/min. Em casos de cirurgias ou procedimentos eletivos ou que possam esperar o tempo de clareamento do NOACs, sangramentos controlados ou overdose de anticoagulante sem sangramento, o uso dos antídotos não deve ser indicado.⁴⁷

4.3. Idarucizumabe

O idarucizumabe é um fragmento de anticorpo monoclonal que neutraliza o efeito anticoagulante da dabigatana por ligação direta. Tanto a dabigatana quanto o idarucizumabe e a dabigatana-idarucizumabe apresentam eliminação renal.

O estudo prospectivo de fase 3 *REVERSE-AD (Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran)* mostrou que o uso intravenoso de 5 g de idarucizumabe (2 doses consecutivas de 2,5 g com intervalo de 15 minutos) reverteu o efeito anticoagulante da dabigatana com a normalização do tempo de trombina em mais de 98% dos pacientes, levando a uma hemostasia precoce em pacientes com sangramentos maiores e baixa taxa de eventos hemorrágicos em pacientes submetidos a cirurgias de urgência.⁴⁸

4.3.1. Adexanet Alfa

Adexanet alfa é uma proteína recombinante do fator Xa que se liga aos inibidores diretos e indiretos do fator Xa, removendo-os da circulação.

Estudo de fase 2 em idosos saudáveis demonstrou que a droga administrada por via intravenosa em *bolus* com posterior infusão contínua de 2 horas reverteu mais de 90% a atividade do fator anti-Xa da rivaroxabana e da apixabana.⁴⁹ O estudo de fase 3 em andamento *ANNEXA-4 (The Ability of Andexanet Alfa to Reverse the Anticoagulant Activity-4)* avaliará a eficácia e segurança do adexanet no controle de hemostasia de pacientes utilizando rivaroxabana, apixabana e edoxabana com sangramentos maiores. Uma análise interina do estudo com 67 pacientes mostrou uma redução da atividade de fator anti-Xa de 89% e 93% naqueles utilizando rivaroxabana e apixabana com 70% de hemostasia clínica.⁵⁰

4.4. Terapias Alternativas

O uso de plasma fresco congelado (PFC), concentrado de complexo protrombínico (CCP), fator VII recombinante ativado e ácido tranexâmico é sugerido como terapias alternativas em pacientes usuários de NOACs com eventos hemorrágicos ameaçadores à vida ou que necessitam de procedimentos de urgência na ausência de antídoto específico (Tabela 9).⁴⁶

Posicionamento

Tabela 9 – Reversão de efeito anticoagulante dos NOACs⁸

NOAC	Antídoto específico	Opções terapêuticas alternativas
Dabigatrana	Idarucizumabe 5 g IV (dividido em 2 doses de 2,5 g)	• CCP 50 UI/kg IV • Fator VIIa 90 mcg/kg IV a cada 2 horas • Ácido tranexâmico 15 a 30 mg/kg IV • Hemodiálise
Rivaroxabana	Anti fator XA (p. ex., adexanet alfa – não aprovado)	• CCP 50 UI/kg IV • Fator VIIa 90 mcg/kg IV a cada 2 horas • Ácido tranexâmico 15 a 30 mg/kg IV
Apixabana	Anti fator XA (p. ex., adexanet alfa – não aprovado)	• CCP 50 UI/kg IV • Fator VIIa 90 mcg/kg IV a cada 2 horas • Ácido tranexâmico 15 a 30 mg/kg IV
Edoxabana	Anti fator XA (p. ex., adexanet alfa – não aprovado)	• CCP 50 UI/kg IV • Fator VIIa 90 mcg/kg IV a cada 2 horas • Ácido tranexâmico 15 a 30mg/kg IV

CCP: concentrado de complexo protrombínico; Fator VIIa: fator VII recombinante ativado; IV: via intravenosa; NOAC: novo anticoagulante oral.

Estudos em modelo animal, in vitro e série de casos demonstraram melhora de parâmetros laboratoriais de coagulação em pacientes que utilizaram rivaroxabana.⁵¹⁻⁵³ Por outro lado, novas evidências sugerem uma superioridade de fator VII recombinante ativado e concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado (FEIBA) em relação ao CCP também em pacientes utilizando rivaroxabana.^{54,55} Em indivíduos saudáveis utilizando dabigatrana, um estudo randomizado e placebo-controlado falhou em mostrar benefícios do uso de CCP na melhora de parâmetros laboratoriais de coagulação.⁵⁶ Além disso, séries de casos mostram resultados controversos com a utilização de PFC, CCP, fator VII recombinante ativado e fibrinogênio.⁵⁷

A ausência de evidência de reversão clínica dos efeitos anticoagulantes dos NOACs com a utilização desses agentes hemostáticos alternativos, bem como dados conflitantes em relação a efeitos e dosagens ótimas, tornam controverso o uso rotineiro dessas medicações.

Por fim, a hemodiálise pode remover cerca de 49 a 57% da dabigatrana circulante em até 4 horas, visto que apenas 35% da droga é ligada a proteínas plasmáticas. Pacientes com insuficiência renal e overdose de dabigatrana podem se beneficiar da hemodiálise no contexto de eventos hemorrágicos maiores ou necessidade de procedimentos de urgência (Tabela 10). Rivaroxabana e apixabana, por serem altamente ligados a proteínas plasmáticas, não são removidos por hemodiálise.⁴⁶

5. Anticoagulação na Cardioversão de Fibrilação Atrial

5.1. Introdução

A FA é a arritmia sustentada mais frequente na prática clínica. Sua incidência e prevalência aumentam com a idade, sendo que nos maiores de 80 anos a prevalência chega a 8% da população.⁵⁸ Além disso, alguns estudos americanos mostram que essa prevalência vem aumentando cerca de 0,3% ao ano, com crescimento absoluto entre 1997 e 2007 de 4,5%.⁵⁸ O motivo para esse aumento, além do envelhecimento populacional, está relacionado à melhoria no tratamento de doenças cardíacas crônicas, que aumenta o número de indivíduos suscetíveis, assim como à melhoria das ferramentas diagnósticas, com maior documentação dessa arritmia.⁵⁹

A FA está associada a aumento do risco de AVE, além de insuficiência cardíaca e mortalidade total.⁶⁰⁻⁶⁴ Pelo menos 20% dos casos de AVE têm a FA como causa e, nesses casos, o AVE geralmente é mais grave e incapacitante que um AVE de origem isquêmica.⁶⁵⁻⁶⁷ Alguns estudos ainda mostram risco aumentado de distúrbios cognitivos nessa população, secundários a eventos embólicos assintomáticos.⁶⁸

A terapêutica antitrombótica tem papel fundamental na prevenção de eventos embólicos na presença de fatores de risco, sendo esse um dos principais pilares do tratamento, independentemente da estratégia adotada (controle de ritmo ou de frequência cardíaca).^{69,70} O risco

Tabela 10 – Recomendações sobre o uso de antídotos de NOACs

Indicações	Classe de recomendação	Nível de evidência
O uso de idarucizumabe em pacientes em uso de dabigatрана está indicado na dose de 5 g intravenosos quando houver necessidade de intervenção ou cirurgia de emergência em pacientes que não possam esperar o tempo de metabolização do anticoagulante ou em sangramentos ameaçadores a vida ou sangramentos incontroláveis	Ila	B
Em casos de cirurgias ou procedimentos eletivos ou que possam esperar o tempo de clareamento do NOACs, sangramentos controlados ou overdose de anticoagulante sem sangramento, o uso dos antídotos não deve ser indicado	III	C

NOAC: novo anticoagulante oral.

poder ser calculado pelo escore de CHA₂DS₂-VASC⁷¹ (vide Tabela 11), com indicação de anticoagulação cronicamente se houver pontuação maior ou igual a dois nesse escore, desde que não haja contraindicação e o risco de sangramento seja aceitável.

A varfarina é altamente eficaz na prevenção de fenômenos tromboembólicos na FA, com redução de 64% do risco nos pacientes adequadamente tratados.⁷²⁻⁷⁴ Porém, pelo menos metade dos pacientes não são adequadamente tratados, por motivos que variam desde a dificuldade de controle frequente de RNI até alto risco de sangramento.^{72,73} Além disso, pacientes em uso de varfarina nem sempre se encontram na faixa terapêutica adequada (em geral RNI entre 2 e 3), por ocorrência de interação medicamentosa (principalmente antibióticos e anti-inflamatórios), interação com alimentos, uso irregular da medicação, intercorrências clínicas agudas, entre outros.

Com a disponibilidade dos novos anticoagulantes nos últimos anos, houve melhoria em relação ao controle da anticoagulação, já que eles não requerem monitoração da RNI, têm pouca interação com medicamentos e alimentos e elevada eficácia e segurança, possibilitando aumentar a aderência ao tratamento e o número de pacientes tratados.⁷⁵ Os anticoagulantes já investigados são dabigatрана, rivaroxabana, apixabana e edoxabana. A dabigatрана é um inibidor direto da trombina e os outros três são bloqueadores do fator Xa e estão em uso na prática clínica para os pacientes com FA não valvar.

5.2. Estratégias para Anticoagulação Pericardioversão de Fibrilação Atrial

Quando há reversão da FA para ritmo sinusal, de forma espontânea ou intencional (cardioversão química ou elétrica), o risco de tromboembolismo em curto prazo aumenta ainda mais, sendo que a maioria dos eventos ocorre nos primeiros 10 dias após a reversão de ritmo.⁷⁶⁻⁸¹ O grupo com maior risco é o de pacientes com FA de duração maior que 48 horas (1 a 5% no primeiro mês, na ausência de anticoagulação).^{82,83}

A embolização é consequente ao deslocamento de trombo do átrio esquerdo após o retorno da contração síncrona, porém, também pode haver formação de trombo após a cardioversão, sendo esse o motivo de indicar-se a anticoagulação por pelo menos 4 semanas após a cardioversão mesmo para os pacientes de baixo risco.⁸⁴⁻⁸⁶

O risco de tromboembolismo pode ser reduzido para 0 a 0,9% com o uso de anticoagulação por pelo menos três semanas antes da cardioversão e por um mês após o procedimento.⁸⁵⁻⁸⁹ Ainda, outra opção, com menor tempo de anticoagulação, é a avaliação da presença de trombos atriais através da ecocardiografia transesofágica (ECOTE) e, na ausência de trombos, proceder à cardioversão, iniciando anticoagulação plena no momento do procedimento e mantendo por pelo menos 4 semanas.

A varfarina é o anticoagulante mais estudado neste cenário,⁹⁰⁻⁹⁹ porém há evidência suficiente para o uso dos novos anticoagulantes orais para a realização do procedimento e, inclusive, são preferíveis em alguns casos, como quando o paciente já faz uso de um anticoagulante novo, para encurtar o período de anticoagulação pré-cardioversão (com a varfarina, o tempo médio para ajuste e RNI adequado por pelo menos 3 semanas é de 6-8 semanas), ou quando há dificuldade para o controle da RNI.

No cenário pericardioversão, a rivaroxabana foi comparada a antagonistas da vitamina K no estudo X-VerT, que randomizou 1.504 pacientes com FA de duração maior que 48 horas ou desconhecida para receber um dos dois anticoagulantes. Não houve diferença significativa no desfecho primário, composto de ataque isquêmico transitório, AVE, embolia periférica, IAM e morte cardiovascular (0,51% × 1,02%; risco relativo: 0,5; intervalo de confiança de 95%: 0,15 a 1,73) ou no desfecho de segurança, sangramento maior (0,6% × 0,8%; risco relativo: 0,76; intervalo de confiança de 95%: 0,21 a 2,67). O tempo para se realizar cardioversão foi inferior no grupo rivaroxabana.⁷⁹ Além disso, análise *post hoc* do

Posicionamento

estudo ROCKET-AF também não mostrou diferença de eventos nos pacientes submetidos a cardioversão em uso de rivaroxabana ou varfarina (HR 1,38; 95% IC 0,61 a 3,11).¹⁰⁰

Em relação à dabigatrana, inibidor direto da trombina, em uma análise *post-hoc* do estudo *RE-LY*, observou-se que 1.983 cardioversões foram realizadas em 1.270 pacientes (dentre o total de mais de 18 mil pacientes randomizados no estudo original). A ocorrência de AVE ou embolia sistêmica em até 30 dias após a cardioversão foi similar entre os grupos que estavam recebendo anticoagulação pericardioversão com varfarina ou dabigatrana 110 mg 2×/dia ou dabigatrana 150 mg 2×/dia (respectivamente, 0,6%, 0,8% e 0,3%; $p > 0,05$). Da mesma maneira, não houve diferença nas taxas de sangramento entre os grupos (respectivamente, 0,6%; 1,7% e 0,6%; $p > 0,05$). Os resultados não foram alterados pela realização prévia de ECOTE.⁷⁷ Ainda, um estudo observacional dinamarquês evidenciou que ao comparar 456 pacientes com FA não valvar em uso de dabigatrana com 774 pacientes em uso de varfarina, houve redução na mediana do tempo para se realizar a primeira cardioversão (4,0 semanas, com intervalo interquartil [IIQ] de 2,9 a 6,5, e 6,9 semanas, com IIQ de 3,9 a 12,1, para dabigatrana e varfarina, respectivamente). Não foram observadas diferenças de eficácia ou segurança com ambos os fármacos.¹⁰¹

Em relação à apixabana, análise *post-hoc* do estudo *ARISTOTLE* comparou pacientes submetidos à cardioversão em uso de apixabana ou varfarina. Setecentas e quarenta e três cardioversões ocorreram em 540 pacientes, sendo 265 pacientes do grupo apixabana e 275 no grupo varfarina. A média etária em ambos os grupos foi similar (67 anos), a fração de ejeção média em ambos os grupos também foi parecida (ao redor de 52%) e o escore de CHADS2 médio no grupo apixabana foi de 1,8 ($\pm 1,0$) e no grupo varfarina foi de 1,9 ($\pm 1,1$; $p = 0,17$). Não foram evidenciados (zero) AVEs ou eventos embólicos em 30 dias em nenhum dos grupos e apenas 1 episódio de sangramento maior ocorreu em cada grupo.⁷⁸ Esses dados foram posteriormente confirmados no *EMANATE trial*, apresentado no Congresso Europeu de Cardiologia de 2017 (aguarda publicação). Neste estudo, 1.500 pacientes foram randomizados para receber apixabana ou heparina/varfarina (tratamento convencional) até 48h antes da cardioversão. A idade média de ambos os grupos foi ao redor de 64 anos e o escore de CHA₂DS₂-VASC médio foi de 2,4 nos dois tratamentos. Não foram observados eventos isquêmicos no grupo apixabana, enquanto 6 eventos ocorreram no grupo tratamento convencional ($p = 0,016$). Por fim, a edoxabana foi avaliada no período pericardioversão em 2.199 pacientes no estudo prospectivo randomizado

ENSURE-AF, em comparação à enxaparina e varfarina com suspensão da enoxaparina se RNI > 2 . Não houve diferença no desfecho primário composto por AVE, embolia sistêmica, infarto do miocárdio ou mortalidade cardiovascular (*odds ratio* 0,46, intervalo de confiança de 95% 0,12 a 1,4) ou no desfecho de segurança de sangramento (*odds ratio* 1,48, intervalo de confiança de 95% = 0,64 - 3,55) em um período total de 28 dias de tratamento, seguidos por mais 30 dias de seguimento.⁸⁰

Em situações específicas, como quando o paciente é muito sintomático ou naqueles com alto risco de sangramento, podemos realizar a cardioversão mais precocemente, sem a anticoagulação por 3 semanas, desde que não haja trombo nos átrios ou apêndice atrial na avaliação por ECOTE. A partir daí, mantém-se a anticoagulação por pelo menos 4 semanas.^{71,102} Se o ECOTE evidenciar a presença de trombos, mantém-se anticoagulação por 3 semanas e, caso a cardioversão seja programada, deve-se repetir o ECOTE antes do procedimento. Se houver dúvida em relação à adesão medicamentosa, também está indicado o ECOTE para exclusão de trombo.^{78,103}

Essa estratégia foi primeiramente avaliada de maneira randomizada no estudo *ACUTE*, que comparou realização de ECOTE *versus* estratégia convencional (anticoagulação por 3 semanas antes da cardioversão). Pacientes randomizados para o ECOTE recebiam heparina se estivessem hospitalizados, ou varfarina por 5 dias antes do ECOTE se não hospitalizados e, na ausência de trombo, realizava-se a cardioversão. Caso houvesse trombo (12% dos pacientes), a cardioversão era adiada por 3 semanas, mantendo-se anticoagulação nesse período. Não houve diferença entre os grupos do ECOTE e o convencional na incidência de AVE isquêmico (0,6% $\times$ 0,3%, respectivamente, RR 1,95, IC 95% 0,36 a 10,60) ou de eventos embólicos no geral (0,8% $\times$ 0,5%, respectivamente, RR 1,62, IC 95% 0,39 a 6,76) no período de 8 semanas após a cardioversão. A maioria dos eventos no grupo do ECOTE foi em pacientes que tiveram recorrência da FA ou que ficaram fora da faixa terapêutica no momento do evento. Já nos pacientes que estavam em uso de varfarina, os eventos ocorreram mesmo em ritmo sinusal e na faixa terapêutica. Também é interessante notar que menos sangramentos foram observados no grupo guiado por ECOTE (2,9% *versus* 5,5%; $p = 0,03$). Nesse grupo, também foi menor o intervalo de tempo para se realizar a cardioversão ($3,0 \pm 5,6$ dias *versus* $30,6 \pm 10,6$ dias; $p < 0,001$) e foi maior a taxa de sucesso de reversão da FA comparado à estratégia convencional (71% $\times$ 65,2%; $p = 0,03$), embora não houvesse diferença no percentual de pacientes que permaneceu em ritmo sinusal em 8 semanas.¹⁰⁴

Caso a FA tenha duração menor de 48 horas, facilmente determinada pelo inquérito dos sintomas, e o paciente não seja de alto risco para o tromboembolismo (doença valvar, disfunção ventricular, próteses, história prévia de tromboembolismo), o risco de tromboembolismo é muito baixo e pode-se realizar a cardioversão^{105,106} sem anticoagulação plena prévia. A manutenção de anticoagulação por 4 semanas após o procedimento é controversa e não há estudos comparando diferentes heparinas ou heparina aos novos anticoagulantes na FA com duração menor que 48 horas.

Já no caso de FA com duração menor de 48 horas em pacientes de risco moderado a alto de eventos tromboembólicos ($CHA_2DS_2-VASC > 1$) recomenda-se a realização de heparina não fracionada ou de baixo peso molecular antes da cardioversão e sua manutenção em longo prazo.⁸⁶

Nos casos de fibrilação atrial com instabilidade hemodinâmica, deve-se sempre realizar cardioversão

de urgência, com realização de *bolus* de heparina pré-procedimento.⁸⁶

Em relação às heparinas, a heparina não fracionada tem perdido espaço para as heparinas de baixo peso molecular. As indicações para uso das heparinas são: (1) após cardioversão elétrica ou química em pacientes internados, (2) uso combinado com anticoagulação oral enquanto o ajuste de RNI é realizado; (3) quando se interrompe o uso provisoriamente de anticoagulante varfarínico para a realização de procedimentos diagnósticos ou terapêuticos com risco de hemorragia (estratégia comumente conhecida como “ponte de heparina”). Embora haja 3 tipos de heparinas de baixo peso molecular (dalteparina, enoxaparina e nadroparina), na prática clínica a enoxaparina tem sido mais utilizada.¹⁰⁷

O algoritmo da Figura 2 resume as recomendações em relação à anticoagulação pericardioversão da FA.

Tabela 11 – Recomendações sobre anticoagulação cardioversão de fibrilação atrial

Indicações	Classe de recomendação	Nível de evidência
Cardioversão elétrica é recomendada para pacientes com instabilidade hemodinâmica para restabelecer o débito cardíaco	I	B
Anticoagulação com heparina ou com um novo anticoagulante oral deve ser iniciado assim que possível antes de toda cardioversão para FA ou <i>flutter</i>	Ila	B
Em pacientes estáveis, com FA persistente, que vão se submeter à cardioversão elétrica ou química, recomenda-se a ACO por pelo menos 3 semanas antes e 4 semanas após cardioversão na faixa terapêutica (RNI entre 2 a 3). Após 4 semanas, a manutenção da ACO deve ser de acordo com score de risco de CHA_2DS_2-VASC	I	B
ECOTE é recomendado para excluir trombos como alternativa à anticoagulação periprocedimento quando a cardioversão precoce é programada	I	B
Se for identificado trombo, anticoagulação deve ser mantida por 3 semanas	I	C
Recomenda-se repetir o ECOTE após 3 semanas de anticoagulação para garantir que houve resolução do trombo antes da cardioversão	Ila	C
No período pericardioversão, pode-se optar por ACO durante o período descrito acima, com antagonistas da vitamina K ou com os novos anticoagulantes	Ila	B
O uso de ACO está indicado para os pacientes com <i>flutter</i> atrial nas mesmas considerações que na FA	I	C
A dose preferencial de rivaroxabana deve ser de 20 mg/dia, desde que tenham baixo risco de sangramento	I	B
A dose preferencial de dabigatrana deve ser de 150 mg 2x/dia, desde que tenham baixo risco de sangramento	I	B
A dose preferencial de apixabana deve ser de 5 mg 2x/dia, desde que tenham baixo risco de sangramento	I	B
Para paciente submetidos à cardioversão elétrica guiada por ECOTE e sem trombos, recomenda-se a HNF EV (<i>bolus</i> seguido de infusão contínua) antes da cardioversão e deve-se mantê-la até que a ACO plena seja atingida	I	B
Para pacientes com FA que necessitam de cardioversão elétrica de emergência, recomenda-se a HNF EV (<i>bolus</i> seguido de infusão contínua)	I	C
Para paciente submetidos à cardioversão elétrica guiada por ECOTE e sem trombos, recomenda-se a HBPM antes da cardioversão e deve-se mantê-la até que a anticoagulação oral plena seja atingida	I	B
Para pacientes com FA que necessitam de cardioversão elétrica de emergência, recomenda-se dose plena de HBPM	I	C

ACO: anticoagulação oral; ECOTE: ecocardiograma transesofágico; EV: via endovenosa; FA: fibrilação atrial; HBPM: heparina de baixo peso molecular; HNF: heparina não fracionada; RNI: relação normatizada internacional.

Posicionamento

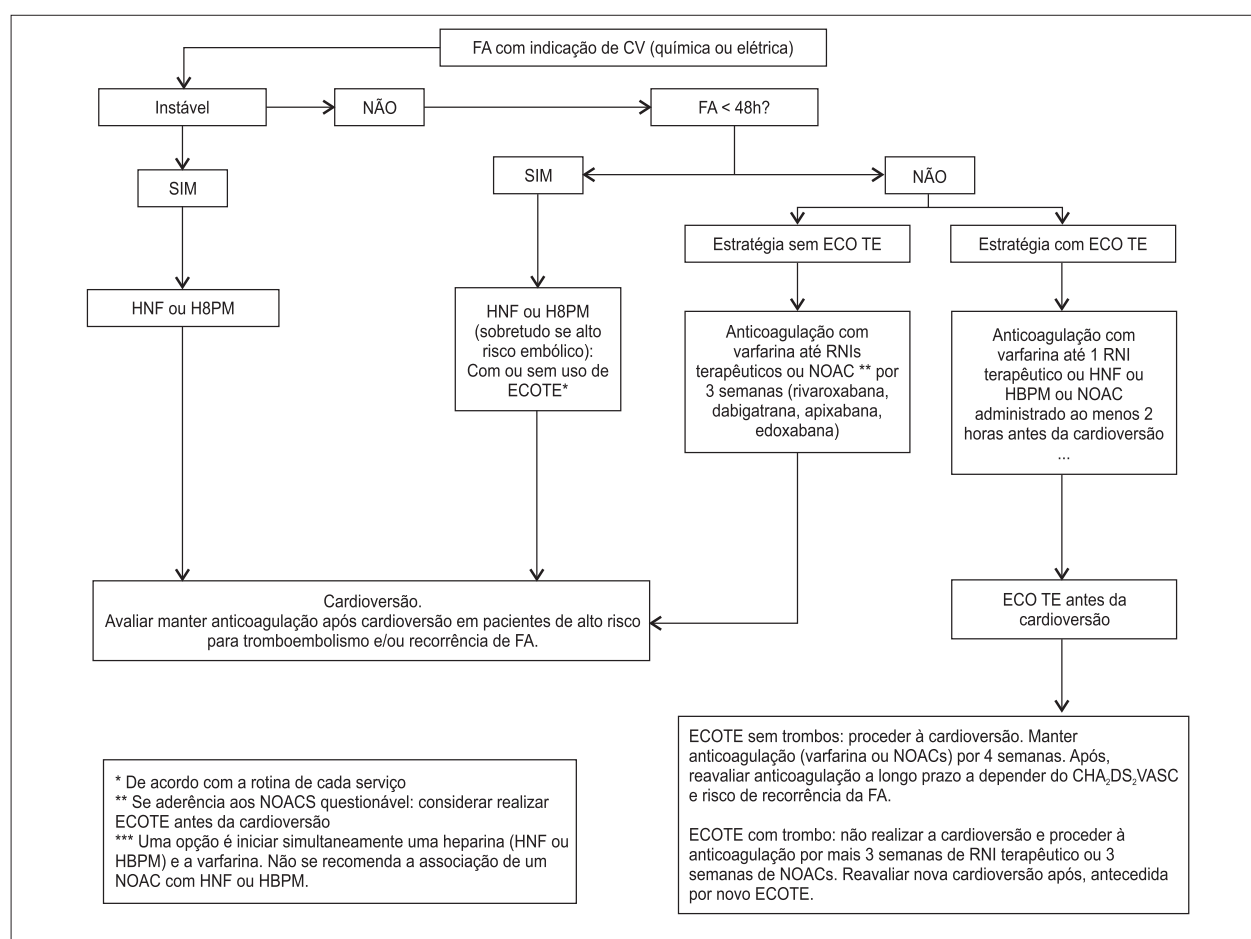


Figura 2 – Recomendações em relação à anticoagulação pericardioversão da fibrilação atrial.

FA: fibrilação atrial; ECOTE: ecocardiograma transesofágico; HNf: heparina não fracionada; HBPM: heparina de baixo peso molecular; NOAC: novo anticoagulante oral; RNI: relação normalizada internacional.

6. Anticoagulação e Antiagregação Plaquetária em Pacientes com Forame Oval Patente

6.1. Introdução

O forame oval patente (FOP) é a cardiopatia congênita mais comum de origem fetal¹⁰⁸⁻¹¹⁰ e está presente em aproximadamente 15 a 35% da população adulta (15 a 25% em estudos que utilizaram o ecocardiograma^{111,112} como método diagnóstico e 15 a 35% em autópsias).¹¹³⁻¹¹⁵ Existem diversos relatos da relação entre o FOP e diversas patologias, com força de associação distintas: síndrome de ortodóxia-platipnéia,¹¹⁶ síndrome de descompressão,^{117,118} embolização sistêmica e coronária,^{119,120} síndrome de apneia/hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS),¹²¹ migrânea com aura¹²²⁻¹²⁵ e AVE.¹²⁶

6.2. Relação entre Forame Oval Patente e Acidente Vascular Encefálico Criptogênico

A relação causal entre o FOP e AVE criptogênico – através de uma embolização paradoxal pelo *shunt* direita-esquerda, é duvidosa e muito debatida entre autores.^{112,127} Dados de metanálise¹²⁸ estabeleceram possível relação causal entre FOP e AVE criptogênico em pacientes < 55 anos. Outro estudo¹²⁹ avaliou a presença de FOP no ecocardiograma transesofágico em pacientes com AVE e identificou uma maior incidência de FOP em pacientes com AVE criptogênico quando comparados a pacientes com AVE de causa conhecida, tanto nos pacientes < 55 anos como naqueles > 55 anos. Um estudo brasileiro¹³⁰ retrospectivo também identificou a presença de FOP como fator de risco para AVE criptogênico, com razão de chances de 3,3 em pacientes com FOP comparados a pacientes sem FOP. Já em estudos populacionais prospectivos, a presença de FOP não se relacionou com aumento do risco de AVE, tanto em pacientes que já tinham tido

Tabela 12 – Escore RoPE (Escore de Risco de Embolia Paradoxal). Quanto maior o escore RoPE, maior a causalidade entre o forame oval patente e acidente vascular encefálico

Característica	Pontos
Sem AP de HAS	1
Sem AP de Diabetes	1
Sem AP de AVE/AIT	1
Não tabagista	1
Infarto cortical em exame de imagem	1
Idade (em anos):	
18 a 29	5
30 a 39	4
40 a 49	3
50 a 59	2
60 a 69	1
≥ 70	0

AIT: acidente isquêmico transitório; AP: antecedente pessoal; AVE: acidente vascular encefálico; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

um AVE¹³¹ (prevenção secundária), como em pacientes assintomáticos (prevenção primária).^{111,132,133}

Conclui-se, assim, que o diagnóstico de FOP em um paciente com AVE criptogênico não estabelece relação causal entre as duas entidades,¹³⁴ sendo que o risco atribuível ao FOP diminui de acordo com a idade e a presença de fatores de risco como HAS, diabetes melitos, tabagismo, antecedente pessoal de acidente isquêmico transitório ou AVE prévio.¹³⁵ Baseando-se em dados de uma metaanálise¹³⁵ de 12 estudos de coorte que acompanharam pacientes com AVE criptogênico desenvolveu-se o escore *RoPE* (Escore de Risco de Embolia Paradoxal), que quantifica o risco do AVE que é atribuível ao FOP (Tabela 12). Nesse estudo, evidenciou-se que pacientes com escores mais elevados (em que se aumenta o risco atribuível ao FOP como fator causal do AVE) eram também os que apresentavam o menor risco de recorrência de AVE durante o seguimento. Concluindo, a relação causal entre FOP e AVE ainda é incerta e, mesmo em pacientes em que se atribui o FOP/embolia paradoxal como mecanismo do AVE, a taxa de recorrência de eventos é muito baixa (1-3% em 2 anos em pacientes com escore *RoPE* 9 ou 10).^{134,135}

Algumas características ecocardiográficas do FOP podem estar relacionadas a um maior risco de embolização paradoxal, como: *shunt* direito-esquerdo importante, *shunt* direito-esquerdo espontâneo, maior mobilidade do flap do FOP, rede de Chiari ou válvula de Eustáquio proeminente e a presença de um aneurisma do septo atrial.^{109,136-141} No entanto, algumas destas características não se mostraram consistentemente relacionadas a uma maior taxa evento embólico em outros estudos.^{111,132,142-145}

6.3. Evidências para o Uso de Antiagregantes Plaquetários ou Anticoagulantes em Pacientes com Forame Oval Patente

Pela hipótese de que o evento embólico relacionado ao FOP ocorra ou por embolização paradoxal ou pela embolização de um trombo formado no átrio esquerdo, justifica-se a antiagregação ou anticoagulação nas seguintes situações:

Prevenção primária: nenhum estudo avaliou a prevenção primária de eventos embólicos em pacientes com FOP. Considerando-se que a relação causal entre FOP e embolia sistêmica é ainda incerta, que a taxa de evento embólico em pacientes apenas com FOP é extremamente baixa e que os riscos inerentes às terapias anticoagulantes e antiplaquetárias não são desprezíveis, não se recomenda o uso de antiagregantes plaquetários ou anticoagulação para prevenção primária de eventos embólicos em pacientes com FOP.¹⁴⁶

Prevenção secundária: a melhor estratégia terapêutica após evento embólico na presença de FOP ainda é foco de debates e controvérsias devido à correlação duvidosa existente entre ambos. Em 2002, o subestudo *PICSS* do estudo *WARSS*¹⁴⁴ comparou o uso da varfina ao AAS (dose de 325mg ao dia) em pacientes com AVE e FOP, em um subgrupo de 265 pacientes com AVE criptogênico. Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de eventos embólicos recorrentes entre o grupo varfarina e o grupo AAS nesta situação. Um outro estudo¹⁴⁷ randomizou 47 pacientes após AVE criptogênico para AAS (240 mg/dia) ou varfarina (meta de RNI entre 2 e 3), sendo que os autores não observaram diferença entre risco de AVE isquêmico ou AIT entre os grupos. Uma metanálise¹⁴⁸ com dados apenas desses dois estudos randomizados não identificou diferença a favor da varfarina quando comparada ao AAS em prevenção de AVE. Uma outra metanálise recente¹⁴⁹ comparou o uso de antiagregação plaquetária com anticoagulação oral em pacientes com AVE criptogênico, com dados individuais de 2.385 pacientes de 12 estudos observacionais e não observou diferença nas taxas de AVE recorrente entre paciente submetidos à anticoagulação oral ou antiagregação plaquetária. Em 2017, foram publicados os resultados do estudo *CLOSE*, que comparou o fechamento percutâneo do FOP à terapia medicamentosa com antiagregação plaquetária ou anticoagulação, sendo que não foi realizada a análise estatística para comparação entre os grupos de tratamento clínico (o estudo não recrutou o alvo de 900 pacientes e a taxa de eventos foi abaixo da esperada). Porém, ao avaliar os dados em valores absolutos, observou-se uma incidência de 3 casos no grupo anticoagulação e 7 casos no grupo antiagregação, com uma probabilidade de AVE

Posicionamento

Tabela 13 – Recomendações para uso de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes na prevenção primária e secundária de acidente vascular encefálico criptogênico em pacientes com forame oval patente

Indicações	Classe de recomendação	Nível de evidência
Pacientes sem indicação de anticoagulação por outros motivos devem iniciar antiagregação plaquetária para prevenção secundária	I	B
Uso de varfarina como primeira opção após primeiro evento	IIb	B
Após evento recorrente em uso de antiagregante plaquetário, o uso de varfarina com alvo de RNI entre 2 e 3 deve ser considerado	IIa	C
Uso dos inibidores do fator Xa e do inibidor da trombina após primeiro evento como alternativa à varfarina	IIb	C
Uso de antiagregantes plaquetários ou de anticoagulantes como prevenção primária	III	C

RNI: relação normalizada internacional.

estimada em 5 anos de 1,5% e 3% respectivamente.⁴⁵ O fechamento do FOP, percutâneo ou cirúrgico, também deve ser considerado em casos selecionados, porém sua discussão foge do escopo deste documento.

Assim, não existe evidência suficiente para recomendar-se o uso preferencial de anticoagulação oral sobre antiagregação plaquetária, dada a baixa taxa de recorrência de evento embólico em pacientes jovens e com AVE criptogênico. Portanto, o uso de antiagregantes plaquetários parece ser adequado devido ao risco acumulado de complicações hemorrágicas destes pacientes se submetidos à anticoagulação oral e à eficácia já comprovada dos antiagregantes em redução do risco de evento embólico na população geral (Tabela 13). Ressalta-se que os estudos para prevenção secundária em que foi baseada essa diretriz^{144,147,150} não foram desenhados para mostrar superioridade da anticoagulação oral sobre antiagregação plaquetária e, portanto, não têm poder estatístico para evidenciar um possível benefício da anticoagulação oral sobre a antiagregação plaquetária.

7. Terapia Antitrombótica em Pacientes Oncológicos com Trombocitopenia

7.1. Introdução

Doenças cardiovasculares e câncer são as maiores causas de óbitos no Brasil.¹⁵¹ O avanço no tratamento das neoplasias aumentou a sobrevivência dessa população, que passou a ter maior exposição aos fatores de risco tradicionais para desenvolvimento de doença aterosclerótica.

Por outro lado, pacientes oncológicos, por estarem submetidos a um estado pró- inflamatório e pró- trombótico, podem desenvolver aterosclerose de forma mais acelerada, com maior risco de desenvolvimento de SCA.¹⁵²

O próprio tratamento da neoplasia com radioterapia e quimioterapia tem efeitos colaterais coronários deletérios, tais como a ocorrência de vasoespasmos e injúria endotelial.¹⁵³

Por fim, a presença de trombocitopenia eleva tanto o risco de sangramento como o risco de fenômenos isquêmicos. Uma avaliação retrospectiva no Hospital MD Anderson mostrou que 39% dos pacientes com SCA possuíam contagem de plaquetas < 100.000 células/mm³.¹⁵⁴

7.2. Terapia Antitrombótica

Não existem estudos randomizados de terapia antitrombótica em pacientes trombocitopênicos, uma vez que essa população normalmente é excluída dos grandes ensaios clínicos.

Um estudo retrospectivo de 70 pacientes oncológicos com SCA mostrou menor mortalidade em 7 dias nos pacientes plaquetopênicos que receberam AAS.¹⁵⁵

Em uma série de casos avaliando pacientes com contagem de plaquetas > 50.000 células/mm³ submetidos à angioplastia, o uso de antiagregantes e anticoagulantes não aumentou a incidência de sangramentos.¹⁵⁶

Já nos pacientes com contagem de plaquetas entre 30.000 e 50.000 células/mm³, o uso de AAS e clopidogrel foi seguro, porém menores doses de heparina não fracionada (30 UI/kg a 50 UI/kg) foram suficientes para atingir alvo terapêutico nessa população.¹⁵⁶ Em pacientes com contagem de plaquetas inferior a 10.000, o risco benefício deve ser avaliado individualmente, sendo a transfusão de plaquetas e uso de antiagregantes plaquetários uma possibilidade na terapêutica (Tabela 14).¹⁵⁶

Não existem estudos com novos antiplaquetários ou anticoagulantes não vitamina- K dependentes nessa população.

Tabela 14 – Recomendações para uso de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em pacientes oncológicos com trombocitopenia

Indicações	Classe de recomendação	Nível de evidência
Uso do ácido acetilsalicílico em pacientes com doença coronária	I	A
Uso de clopidogrel e ácido acetilsalicílico em associação em pacientes com síndrome coronária aguda de alto risco ou após angioplastia coronária	I	A
O ácido acetilsalicílico deve ser usado sempre em dose mínima, preferencialmente ≤ 100 mg ao dia	Ila	C
Uso de terapia antiplaquetária e/ou anticoagulante em pacientes com síndrome coronária aguda, mesmo com plaquetopenia	Ila	C
Uso de dose reduzida de enoxaparina e heparina não fracionada em pacientes com contagem de plaquetas < 50.000. Monitorização de alvo terapêutico	Ila	C

Referências

- Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jorgensen C, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet*. 2009;374(9706):1967-74.
- Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170(16):1433-41.
- Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2013;127(5):634-40.
- Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al; RE-DEEM Investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32(22):2781-9.
- Barnes GD, Gu X, Haymart B, Kline-Rogers E, Almany S, Kozlowski J, et al. The predictive ability of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores for bleeding risk in atrial fibrillation: the MAQI (2) experience. *Thromb Res*. 2014;134(2):294-9.
- Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Vilchez JA, Valdes M, et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(23):2199-204.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(1):34-78.
- Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA. 2016 ACC/AHA Guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation*. 2016;134(10):e123-55. Erratum in: *Circulation*. 2016;134(10):e192-4.
- Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG. Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) Study Investigators. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(11):1113-21. Erratum in: *JAMA*. 2016;316(1):105; *JAMA*. 2015 Jun 2;313(21):2185.
- Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, et al; LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2038-47.
- Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA*. 2013;310(14):1462-72. Erratum in: *JAMA*. 2014;311(5):528.
- Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G, et al; ZEUS Investigators. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(8):805-15.
- Ariotti S, Adamo M, Costa F, Patialiakas A, Briguori C, Thury A, et al; ZEUS Investigators. Is bare-metal stent implantation still justifiable in high bleeding risk patients undergoing percutaneous coronary intervention?: A pre-specified analysis from the ZEUS trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(5):426-36.
- Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126(10):1185-93.
- Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):981-9.
- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herman JP, et al; WOEST Study Investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-15.
- Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(16):1619-29.
- Gibson CM, Pinto DS, Chi G, Arbetter D, Yee M, Mehran R, et al. Recurrent hospitalization among patients with atrial fibrillation undergoing intracoronary stenting treated with two treatment strategies of rivaroxaban or a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy. *Circulation*. 2017;135(4):323-33.
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GY, Ellis SG, Kimura T, et al; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513-1524.

Posicionamento

20. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2014;129(15):1577-85.
21. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358(9281):527-33.
22. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494-502. Erratum in: *N Engl J Med*. 2001;345(20):1506; *N Engl J Med*. 2001;345(23):1716.
23. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;339(23):1665-71.
24. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al; CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1982-8.
25. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(19):2411-20.
26. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*. 2001;103(15):1967-71.
27. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004;364(9444):1519-21.
28. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, et al; ABSORB III Investigators. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;373(20):1905-15.
29. Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, Kufner S, Wiebe J, Repp J, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2016;387(10018):537-44.
30. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrie D, Piek JJ, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2016;388(10059):2479-91.
31. Raber L, Brugaletta S, Yamaji K, O'Sullivan CJ, Otsuki S, Koppa T, et al. Very late scaffold thrombosis: intracoronary imaging and histopathological and spectroscopic findings. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(17):1901-14.
32. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ, et al; DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2016;315(16):1735-49.
33. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, et al; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389(10073):1025-34.
34. Schulz-Schupke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, et al; Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (ISAR-SAFE) Trial Investigators. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J*. 2015;36(20):1252-63.
35. Gilard M, Barragan P, Noryani AA, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(8):777-86.
36. Colombo A, Chieffo A, Frasier A, Garbo R, Masotti-Centol M, Salvatella N, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(20):2086-97.
37. Lee CW, Ahn JM, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2014;129(3):304-12.
38. Collet JP, Silvain J, Barthelemy O, Range G, Cayla G, Van Belle E, et al; ARCTIC investigators. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet*. 2014;384(9954):1577-85.
39. Bittl JA, Baber U, Bradley SM, Wijeyesundera DN. Duration of dual antiplatelet therapy: a systematic review for the 2016 ACC/AHA Guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1116-39.
40. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
41. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):723-31.
42. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Reggiani LB, Feres F, Abizaid A, et al. Three, six or twelve months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J*. 2017;38(14):1034-43.
43. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791-800.
44. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
45. Majeed A, Hwang HC, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation*. 2013;128(21):2325-32.
46. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, Diaz-Sandoval LJ, Diercks D, Piccini JP, et al; American Heart Association Clinical Pharmacology Subcommittee of the Acute Cardiac Care and General Cardiology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e604-e633. Erratum in: *Circulation*. 2017;135(10):e647; *Circulation*. 2017;135(24):e1144.
47. Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, Verhamme P, Weitz JI; Subcommittee on Control of Anticoagulation. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):623-7.
48. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511-20.
49. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2413-24.
50. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al; ANNEXA-4 Investigators. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2016;375(12):1131-41.

51. Stevenson JW, Minns AB, Smollin C, Albertson TE, Cantrell FL, Tomaszewski C, et al. An observational case series of dabigatran and rivaroxaban exposures reported to a poison control system. *Am J Emerg Med.* 2014;32(9):1077-84.
52. Lehmann T, Hofer KE, Baumann M, Hasler K, Ceschi A, Kupferschmidt H, et al. Massive human rivaroxaban overdose. *Thromb Haemost.* 2014;112(4):834-6.
53. Dibu JR, Weimer JM, Ahrens C, Manno E, Frontera JA. The role of FEIBA in reversing novel oral anticoagulants in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2015;24(3):413-9.
54. Perzborn E, Heitmeier S, Laux V, Buchmüller A. Reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation with prothrombin complex concentrate, activated prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII in vitro. *Thromb Res.* 2014;133(4):671-81.
55. Schultz NH, Tran HTT, Bjørnsen S, Henriksson CE, Sandset PM, Holme PA. The reversal effect of prothrombin complex concentrate (PCC), activated PCC and recombinant activated factor VII against anticoagulation of Xa inhibitor. *Thromb J.* 2017 Feb 20;15:6.
56. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124(14):1573-9.
57. Gehrie E, Tormey C. Novel oral anticoagulants: efficacy, laboratory measurement, and approaches to emergent reversal. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(5):687-92.
58. Zimerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, AtiéJ, Lorga Filho A, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(6 supl 1):1-39.
59. Magalhães LP, Figueiredo MJ, Cintra FD, Saad EB, Kuniyishi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(4 Supl.2):1-22.
60. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998;98(10):946-52.
61. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997;96(7):2455-61.
62. Soliman EZ, Prineas RJ, Case LD, Zhang Z, Goff DC Jr. Ethnic distribution of ECG predictors of atrial fibrillation and its impact on understanding the ethnic distribution of ischemic stroke in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke.* 2009;40(4):1204-11. Erratum in: *Stroke.* 2010;41(5):e433.
63. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med.* 1995;155(5):469-73.
64. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(8):983-8.
65. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. *Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. Neurology.* 1999;53(6):1319-27.
66. Watson T, Kakar P, Lip GY. Stroke risk stratification in atrial fibrillation: something to EXAMINE more closely. *Int J Clin Pract.* 2007;61(1):6-9. Erratum in: *Int J Clin Pract.* 2007;61(3):534.
67. Das RR, Seshadri S, Beiser AS, Kelly-Hayes M, Au R, Himali JJ. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham Offspring Study. *Stroke.* 2008;39(11):2929-35.
68. Sherman DG. Stroke prevention in atrial fibrillation: pharmacological rate versus rhythm control. *Stroke.* 2007;38(2 Suppl):615-7.
69. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1825-33.
70. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014;130(23):2071-104. Erratum in: *Circulation.* 2014;130(23):e270-1.
71. Bungard TJ, Ackman ML, Ho G, Tsuyuki RT. Adequacy of anticoagulation in patients with atrial fibrillation coming to a hospital. *Pharmacotherapy.* 2000;20(9):1060-5.
72. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med.* 1999;131(12):927-34.
73. Szekely P. Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J.* 1964;1(5392):1209-12.
74. Stewart RA. Clinical trials of direct thrombin and factor Xa inhibitors in atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol.* 2011;26(4):294-9.
75. Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol.* 1998;82(12):1545-7.
76. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation.* 2011;123(2):131-6.
77. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(11):1082-7.
78. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, et al; X-VerT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2014;35(47):3346-55.
79. Goette A, Merino JL, Ezekowitz M, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, et al; ENSURE-AF investigators. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3B trial. *Lancet.* 2016;388(10055):1995-2003.
80. Kinch JW, Davidoff R. Prevention of embolic events after cardioversion of atrial fibrillation. Current and evolving strategies. *Arch Intern Med.* 1995;155(13):1353-60.
81. Gentile F, Elhendy A, Khandheria BK, Seward JB, Lohse CM, Shen WK, et al. Safety of electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(9):897-904.
82. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD, Trohman RG. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(4):851-5.
83. Khan IA. Atrial stunning: basic and clinical considerations. *Int J Cardiol.* 2003;92(2-3):113-28.
84. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Riley MF, Come PC, Doherty RM, et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(7):1535-40.
85. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962.
86. Pritchett EL. Management of atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1992;326(19):1264-71.
87. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010;363(19):1877.
88. Botkin SB, Dhanekula LS, Olshansky B. Outpatient cardioversion of atrial arrhythmias: efficacy, safety, and costs. *Am Heart J.* 2003;145(2):233-8.

Posicionamento

89. Singer DE, Hughes RA, Gress DR, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, et al; Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1990;323(22):1505-11.
90. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*. 1991;84(2):527-39.
91. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet*. 1994;343(8899):687-91.
92. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet*. 1989;1(8631):175-9.
93. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(20):1406-12. Erratum in: *N Engl J Med* 1993;328(2):148.
94. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(2):349-55.
95. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154(13):1449-57. Erratum in: *Arch Intern Med*. 1994;154(19):2254.
96. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67.
97. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(19):2441-8.
98. Cooper NJ, Sutton AJ, Lu G, Khunti K. Mixed comparison of stroke prevention treatments in individuals with nonrheumatic atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2006;166(12):1269-75.
99. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, et al; ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(19):1998-2006.
100. Pallisgaard JL, Lindhardt TB, Hansen ML, Schjerning AM, Olesen JB, Staerk L, et al. Cardioversion and risk of adverse events with dabigatran versus warfarin: a nationwide cohort study. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141377.
101. Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T, Biancari F, Airaksinen KE. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA*. 2014;312(6):647-9.
102. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, et al; Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1411-20.
103. Bartel T, Erbel R; Acute Trial Investigators. Transoesophageal echocardiography for immediate and safe cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2001;22(22):2041-4.
104. Gallagher MM, Hennessy BJ, Edvardsson N, Hart CM, Shannon MS, Obel OA, et al. Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(5):926-33.
105. Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, Silverman DI, Manning WJ. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med*. 1997;126(8):615-20.
106. Kim M, Trohman R, Eagle K. Low molecular weight heparin in atrial fibrillation management: facts, fiction, future. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7(4):397-400.
107. Serrano Junior CV, Fenelon G, Soeiro AM, Nicolau JC, Piegas LS, Montenegro ST, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(3 Supl.3):1-93.
108. Hara H, Virmani R, Ladich E, Mackey-Bojack S, Titus J, Reisman M, et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(9):1768-76.
109. Wu LA, Malouf JF, Dearani JA, Hagler DJ, Reeder GS, Petty GW, et al. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: current understanding and management options. *Arch Intern Med*. 2004;164(9):950-6.
110. Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):613-23.
111. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SC, Schwartz GL, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(2):440-5.
112. Di Tullio MR. Patent foramen ovale: echocardiographic detection and clinical relevance in stroke. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(2):144-55.
113. Penther P. [Patent foramen ovale: an anatomical study. Apropos of 500 consecutive autopsies]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1994;87(1):15-21.
114. Schroegenstein RF, Wasenda GJ, Edwards JE. Valvular competent patent foramen ovale in adults. *Minn Med*. 1972;55(1):11-3.
115. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc*. 1984;59(1):17-20.
116. Rigatelli G, Ronco F. Patent foramen ovale: a comprehensive review for pulmonologists. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(5):442-7.
117. Billinger M, Zbinden R, Mordasini R, Windecker S, Schwerzmann M, Meier B, et al. Patent foramen ovale closure in recreational divers: effect on decompression illness and ischaemic brain lesions during long-term follow-up. *Heart*. 2011;97(23):1932-7.
118. Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M, Vogel R, Zbinden R, Windecker S, et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J*. 2004;25(12):1014-20.
119. Wohrle J, Kochs M, Hombach V, Merkle N. Prevalence of myocardial scar in patients with cryptogenic cerebral ischemic events and patent foramen ovale. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(8):833-9.
120. Neisius U, Northridge DB, Cruden NL, Denvir MA. Myocardial infarction associated with patent foramen ovale and paradoxical embolism: case series. *Int J Cardiol*. 2015 Feb 1;180:34-7.
121. Lau EM, Yee BJ, Grunstein RR, Celermajer DS. Patent foramen ovale and obstructive sleep apnea: a new association? *Sleep Med Rev*. 2010;14(6):391-5.
122. Sevgi EB, Erdener SE, Demirci M, Topcuoglu MA, Dalkara T. Paradoxical air microembolism induces cerebral bioelectrical abnormalities and occasionally headache in patent foramen ovale patients with migraine. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(6):e001735.
123. Rundek T, Elkind MS, Di Tullio MR, Carrera E, Jin Z, Sacco RL, et al. Patent foramen ovale and migraine: a cross-sectional study from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Circulation*. 2008;118(14):1419-24. Erratum in: *Circulation*. 2008;118(18):e682.
124. Lip PZ, Lip GY. Patent foramen ovale and migraine attacks: a systematic review. *Am J Med*. 2014;127(5):411-20.
125. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation*. 2008;117(11):1397-404. Erratum in: *Circulation*. 2009;120(9):e71-2.
126. Cohnheim JF. Vorlesungen Über Allgemeine Pathologie. 2nd ed. Berlin: August Hirschwald; 1987.
127. Rundek T. PFO in stroke: a direct association or coincidence? *Eur J Neurol*. 2008;15(9):887-8.

128. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55(8):1172-9.
129. Handke M, Harloff A, Olschewski M. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2262-8.
130. Negrão EM, Brandi IV, Nunes SV, Távaro DG, Nakayama M, Beraldo PS. Patent foramen ovale and ischemic stroke in young people: statistical association or causal relation?. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(5):514-20.
131. Katsanos AH, Spence JD, Bogiatzi C, Parisis J, Giannopoulos S, Frogoudaki A, et al. Recurrent stroke and patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(11):3352-9.
132. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(7):797-802.
133. Di Tullio MR, Jin Z, Russo C, Elkind MS, Rundek T, Yoshita M, et al. Patent foramen ovale, subclinical cerebrovascular disease, and ischemic stroke in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(1):35-41.
134. Homma S, M Steven, Rundek T, Yee-Ping S, Franke J, Davidson K, et al. Patent foramen ovale. *Nature Reviews Disease Primer*. 2016 Jan;2:15087.
135. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013;81(7):619-25.
136. Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, Quehenberger F. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med*. 2000;109(6):456-62.
137. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke*. 1994;25(3):582-6.
138. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, Rasura M, Anzini A, Zanette EM. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke*. 2000;31(10):2407-13.
139. Stone DA, Godard J, Corretti MC, Kittner SJ, Sample C, Price TR. Patent foramen ovale: association between the degree of shunt by contrast transesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. *Am Heart J*. 1996;131(1):158-61.
140. Hanna JP, Sun JP, Furlan AJ, Stewart WJ, Sila CA, Tan M. Patent foramen ovale and brain infarct. Echocardiographic predictors, recurrence, and prevention. *Stroke*. 1994;25(4):782-6.
141. Rigatelli G, Dell'avvocata F, Braggion G, Giordan M, Chinaglia M, Cardaioli P. Persistent venous valves correlate with increased shunt and multiple preceding cryptogenic embolic events in patients with patent foramen ovale: an intracardiac echocardiographic study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72(7):973-6.
142. Serena J, Martí-Fàbregas J, Santamarina E, Rodríguez JJ, Perez-Ayuso MJ, Masjuan J, et al. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke*. 2008;39(12):3131-6.
143. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*. 2001;345(24):1740-6.
144. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP; PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;105(22):2625-31.
145. Petty GW, Khandheria BK, Meissner I, Whisnant JP, Rocca WA, Christianson TJ, et al. Population-based study of the relationship between patent foramen ovale and cerebrovascular ischemic events. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(5):602-8.
146. Meschia J, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45(12):3754-832.
147. Shariat A, Yaghoubi E, Farazdaghi M, Aghasadeghi K, Borhani Haghighi A. Comparison of medical treatments in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale: a randomized clinical trial. *J Res Med Sci*. 2013;18(2):94-8.
148. Messé SR, Gronseth G, Kent DM, Kizer JR, Homma S, Rosterman L, et al. Practice advisory: Recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter) Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;87(8):815-21.
149. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, Furlan AJ, Weimar C, Serena J, et al. Anticoagulant vs. antiplatelet therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an individual participant data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36(35):2381-9.
150. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, et al; CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs antiplatelets after stroke. *N Engl J Med*. 2017;377(11):1011-21.
151. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. [Internet]. Acesso em 2017 dez 11. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
152. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, Okwuosa TM, Yeh ET. Cardiovascular complications of cancer therapy best practices in diagnosis, prevention, and management: part 1. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2536-51.
153. Mosseri M, Fingert HJ, Varticovski L, Chokshi S, Isner JM. In vitro evidence that myocardial ischemia resulting from 5-fluorouracil chemotherapy is due to protein kinase C-mediated vasoconstriction of vascular smooth muscle. *Cancer Res*. 1993;53(13):3028-33.
154. Yusuf SW, Iliescu C, Bathina JD, Daher IN, Durand JB. Antiplatelet therapy and percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome and thrombocytopenia. *Tex Heart Inst J*. 2010;37(3):336-40.
155. Sarkiss MG, Yusuf SW, Warneke CL, Botz G, Lakkis N, Hirsch-Ginsburg C, et al. Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes. *Cancer*. 2007;109(3):621-7.
156. Iliescu C, Durand J-B, Kroll M. Cardiovascular Interventions in thrombocytopenic cancer Patients. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(3):259-60.



Posicionamento sobre Indicações da Ecocardiografia em Adultos – 2019

Realização: Departamento de Imagem Cardiovascular (DIC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)

Conselho de Normatizações e Diretrizes: Fernando Bacal, Leandro Ioschpe Zimerman, Paulo Ricardo Avancini Caramori e Pedro A. Lemos

Coordenador de Normatizações e Diretrizes: Ludhmila Abrahão Hajjar

Editor Coordenador: Silvio Henrique Barberato

Coeditoras: Minna Moreira Dias Romano e Samira Saady Morhy

Autores: *Silvio Henrique Barberato,^{1,2} Minna Moreira Dias Romano,³ Adenvalva Lima de Souza Beck,^{4,5} Ana Clara Tude Rodrigues,⁶ André Luiz Cerqueira de Almeida,⁷ Bruna Morhy Borges Leal Assunção,^{8,9} Eliza de Almeida Gripp,^{10,11,12} Fabio Villaça Guimarães Filho,¹³ Henry Abensur,¹⁴ José Maria Del Castillo,¹⁵ Marcelo Haertel Miglioranza,^{5,16} Marcelo Luiz Campos Vieira,^{17,18} Márcio Vinicius Lins de Barros,^{19,20,21} Maria do Carmo Pereira Nunes,²² Maria Estefania Bosco Otto,⁴ Renato de Aguiar Hortegal,¹⁴ Rodrigo Bellio de Mattos Barreto,²³ Thais Harada Campos,^{24,25} Vicente Nicolliello de Siqueira,²⁶ Samira Saady Morhy¹⁸*

CardioEco-Centro de Diagnóstico Cardiovascular,¹ Curitiba, PR – Brasil

Quanta Diagnóstico e Terapia,² Curitiba, PR – Brasil

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP),³ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Instituto de Cardiologia do Distrito Federal,⁴ Brasília, DF – Brasil

Fundação Universitária de Cardiologia (ICDF/FUC),⁵ Brasília, DF – Brasil

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP),⁶ São Paulo, SP – Brasil

Santa Casa de Misericórdia de Feira de Santana,⁷ Feira de Santana, BA – Brasil

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP),⁸ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Sírio-Libanês,⁹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,¹⁰ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Universitário Antônio Pedro,¹¹ Niterói, RJ – Brasil

DASA,¹² São Paulo, SP – Brasil

Faculdade de Medicina de Marília,¹³ Marília, SP – Brasil

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo,¹⁴ São Paulo, SP – Brasil

Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE - UPE),¹⁵ Recife, PE – Brasil

Instituto de Cardiologia de Porto Alegre,¹⁶ Porto Alegre, RS – Brasil

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP),¹⁷ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,¹⁸ São Paulo, SP – Brasil

Faculdade de Saúde e Ecologia Humana (FASEH),¹⁹ Vespasiano, MG – Brasil

Rede Materdei de Saúde, Belo Horizonte,²⁰ MG – Brasil

Hospital Vera Cruz,²¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais,²² Belo Horizonte, MG – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,²³ São Paulo, SP – Brasil

Diagnoson-Fleury,²⁴ Salvador, BA – Brasil

Hospital Ana Nery,²⁵ Salvador, BA – Brasil

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),²⁶ São Paulo, SP – Brasil

Este posicionamento deverá ser citado como:

Barberato SH, Romano MMD, Beck ALS, Rodrigues ACT, Almeida ALC, Assunção BMBL, et al. Posicionamento sobre Indicações da Ecocardiografia em Adultos – 2019. Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):135-181.

Posicionamento

Nota: estas Diretrizes se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907.
E-mail: sbc@cardiol.br

Posicionamento

Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores do Posicionamento sobre Indicações da Ecocardiografia em Adultos – 2019 Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador das Diretrizes:

Nomes Integrantes do Posicionamento	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados à diretriz em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
Adenivalva Lima de Souza Beck	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ana Clara Tude Rodrigues	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
André Luiz Cerqueira de Almeida	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Bruna Morhy Borges Leal Assunção	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Eliza de Almeida Gripp	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fabio Villaça Guimarães Filho	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Henry Abensur	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
José Maria Del Castillo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcelo Haertel Miglioranza	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcelo Luiz Campos Vieira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Márcio Vinicius Lins de Barros	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Maria do Carmo Pereira Nunes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Maria Estefânia Bosco Otto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Minna Moreira Dias Romano	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Renato de Aguiar Hortegal	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rodrigo Bellio de Mattos Barretto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Samira Saady Morhy	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Silvio Henrique Barberato	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Thais Harada Campos	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Vicente Nicolliello de Siqueira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Sumário

1. Introdução	138
2. Avaliação da Função e Estrutura do Coração	139
2.1. Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo	139
2.2. Função Diastólica do Ventrículo Esquerdo	140
2.3. Cardiomiopatias	140
2.3.1. Cardiomiopatia Dilatada	141
2.3.2. Cardiomiopatia Dilatada Chagásica	141
2.3.3. Terapia de Ressincronização Cardíaca e Otimização de Marca-Passo	141
2.3.4. Avaliação após Transplante Cardíaco	142
2.3.5. Monitorização da Função Cardíaca Durante Quimioterapia com Drogas Cardiotóxicas	143
2.3.6. Cardiomiopatia Hipertrófica	145
2.3.7. Cardiomiopatias Restritivas	146
2.3.8. Cardiomiopatia Arritmogênica (Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito)	147
2.3.9. Cardiomiopatia Não Compactada	147
2.4. Hipertensão Arterial e Hipertrófia Miocárdica	148
2.5. Atletas	149
3. Sopros Cardíacos, Doenças Valvares, Próteses Valvares e Endocardite	150
3.1. Sopros Cardíacos	150
3.2. Valvas Nativas	151
3.2.1. Insuficiência Mitral	151
3.2.2. Estenose Mitral	151
3.2.3. Estenose Aórtica	153
3.2.4. Insuficiência Aórtica	154
3.2.5. Valvopatia Tricúspide	155
3.2.6. Valvopatia Pulmonar	158
3.2.7. Lesões Valvares Associadas	158
3.3. Próteses Valvares	159
3.4. Endocardite Infecciosa	160
4. Hipertensão e Tromboembolismo Pulmonar	161
5. Doença Arterial Coronariana	162
5.1. Introdução	162
5.2. Síndrome Coronariana Aguda	162
5.2.1. Ecocardiografia Transtorácica	162
5.2.2. Ecocardiografia sob Estresse	162
5.2.3. Ecocardiografia com Contraste	163
5.3. Doença Coronariana Crônica	163
5.3.1. Ecocardiografia Transtorácica	163
5.3.2. Ecocardiografia sob Estresse	164
5.3.3. Ecocardiografia com Contraste	164
6. Avaliação de Fontes Emboligênicas e Doenças Cardioembólicas	165
7. Fibrilação Atrial	166
8. Massas e Tumores Cardíacos	167
9. Doenças do Pericárdio	169
10. Doenças Sistêmicas	169
10.1. Introdução	169
10.2. Insuficiência Renal Crônica	169
10.3. Amiloidose	169
10.4. Sarcoidose	169
10.5. Neoplasias	169
10.6. Doenças Autoimunes	169
11. Doenças da Aorta, Artéria Pulmonar e Veias	169
11.1. Aorta	169
11.2. Artéria Pulmonar	170
11.3. Veias	170

12. Ecocardiografia Intraoperatória em Cirurgias Cardíacas e Não Cardíacas	170
12.1. Introdução	170
12.2. Modalidades de Ecocardiograma Intraoperatório	170
12.3. Recomendações nas Cirurgias Cardíacas e da Aorta Torácica	170
12.4. Recomendações nas Cirurgias Não Cardíacas	171

13. Ecocardiografia em Intervenções Percutâneas	171
13.1. Introdução	171
13.2. Acompanhamento de Intervenções em Cardiopatias Congênitas	172
13.3. Procedimentos de Eletrofisiologia	172
13.4. Ablação Alcoólica na Miocardiopatia Hipertrófica	172
13.5. Oclusão do Apêndice Atrial Esquerdo	172
13.6. Tratamento das Valvas Cardíacas	172
13.7. Tratamento das Disfunções de Próteses	173

Referências	173
--------------------	-----

1. Introdução

De acordo com as “Normas para Elaboração de Diretrizes, Posicionamentos e Normatizações” sancionadas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, este documento foi escrito para atualizar as “Diretrizes das Indicações da Ecocardiografia”, de 2009. O novo documento não pretende ser uma ampla revisão da ecocardiografia, mas sim um guia básico indispensável para amparar a tomada de decisão clínica racional do médico que solicita o exame para pacientes adultos. Embora leve em conta os significativos avanços tecnológicos recentes da ecocardiografia, sua finalidade não é descrever com detalhes os métodos ecocardiográficos, mas resumir de forma clara e concisa as principais situações em que a ecocardiografia traz benefício para o diagnóstico e/ou a orientação terapêutica do indivíduo. Optou-se, neste manuscrito, por destacar a classe da indicação (grau de recomendação), conforme a descrição a seguir:

- Classe I: condições para as quais há evidências conclusivas ou, na sua falta, consenso geral de que o exame é útil e seguro.
- Classe II: condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre utilidade e/ou segurança do exame.
 - Classe IIa: evidências ou opiniões favoráveis ao exame. A maioria dos especialistas aprova.
 - Classe IIb: utilidade e/ou segurança menos bem estabelecidas, havendo opiniões divergentes.
- Classe III: condições para as quais há evidências ou consenso de que o exame não é útil e, em alguns casos, pode ser prejudicial.

Em adição, foi descrito também o nível de evidência, conforme a descrição a seguir:

- A: diversos estudos clínicos randomizados concordantes ou metanálises robustas;
- B: dados de metanálises menos robustas ou estudo clínico randomizado único ou estudos observacionais;
- C: opinião de especialistas.

Posicionamento

Assim, convencionou-se que, em todas as tabelas com recomendação do emprego da ecocardiografia nos diferentes cenários clínicos, constam as colunas com classe de indicação e nível de evidência.

2. Avaliação da Função e Estrutura do Coração

2.1. Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo

A análise da função sistólica do ventrículo esquerdo (VE) constitui indicação primordial do emprego da ecocardiografia. A análise ecocardiográfica da função sistólica do VE pode ser realizada por meio da utilização de técnicas mais antigas, como o modo M, passando pela ecocardiografia bidimensional (2D) e chegando até as técnicas mais modernas, como a ecocardiografia tridimensional (3D) ou a investigação da deformação miocárdica (*strain*). O modo M é empregado desde a década de 1950 para a análise estrutural cardíaca e proporciona medidas amplamente padronizadas^{1,2} das dimensões da cavidade e da espessura do VE. Dessa forma, são derivados parâmetros de análise da sístole ventricular, como: (1) porcentagem de encurtamento sistólico da dimensão ventricular esquerda, representada pela diferença entre a dimensão diastólica final e a dimensão sistólica final, dividida pela dimensão diastólica final; (2) velocidade média de encurtamento circunferencial corrigida, correspondente à relação entre a percentagem de encurtamento sistólico da dimensão ventricular esquerda dividida pelo tempo de ejeção corrigido pelo intervalo R-R precedente (tempo de ejeção dividido pela raiz quadrada do intervalo R-R); (3) volumes ventriculares ao final da sístole e da diástole, calculados a partir do método de Teichholz e colaboradores;³ e (4) fração de ejeção do VE (FEVE), obtida a partir da diferença entre os volumes ventriculares diastólico e sistólico (volume ejetado por sístole), dividida pelo volume diastólico. A análise com o modo M é bastante reprodutível e apresenta alta resolução temporal para a análise de ventrículos sem deformação espacial.⁴ Entretanto, de uma forma geral, as medidas do modo M determinam de forma adequada a função sistólica global somente quando não existem alterações segmentares, remodelamento e/ou alterações geométricas do VE.⁴ Com o advento da ecocardiografia 2D, adquiriu-se maior amplitude da observação espacial do VE, possibilitando uma melhor análise da função sistólica ventricular esquerda, quando comparada à análise unidimensional. Isso ocorre em situações em que há modificações da geometria ventricular esquerda, tais como aneurisma apical e outras alterações segmentares decorrentes de doença arterial coronariana. A análise da função sistólica ventricular esquerda 2D pode ser realizada de forma qualitativa (estimativa visual) ou quantitativa da FEVE. A forma visual é altamente dependente do treinamento do operador, o que pode redundar em inacurácia de reprodução dos resultados. O método quantitativo de análise do volume e da função sistólica do VE bidimensional mais difundido e amplamente validado é a técnica biplanar de discos (regra de Simpson modificada), na qual o volume total é calculado baseado na somatória dos volumes de pequenos discos cilíndricos nos cortes apicais 4 e 2 câmaras do VE, com a

intenção de minimizar efeitos de modificação da geometria ventricular no cálculo da FEVE.⁴ Os valores de normalidade dos volumes e FEVE, calculados por meio da ecocardiografia 2D, apresentam valores distintos dependendo do sexo. Assim, temos para homens o volume diastólico final do VE entre 34 e 74 mL/m², o volume sistólico final do VE entre 11 e 31 mL/m² e FEVE entre 52 e 72%; para mulheres, volume diastólico final do VE entre 29 e 61 mL/m², volume sistólico final do VE entre 8 e 24 mL/m² e FEVE entre 54 e 74%.⁴ A análise 2D da FEVE pode apresentar inacurácias na vigência do encurtamento da observação do ápice do VE (*foreshortening*) ou de janela acústica inadequada, e quando coexistem alterações geométricas não determinadas nos cortes 4 e 2 câmaras do VE.⁴ A análise da contratilidade segmentar do VE pela ecocardiografia 2D representa uma técnica semiquantitativa de avaliação da função sistólica regional que tem demonstrado boa aplicação na prática clínica, sobretudo para a ecocardiografia sob estresse (cálculo do índice de motilidade parietal, que integra a análise do espessamento da parede ventricular e da contratilidade dos segmentos ventriculares). O Doppler tecidual, técnica consagrada na análise da função diastólica, pode também ser empregado para a avaliação da função sistólica global e segmentar do VE. A velocidade sistólica do miocárdio ventricular (onda s), quando medida na região do anel valvar mitral, reflete o encurtamento sistólico miocárdico longitudinal e pode se mostrar reduzida precocemente em pacientes com disfunção diastólica e fração de ejeção normal.⁵ Esse método pode também ser útil para a análise de sincronia ventricular e como complementar em ecocardiografia sob estresse, embora não permita a avaliação adequada da função sistólica nos segmentos apicais do VE e dependa do ângulo de incidência do feixe de ultrassom.

A ecocardiografia 3D representou um avanço em relação à observação ecocardiográfica 2D da função do VE porque não apresenta as limitações da análise 2D em ventrículos com geometria alterada, além de ser mais reprodutível e ter melhor correlação com o padrão-ouro proporcionado pela ressonância magnética nuclear.^{4,6-11} Algoritmos mais recentes permitem o cálculo da FEVE e dos volumes do VE de forma semiautomática, com grande correspondência com a análise realizada pela ressonância magnética nuclear.¹² Entretanto, a ecocardiografia 3D apresenta dificuldades em relação à baixa resolução temporal e à dependência da qualidade da imagem ecocardiográfica transtorácica.⁴

O entendimento e a análise da mecânica e da função sistólica do VE podem também ser determinados pela aferição da deformação (*strain*) ventricular. Define-se *strain* como a modificação do comprimento do segmento miocárdico (em %), levando-se em consideração as diferentes disposições espaciais das fibras miocárdicas. Dessa forma, calcula-se o *strain* longitudinal, circunferencial e radial (para as respectivas fibras miocárdicas longitudinais, circunferenciais e radiais). O *strain* pode ser calculado para cada um dos segmentos do VE ou para o conjunto de todos os segmentos (*strain* global do VE).^{13,14} A análise da mecânica cardíaca pode ser realizada a partir de parâmetros derivados da deformação miocárdica, como o giro (*twist*), a torção e a rotação do VE. Para a obtenção do *strain* ventricular, a técnica atualmente mais empregada

leva em consideração a movimentação de pontos de cinza no miocárdio durante o ciclo cardíaco (técnica de *speckle tracking*).^{13,14} O *strain* global 2D tem as vantagens de não depender do ângulo de incidência do feixe de ultrassom (como ocorre no Doppler tecidual) e de apresentar valor prognóstico independente da FEVE.⁴ No entanto, ainda não apresenta padronização de valor de normalidade entre as diferentes companhias fabricantes de equipamentos de ecocardiografia.⁴ O *strain* mais empregado na prática clínica tem sido o *strain* longitudinal global (SLG) do VE, que é útil para a detecção de disfunção miocárdica subclínica, mesmo quando a FEVE está preservada, como por exemplo: avaliação de cardiotoxicidade após o uso de quimioterápicos para o tratamento antineoplásico, rejeição após transplante cardíaco, estenose aórtica grave, cardiomiopatia hipertrófica e doenças infiltrativas do miocárdio.¹⁵⁻¹⁹

2.2. Função Diastólica do Ventrículo Esquerdo

A avaliação da função diastólica do VE é parte integral da análise ecocardiográfica de rotina, especialmente em pacientes com dispneia ou suspeita de insuficiência cardíaca.^{20,21} Além disso, em várias cardiopatias a disfunção diastólica precede a disfunção sistólica. A disfunção diastólica usualmente é o resultado da alteração do relaxamento, com ou sem redução das forças de restauração (sucção diastólica precoce) e aumento da rigidez do VE, levando à elevação das pressões de enchimento do VE.²⁰ Quando a pressão capilar pulmonar excede 12 mmHg ou a pressão diastólica final do VE excede 16 mmHg, as pressões de enchimento são consideradas elevadas.²¹ A elevação das pressões de enchimento ocorre como uma resposta compensatória para manter o débito cardíaco adequado, sendo sua estimativa importante não só para o diagnóstico de insuficiência cardíaca mas também para a definição de sua gravidade e resposta ao tratamento.²¹ Recomenda-se que a análise não invasiva da função diastólica seja feita pela abordagem integrada de várias técnicas, sendo as mais importantes: Doppler pulsátil do fluxo mitral, Doppler tecidual do anel mitral, volume do átrio esquerdo (AE) indexado pela superfície corpórea e velocidade do refluxo tricúspide.²⁰ Como parâmetros adicionais em casos específicos podem ser utilizados o fluxo venoso pulmonar e a manobra de Valsalva, que são úteis na diferenciação de distintos graus de disfunção diastólica.²⁰ Enquanto as velocidades ao Doppler pulsátil e tecidual refletem as pressões de enchimento instantâneas do VE, a medida do volume do AE reflete o efeito cumulativo das pressões de enchimento ao longo do tempo e, portanto, esse índice é a expressão crônica da disfunção diastólica.²² Contudo, é importante que outras causas de aumento do AE sejam afastadas e esse dado levado em consideração junto ao quadro clínico do paciente, tamanho das câmaras e índices de Doppler para a avaliação da função diastólica.

Em indivíduos com função sistólica preservada e sem cardiopatia estrutural, considera-se que exista disfunção diastólica na presença de alteração de mais de 50% dos 4 parâmetros a seguir: relação E/e' média > 14; velocidade e' septal < 7 cm/s ou lateral < 10 cm/s; velocidade do refluxo tricúspide > 2,8 cm/s e volume indexado do AE > 34 mL/m.^{20,21} Para o grupo de pacientes com disfunção

sistólica e, ainda, aqueles com função sistólica preservada concomitante à presença de doença cardíaca (manifestação clínica ou ecocardiográfica), o uso integrado das informações nos permite, na maior parte dos casos, a estimativa das pressões de enchimento ventricular e a graduação da disfunção diastólica.²⁰ São definidos três padrões de disfunção diastólica, em ordem crescente de gravidade: grau I (relaxamento ventricular anormal sem aumento de pressões de enchimento); grau II (elevação das pressões de enchimento coexistindo com relaxamento alterado, em geral apresentando "padrão pseudonormal" do fluxo mitral); e grau III (pressões de enchimento muito elevadas, acompanhadas de padrão restritivo do fluxo mitral). Para a definição da presença de pressões de enchimento aumentadas nesse grupo com doença cardíaca, devemos analisar primeiro o fluxo transmitral, antes dos outros parâmetros. A relação E/A $\leq 0,8$ (com onda E ≤ 50 cm/s) é compatível com pressões de enchimento normais e relaxamento alterado isolado, enquanto a relação E/A ≥ 2 é consistente com elevação de pressões de enchimento. Entretanto, para os casos com relação E/A > 0,8 e < 2, é necessário que haja alteração de pelo menos 2 dos 3 parâmetros seguintes: E/e'; velocidade do refluxo tricúspide; e volume indexado do AE. Em alguns casos, os critérios para definição de disfunção diastólica não são completamente preenchidos, e dessa forma o grau de disfunção diastólica pode ser relatado como indeterminado.²⁰ Esse algoritmo para a avaliação de disfunção diastólica a partir do ecocardiograma foi recentemente validado em um estudo multicêntrico que avaliou pacientes com e sem disfunção sistólica ventricular esquerda.²³ A avaliação das pressões de enchimento de maneira não invasiva pelo ecocardiograma correlacionou-se com as pressões diastólicas medidas pelo cateterismo, mostrando maior acurácia do que os parâmetros clínicos isolados.²³

É importante lembrar que os parâmetros para avaliação da função diastólica podem apresentar limitações importantes em situações específicas, como a cardiomiopatia hipertrófica, calcificação do anel mitral, refluxo mitral importante, transplante cardíaco e arritmias cardíacas.²⁰ Alguns pacientes, mesmo com disfunção diastólica grau I definida ao repouso, tornam-se sintomáticos somente durante o exercício e por isso pode ser útil analisar as pressões de enchimento durante o estresse físico (ecocardiograma de estresse diastólico).^{20,24} Pacientes com disfunção diastólica são incapazes de aumentar o relaxamento ventricular com o exercício, quando comparados a indivíduos normais, ocorrendo um aumento das pressões de enchimento, que pode ser identificado pelo aumento da relação E/e' e aumento da velocidade do refluxo tricúspide.²⁴ Em pacientes normais, as velocidades de E e e' aumentam proporcionalmente e o índice permanece constante. Finalmente, a avaliação da função diastólica por meio de técnicas derivadas do *strain* e *strain rate* é promissora, mas necessita de mais estudos para o estabelecimento do seu valor clínico adicional.²⁰

2.3. Cardiomiopatias

As cardiomiopatias constituem um grupo heterogêneo de doenças do miocárdio associadas à disfunção mecânica e/ou elétrica, que geralmente exibem hipertrofia ventricular

Posicionamento

inapropriada ou dilatação, devido a uma variedade de causas, frequentemente genéticas.²⁵ As cardiomiopatias são confinadas ao coração ou fazem parte de distúrbios sistêmicos generalizados. A classificação é baseada nas alterações funcionais ou estruturais, nos seguintes subtipos: dilatadas, hipertróficas, restritivas e cardiomiopatia (ou displasia) arritmogênica do ventrículo direito (VD), mais recentemente referida como cardiomiopatia arritmogênica.²⁶ Subsequentemente, com o progresso no conhecimento da base genética das cardiomiopatias, outras classificações foram propostas, subdividindo-se em genética, adquirida ou mista.²⁶ Mais recentemente, as canalopatias e os distúrbios relacionados, como a síndrome do QT longo e QT curto, síndrome de Brugada e taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, foram incluídos no grupo das cardiomiopatias por constituírem doenças dos cardiomiócitos caracterizadas por disfunção eletrofisiológica arritmogênica.^{25,26}

2.3.1. Cardiomiopatia Dilatada

Caracteriza-se pela dilatação do VE associada à disfunção sistólica global, na ausência de sobrecarga de volume ou pressão. A prevalência da cardiomiopatia dilatada (CMD) é variável, refletindo as diferenças geográficas e étnicas, bem como as metodologias utilizadas. Estima-se uma prevalência de 1:250, baseando-se na frequência de disfunção ventricular esquerda como expressão da CMD.²⁷ O critério para se definir a dilatação do VE é o diâmetro diastólico final $> 2,7 \text{ cm/m}^2$. Com a dilatação gradual maior no eixo curto, a cavidade do VE torna-se mais esférica, com o índice de esfericidade (dimensão ao eixo longo/eixo curto) próximo de 1 (valor normal $> 1,5$).²⁸ A espessura parietal geralmente está normal, porém a massa miocárdica está aumentada. O grau de comprometimento da função sistólica é variável, sendo que a disfunção sistólica é frequentemente progressiva. Os volumes do VE são calculados de forma mais reprodutível e acurada usando o ecocardiograma 3D. Anormalidades associadas à função diastólica podem estar presentes, contribuindo para a variação na apresentação clínica e hemodinâmica da CMD. O acometimento do VD pode ser evidenciado, mas não constitui critério para o diagnóstico da CMD.²⁹ Notavelmente, a CMD está associada a um risco aumentado de arritmia grave, indicando o envolvimento patológico do sistema de condução cardíaca. O remodelamento complexo de um ou de ambos os ventrículos contribui para as características secundárias da CMD, que incluem insuficiência mitral (IM) e tricúspide funcionais, aumento dos átrios, trombos intracavitários e evidências de baixo débito cardíaco.²⁸ No contexto da CMD, a análise da função diastólica visa estimar as pressões de enchimento; e o padrão do fluxo mitral é usualmente suficiente para identificar os pacientes com aumento da pressão do AE. O tempo de desaceleração da onda E constitui um importante preditor de desfechos nesses pacientes.³⁰ Outros parâmetros de disfunção diastólica, incluindo a relação E/e', apresentam boa correlação com a pressão capilar pulmonar e têm valor prognóstico adicional à FEVE.³⁰

A ecocardiografia é o método de imagem de escolha para a avaliação de pacientes com CMD, fornecendo dados fundamentais não só para diagnóstico, estratificação de risco e definição do tratamento, mas também desempenha um papel-

chave na avaliação dos membros da família.²⁸ As principais indicações do ecocardiograma na avaliação das CMD estão dispostas na tabela 1. O ecocardiograma transtorácico (ETT) está indicado na avaliação inicial dos pacientes com insuficiência cardíaca e suspeita de CMD. Recomenda-se a realização do ETT nos parentes de primeiro grau de pacientes com CMD em virtude da elevada incidência (20 a 50%) de CMD familiar.²⁸ Vários parâmetros ecocardiográficos foram utilizados para avaliar a dissincronia mecânica em pacientes com CMD. Entretanto, o papel mais amplo da ecocardiografia na seleção de pacientes para terapia de ressincronização cardíaca permanece indefinido. Atualmente, o ecocardiograma está limitado aos pacientes com duração limítrofe do QRS (120 a 149 ms), em que a presença de dissincronia intraventricular ou interventricular pode fornecer informações adicionais.²⁸ O ecocardiograma guiando a colocação dos eletrodos no local de maior retardo da ativação mecânica (avaliação pelo *speckle tracking*) mostrou benefício na sobrevida livre de insuficiência cardíaca, com impacto mais favorável na cardiopatia isquêmica em relação à CMD.³¹

2.3.2. Cardiomiopatia Dilatada Chagásica

A cardiomiopatia dilatada chagásica (CMC) apresenta características semelhantes à CMD idiopática, porém com predomínio das alterações segmentares da contratilidade, principalmente nos segmentos basais das paredes inferior e inferolateral.³² Aneurisma apical é um achado típico da CMC, sendo útil no diagnóstico diferencial das cardiomiopatias dilatadas.³³ A morfologia dos aneurismas é variável e cortes não padronizados são frequentemente necessários para a identificação das alterações contráteis apicais. A presença de trombos no interior dos aneurismas é frequente e associada a eventos tromboembólicos cerebrais.³⁴ Disfunção diastólica está universalmente presente nos pacientes com CMC e insuficiência cardíaca.³⁵ Os principais parâmetros ecocardiográficos previamente estudados com valor prognóstico na CMC são FEVE, função ventricular direita, volume do AE e a relação E/e'.^{33,36} A função contrátil do AE avaliada pelo pico negativo do *strain* atrial global foi um preditor independente de eventos clínicos na CMC.³⁵ A heterogeneidade da contração sistólica, quantificada através da dispersão mecânica ao *speckle tracking*, associou-se a arritmias ventriculares em pacientes com CMC, independente da FEVE.³⁷ As recomendações para realização do ETT na CMC estão dispostas na tabela 1.³⁸

2.3.3. Terapia de Ressincronização Cardíaca e Otimização de Marca-passo

A terapia de ressincronização cardíaca é uma estabelecida opção de tratamento para portadores de insuficiência cardíaca com redução acentuada da FEVE. O ecocardiograma é fundamental na indicação, estimativa de sucesso e avaliação dos resultados desse procedimento, podendo também contribuir no resgate de resultados desfavoráveis. Esse tratamento está indicado como classe I em portadores de insuficiência cardíaca (classe funcional II, III ou IV – *New York Heart Association* – NYHA), com FEVE em valor inferior a 35%, medicação otimizada e bloqueio de ramo esquerdo com duração do QRS acima de 150 ms.²⁸ Também nas indicações de

Tabela 1 – Recomendações do ecocardiograma nas cardiomiopatias dilatadas

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Avaliação em pacientes com suspeita de cardiomiopatia dilatada ou insuficiência cardíaca	I	C
Avaliação de sinais e sintomas sugestivos de disfunção miocárdica	I	C
Reavaliação em pacientes com cardiomiopatia conhecida por apresentarem piora dos sintomas ou necessitarem de alteração na terapêutica	I	C
Parentes de primeiro grau de pacientes com cardiomiopatia dilatada	I	B
Avaliação dos pacientes candidatos à terapia de ressincronização cardíaca com BRE e duração do QRS entre 120 e 149 ms	IIa	C
Reavaliação de rotina em pacientes com cardiomiopatia dilatada estável, sem mudança clínica ou terapêutica	III	C
Cardiomiopatia chagásica		
Avaliação inicial de pacientes com sorologia positiva para doença de Chagas para diagnóstico e estratificação de risco da cardiomiopatia	I	C
Pacientes na forma indeterminada da doença de Chagas que apresentam novas alterações eletrocardiográficas compatíveis com desenvolvimento de cardiomiopatia	I	C
Pacientes que apresentam piora dos sintomas de insuficiência cardíaca, síncope, eventos arritmicos ou tromboembólicos	I	C
Reavaliação de rotina em pacientes estáveis clinicamente e sem proposta de mudança terapêutica	III	C

BRE: bloqueio do ramo esquerdo.

classe IIa e IIb, faz-se necessário reconhecer a redução da FEVE abaixo do valor de 35%, sendo contraindicado quando esse valor não é presente. Portanto, na possibilidade da indicação da terapia de ressincronização cardíaca, o ecocardiograma transtorácico é indicação classe I, nível de evidência C. Nesse exame, é mandatório que a FEVE seja obtida pelo método de Simpson 2D, com a descrição, no relatório, também de seus volumes. Pode-se utilizar também a metodologia 3D, que possui menor variabilidade, entretanto ainda sem comprovação nesse cenário clínico. Aproximadamente 30% dos pacientes não apresentam melhora clínica ou redução significativa do volume sistólico final do VE.³⁹ O ETT pode prover informações que auxiliam na identificação de maior probabilidade de resposta de sucesso ao tratamento, como a presença de dissincronia mecânica, inter e intraventricular, a presença de reserva miocárdica e a determinação do último local de ativação, podendo ser associado a maior grau de fibrose. Para tal, encoraja-se a utilização de diversos métodos, desde a avaliação visual do ecocardiograma 2D, modo M,⁴⁰ Doppler tecidual e, especialmente, o uso de técnica que avalia a deformação miocárdica longitudinal⁴¹ ou radial.^{42,43} Na avaliação de sucesso da resposta ao tratamento espera-se, em termos de imagem, principalmente o remodelamento negativo caracterizado habitualmente pela redução de 15% do volume sistólico inicial, analisado entre 3 e 6 meses do implante.^{39,44} Caso não se obtenha o remodelamento negativo e/ou a melhora clínica do paciente, uma possibilidade é o ajuste do marca-passo, guiado pelo ETT, para otimizar os intervalos de estímulos atrial e ventriculares. A principal correção nesse caso parece ser o ajuste do intervalo dos estímulos do átrio e do(s) ventrículo(s), guiado pelo ecocardiograma, que permite um resgate de resultados.^{45,46}

2.3.4. Avaliação após Transplante Cardíaco

O ecocardiograma é a principal modalidade de imagem não invasiva e a de maior versatilidade na avaliação e no monitoramento dos pacientes após transplante cardíaco, provendo informações acuradas sobre a morfologia e a função do enxerto. Do período pós-operatório imediato até o momento da alta hospitalar, exames ecocardiográficos seriados são recomendados tanto para identificar quanto para monitorar as complicações cirúrgicas e a disfunção precoce do enxerto, seja de causa primária ou secundária (ex.: injúria de reperfusão, hipertensão pulmonar não responsiva, rejeição hiperaguda ou causas imunológicas) (classe I, nível B).^{47,48} Na presença de disfunção precoce do enxerto, o ecocardiograma costuma evidenciar redução global da função miocárdica (FEVE < 45%), perda da reserva contrátil, aumento do volume do VD com disfunção sistólica (excursão sistólica do anel tricuspídeo – TAPSE < 15 mm ou fração de ejeção do VD < 45%).⁴⁷ No sexto mês após o transplante cardíaco, é indicado um exame ecocardiográfico abrangente (classe I, nível B), o qual servirá como linha de base para avaliar a morfologia e a função do enxerto durante os exames sequenciais e regulares de acompanhamento (intervalo e frequência dos exames na figura 1).⁴⁷ No ecocardiograma do sexto mês e nos subsequentes, deverão ser realizadas quantificações do tamanho e dos volumes das câmaras cardíacas, função sistólica do VD, dos parâmetros diastólicos e sistólicos do VE e da pressão arterial pulmonar.⁴⁷ Recomenda-se que nesses estudos ecocardiográficos também sejam incluídas metodologias avançadas, como o estudo da deformação miocárdica (*strain*) e a avaliação 3D dos volumes e da função das câmaras cardíacas e da válvula tricúspide (frequentemente lesionada durante o

Posicionamento

procedimento de biópsia endomiocárdica), por fornecerem uma análise mais precisa e abrangente (classe I, nível B).⁴⁷

É importante salientar que não existe um único parâmetro ecocardiográfico isolado que possa ser usado de forma confiável para diagnosticar rejeição aguda.⁴⁷ Contudo, um estudo ecocardiográfico sem nenhuma alteração em relação ao estudo de linha de base tem um alto valor preditivo negativo para rejeição aguda do enxerto. Por outro lado, no caso de vários parâmetros ecocardiográficos serem anormais, a probabilidade de rejeição aguda do enxerto aumenta consideravelmente.⁴⁷ Quando uma anormalidade é detectada, uma revisão cuidadosa das imagens do presente estudo e do estudo de linha de base (lado a lado) é altamente recomendada (classe I, nível B).⁴⁷ O SLG é um parâmetro adequado para auxiliar no diagnóstico subclínico de disfunção do enxerto, independentemente da etiologia, além de um preditor de evento adverso, quando realizada a comparação das variações de valores ocorridas durante as avaliações seriadas (classe IIb, nível B).^{47,49,50} A associação do SLG com a biópsia endomiocárdica ajuda a caracterizar e a monitorizar um episódio de rejeição aguda ou de disfunção global.⁴⁷ O derrame pericárdico deve ser avaliado de forma seriada quanto à extensão, à localização e ao impacto hemodinâmico (classe IIb, nível B). No caso de derrame pericárdico recentemente detectado, a hipótese de rejeição aguda deve ser aventada considerando a avaliação ecocardiográfica global e clínica do paciente.^{47,51} A doença vascular do enxerto cardíaco é a principal causa de complicação tardia; e o ecocardiograma sob estresse com dobutamina tem se mostrado um método seguro e acurado para identificar os pacientes afetados.^{47,52-54} A avaliação do fluxo de reserva coronariano, bem como a infusão de contraste sonográfico para realçar os bordos e avaliar a perfusão miocárdica, quando combinadas com o ecocardiograma de estresse, comprovadamente aumentam a precisão do diagnóstico de doença vascular do enxerto.⁵⁵⁻⁵⁹ Dessa forma, o ecocardiograma de estresse com dobutamina isolado (classe IIA, nível B) ou em associação com a avaliação do fluxo de reserva coronariano e/ou com uso de contraste sonográfico (classe I, nível B) pode ser uma alternativa não invasiva adequada em relação à angiografia coronária de rotina para avaliar a presença de vasculopatia do enxerto cardíaco, desde que o centro médico tenha uma boa experiência com as metodologias.

Além do papel no monitoramento do enxerto cardíaco, o ecocardiograma intraoperatório pode ser utilizado como uma alternativa à fluoroscopia para orientar a realização das biópsias endomiocárdicas, evitando a exposição repetida a raios X, particularmente em crianças e mulheres jovens (classe I, nível B). Seja na modalidade transtorácica ou transesofágica, o ecocardiograma permite uma visualização simultânea dos tecidos moles e do biótomo, garantindo uma maior segurança na biópsia de diferentes regiões do VD com redução do índice de complicações.^{47,60} Ademais, o uso do ecocardiograma durante o procedimento permite um pronto reconhecimento e manejo de uma eventual complicação.

2.3.5. Monitorização da Função Cardíaca Durante Quimioterapia com Drogas Cardiotoxícas

A terapia atual do câncer é bastante eficaz em alguns tipos de tumores, porém pode induzir complicações cardiovasculares.

A cardiotoxicidade (CT) induzida pelo tratamento do câncer é reconhecida como a maior causa de morbidade e mortalidade nos pacientes sobreviventes do câncer.⁶¹ Antes do início do tratamento antineoplásico é fundamental acessar o risco de CT,⁶² levando em consideração: (a) o risco específico da droga utilizada na quimioterapia, pois algumas afetam a função cardíaca (antraciclina, trastuzumabe), outras a função vascular (5-fluoracil, capecitabina) ou ambas (bevacizumab); (b) a utilização da radioterapia, pois aumenta o risco de insuficiência cardíaca quando concomitante com as antraciclina, de lesão do pericárdio (pericardite constritiva) e de doença arterial coronariana; (c) a presença de fatores de risco prévios, como idade > 65 anos, sexo feminino, hipertensão arterial, diabetes mellitus, coronariopatia e história de insuficiência cardíaca. Todos os pacientes recebendo drogas potencialmente cardiotoxícas devem ser acompanhados periodicamente, na busca de sinais de CT, que pode ser classificada de acordo com a lesão que a droga empregada produz.⁶³ A CT tipo I, de caráter potencialmente irreversível, relacionada às antraciclina, é dose-dependente, principalmente com doses > 250 a 300 mg/m² (usadas frequentemente no tratamento de câncer de mama, linfoma, leucemia e sarcoma). Mais comumente se apresenta no primeiro ano do término da quimioterapia, ou ainda até duas a três décadas após completar o tratamento, como disfunção sistólica progressiva. Raramente pode se apresentar como uma disfunção sistólica aguda, imediatamente após administração da dose. A CT tipo II, de caráter potencialmente reversível, principalmente ligada ao trastuzumab (utilizado no tratamento do câncer de mama em pacientes com aumento da expressão do receptor HER2), não tem relação com a dose cumulativa.⁶³ Tais informações são a base para os algoritmos de monitorização seriada da função ventricular esquerda durante e após o tratamento de pacientes com câncer, publicados pela European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) e pela American Society of Echocardiography (ASE).³ O parâmetro historicamente mais utilizado é a FEVE, calculada pelo ETT por meio do método 2D de Simpson biplanar.⁴ Valores da FEVE entre 53 e 73% devem ser considerados normais na avaliação. Como principais vantagens do ETT 2D em relação às outras modalidades de imagem, como a ventriculografia radioisotópica e a ressonância magnética (RM), enumeram-se: maior disponibilidade, menor custo, possibilidade de reavaliações seriadas e maior segurança (ausência de radiação e de limitação em pacientes com insuficiência renal). O ETT pelo método 3D, empregado em avaliações sequenciais e comparativas com a RM para a avaliação da FEVE, mostrou reprodutibilidade comparável com a RM e melhor acurácia que o ETT 2D,⁶⁴ sendo mais indicado, quando disponível, na avaliação seriada desses pacientes.⁶⁵

A definição de CT decorrente da quimioterapia foi definida pelo consenso dessas duas sociedades³ como a diminuição da FEVE > 10 pontos percentuais para valores < 53%, devendo ser confirmada após 2 a 3 semanas do diagnóstico por novo exame de imagem. Essa diminuição pode ou não ser acompanhada de sintomas de insuficiência cardíaca, e ser reversível ou não. Uma das maiores limitações da utilização da FEVE para o diagnóstico da CT no acompanhamento desses pacientes é que as alterações na FEVE ocorrem mais

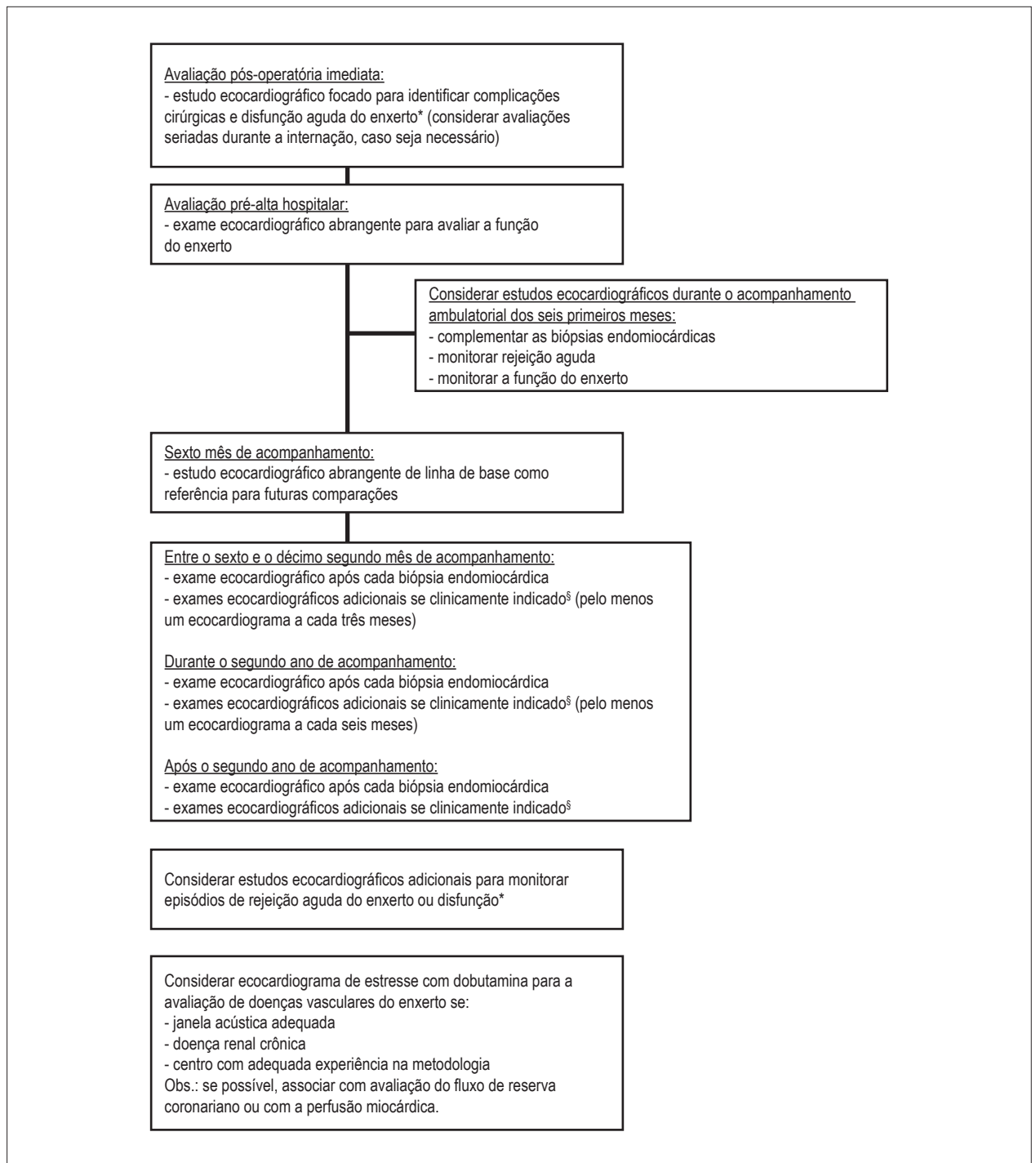


Figura 1 – Avaliação ecocardiográfica após transplante cardíaco.

*Disfunção do enxerto: confirmada em exame ecocardiográfico através da queda da fração de ejeção em mais de 10% para um valor menor de 50%, em comparação com o exame de linha de base do sexto mês; [§]pacientes com disfunção do enxerto suspeitada ou confirmada; sintomas clínicos de uma possível nova alteração cardíaca; alterações no eletrocardiograma de repouso.

tardamente. Para minimizar o risco do desenvolvimento da cardiomiopatia irreversível, é fundamental identificar sinais precoces da CT, pois a administração de medicação cardioprotetora nessa fase pode resultar em melhora da função

cardíaca.⁶⁶ Assim, a busca por uma técnica que permita a detecção subclínica e precoce da CT antes da diminuição da FEVE ou do aparecimento dos sintomas clínicos tem sido uma área de intensa investigação. Nesse cenário, ganhou

Posicionamento

importância o emprego do SLG, que avalia a deformação do miocárdio. Tal técnica tem reprodutibilidades inter e intraobservador menores do que a FEVE obtida pelo ETT 2D, mas tem como limitação a variabilidade dos valores de normalidade de acordo com a marca do equipamento utilizado, idade e sexo dos pacientes.⁶⁷ Revisão sistemática confirmou o valor prognóstico das alterações no SLG para CT, precedendo a queda na FEVE obtida por ETT 2D ou ETT 3D.¹⁵ O consenso recomenda avaliação seriada do SLG nos pacientes com risco de CT, sendo sugestiva de disfunção ventricular esquerda subclínica a queda > 15% do valor basal, mesmo sem alteração da FEVE.⁶³ A diminuição relativa entre 8 e 15% sugere acompanhamento mais rigoroso. Variação do SGL < 8% é consistente com ausência de disfunção subclínica.⁶³ Embora alguns estudos tenham chamado a atenção para as alterações da função diastólica após a realização da quimioterapia,⁶⁸ não existem evidências atuais que apoiem tais parâmetros como indicativos da CT.⁶³ A utilização de biomarcadores na avaliação integrada com os métodos de imagem nos pacientes em quimioterapia apontou a importância da troponina I (TnI), com alto valor preditivo negativo, na detecção de CT.⁶⁹ É provável que pacientes que não evoluem com elevação da TnI tenham menor probabilidade de eventos e talvez menor necessidade de exames de imagem nas avaliações subsequentes.^{69,70} Ainda não existem evidências científicas robustas, baseada em ensaios clínicos randomizados, que deem sustentação para os algoritmos propostos pela Sociedade Europeia de Oncologia,⁷¹ e pelo consenso da EACVI e da ASE,⁶³ no acompanhamento desses pacientes, porém estes documentos representam o conhecimento atual na área. A orientação do consenso EACVI - ASE⁶³ até o presente momento é:

a) Avaliação inicial da função ventricular esquerda antes do início da quimioterapia, nos pacientes que utilizarão quimioterápicos potencialmente cardiotoxicos. Caso não seja possível em todos os pacientes, é recomendada nos de alto risco para o desenvolvimento da CT: idade > 65 anos, disfunção ventricular esquerda prévia, previsão do uso de alta dose de antraciclina (tipo I) ou a combinação de drogas do tipo I e II. Realizar a avaliação da FEVE pelo ETT 3D se disponível ou, alternativamente, pelo ETT 2D (método de Simpson). Desejável a realização da avaliação por SLG e TnI. Se não for possível realizar SLG, reportar a onda S do Doppler tecidual medial e lateral do anel mitral. A monitorização posterior da função ventricular esquerda é recomendada após essa avaliação inicial, na dependência do quimioterápico a ser iniciado.

b) Drogas do tipo I (antraciclina): avaliar a função ventricular esquerda (FEVE 2D/3D e SLG) ao término da quimioterapia e após 6 meses para dose < 240 mg/m². Para dose > 240 mg/m², avaliar a função ventricular esquerda antes de cada ciclo adicional de 50 mg/m², ao término da quimioterapia e após 6 meses.

c) Drogas do tipo II (trastuzumab): avaliar a função ventricular esquerda a cada três meses durante a quimioterapia.

d) Pacientes que receberam trastuzumab após o tratamento com antraciclina: avaliar a função ventricular esquerda a cada três meses durante a quimioterapia e seis meses após seu término.

2.3.6. Cardiomiopatia Hipertrófica

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença cardiovascular genética caracterizada pelo aumento da espessura da parede ventricular esquerda ≥ 15 mm em adultos, com cavidade ventricular não dilatada e não explicada por condições anormais de carga, como hipertensão arterial ou estenose aórtica valvar.⁷² Graus menores de hipertrofia (13 a 14 mm) podem também diagnosticar CMH, particularmente em familiares desses pacientes. O ETT é considerado o exame de imagem inicial para o diagnóstico, a estratificação do risco de eventos cardíacos e o manejo do paciente com CMH. Entre os parâmetros a serem avaliados na CMH destacam-se: localização e grau da hipertrofia; identificação de obstrução e gradiente intraventricular no repouso ou provocável; presença e magnitude do refluxo mitral; função sistólica e diastólica; e tamanho do AE. Pode-se encontrar qualquer padrão de hipertrofia, mas a forma assimétrica é a mais frequente (75% dos casos), sendo mais comum na confluência do septo interventricular anterior com a parede livre do VE.⁷³ Outras formas de hipertrofia são: basal, concêntrica, apical e parede lateral. Há associação linear entre a espessura miocárdica máxima e morte súbita, com risco maior nos pacientes com espessura ≥ 30 mm.^{72,74} A identificação de gradiente na via de saída do VE é importante na abordagem dos sintomas e na estratificação do risco de morte súbita.⁷² A avaliação pelo ETT em geral caracteriza a presença de obstrução na via de saída do VE (gradiente instantâneo ≥ 30 mmHg) em repouso (um terço dos pacientes) ou após manobras provocativas (um terço), tais como exercício (ecocardiografia sob estresse físico) ou manobra de Valsalva. O ecocardiograma sob estresse físico pode ser bastante útil nos pacientes com CMH, pois além da detecção da presença e do grau da obstrução durante o esforço, permite a avaliação objetiva dos sintomas, capacidade funcional, resposta da pressão arterial sistólica e presença de regurgitação mitral secundária. Aproximadamente 25% dos pacientes com CMH têm uma resposta anormal da pressão arterial durante o exercício, caracterizada por queda da pressão sistólica ou por falha em ter um aumento > 20 mmHg. Esse achado tem sido interpretado como um fator de risco para prognóstico desfavorável e morte súbita.⁷⁵ O ecocardiograma sob estresse com dobutamina não é recomendado. O valor de corte do gradiente intraventricular ≥ 50 mmHg em repouso ou após manobras provocativas é considerado na indicação de tratamento cirúrgico ou intervenção percutânea em pacientes sintomáticos, apesar da terapia com medicação otimizada.⁷² Pacientes com CMH em geral apresentam disfunção diastólica, comumente alteração do relaxamento (grau I), porém sem correlação significativa entre os dados do fluxo mitral e as pressões de enchimento do VE. Assim, a abordagem integrada dos dados do Doppler mitral, Doppler tecidual, fluxo de veias pulmonares e volume do AE é recomendada nesses pacientes.⁷⁶ A FEVE mostra-se normal ou aumentada na maioria dos pacientes, dando a falsa impressão de função sistólica preservada. No entanto, a avaliação pelo *strain* longitudinal mostra invariavelmente uma diminuição global e regional (coincidente com os locais de maior hipertrofia) da contratilidade.⁷⁷ A estimativa do tamanho do AE é fundamental, pois existe correlação

significativa entre a dilatação da câmara e maior risco de eventos cardiovasculares, como fibrilação atrial e morte súbita. A principal complicação da CMH é a morte súbita cardíaca (MSC), sobretudo em indivíduos jovens e aparentemente saudáveis.^{78,79} O implante de desfibrilador cardíaco para a profilaxia primária ou secundária pode reduzir a mortalidade por essa complicação, sendo a única terapia com evidência de potencial salvador de vidas.⁸⁰ O ETT tem papel relevante nos dois escores mais utilizados de estratificação de risco para MSC na CMH, que determinaram a relação entre alguns fatores de risco clínicos e prognóstico. No modelo americano de prevenção primária, um dos fatores de risco entre 5 variáveis é a presença de espessura do septo interventricular ≥ 30 mm.⁷⁵ No modelo europeu, das sete variáveis analisadas, três delas são fornecidas pelo ETT: espessura do septo, diâmetro do AE e gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) em repouso ou após manobra de Valsalva.⁷² O rastreamento familiar de parentes de primeiro grau dos indivíduos com CMH deve ser feito periodicamente por conta do risco do desenvolvimento da doença. As recomendações para emprego da ecocardiografia na CMH estão sumarizadas na tabela 2.

2.3.7. Cardiomiopatias Restritivas

As cardiomiopatias restritivas (CMR) constituem um grupo de entidades caracterizadas por apresentar alteração no padrão de enchimento ventricular, podendo estar associadas a paredes espessadas e rígidas e função sistólica geralmente preservada. As CMR compreendem diversas entidades, incluindo a forma idiopática, endomiocardiofibrose (EMF), fibroelastose endomiocárdica, endocardite parietal de Löffler, formas infiltrativas (como amiloidose e sarcoidose), de armazenamento (como hemocromatose e doença de Fabry) e outras formas secundárias a diferentes processos patológicos ou terapêuticos (esclerodermia, síndrome carcinoide, metástases de neoplasias sistêmicas, toxicidade pela antraciclina e cardiopatia por irradiação).⁸¹ O diagnóstico pelo ecocardiograma baseia-se nas alterações anatômicas e funcionais comuns: cavidades ventriculares de dimensão normal ou reduzida, geralmente com disfunção diastólica grau III (tipo restritivo) ao Doppler, função sistólica global em geral preservada e átrios dilatados. A análise pelo Doppler tecidual demonstra velocidade e' obtida no anel mitral septal usualmente inferior a 7,0 cm/s, medida útil na diferenciação com pericardite constrictiva.⁸² Na amiloidose,

Tabela 2 – Recomendações do ecocardiograma transtorácico, ecocardiografia sob estresse físico e ecocardiograma transesofágico na cardiomiopatia hipertrófica^{72,75}

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
ETT na avaliação inicial de todos os pacientes com suspeita de CMH, no repouso e durante manobra de Valsalva	I	B
EEF nos pacientes sintomáticos com gradiente intraventricular de repouso ou provocável por Valsalva < 50 mmHg para avaliação do grau de obstrução dinâmica e refluxo mitral durante o esforço	I	B
Reavaliação pelo ETT quando houver mudança de sintomas ou novo evento cardiovascular	I	B
ETT na avaliação dos resultados terapêuticos de tratamento farmacológico, cirúrgico (miectomia), intervencionista (oclusão alcoólica de artéria septal) e marca-passo	I	C
ETT no rastreamento de familiares de primeiro grau com diagnóstico de CMH	I	B
ETT seriado (cada 12 a 18 meses) em filhos de pacientes com CMH, iniciando com idade de 12 anos (ou mais cedo se há intenção de prática de esporte competitivo ou caso de morte súbita em familiares)	I	C
ETT durante ablação de artéria septal com álcool	I	B
ETE na monitorização intraoperatória da miectomia e durante oclusão alcoólica de artéria septal com ETT inadequado	I	B
ETT seriado a cada um a dois anos pode ser útil em pacientes sintomáticos estáveis, para reavaliar grau de hipertrofia miocárdica, obstrução dinâmica e função ventricular	IIa	C
ETE pode ser útil, quando o ETT for inconclusivo, no planejamento de miectomia ou na avaliação de refluxo mitral secundário a anormalidades do aparelho valvar mitral	IIa	C
ETT seriado (a cada cinco anos) é razoável na reavaliação periódica em adultos parentes de primeiro grau de pacientes com CMH	IIa	C
ETT combinado com injeção de contraste endovenoso é razoável se o diagnóstico de CMH apical e/ou infarto apical são duvidosos, ou a quantificação de hipertrofia é inadequada, especialmente se a ressonância magnética não é disponível, não é diagnóstica ou está contraindicada	IIa	C
EEF pode ser útil nos pacientes assintomáticos com CMH, sem obstrução dinâmica ao repouso, quando a detecção de gradiente na VSVE é relevante para orientação de mudança de estilo de vida ou profissão, ou tomada de decisão sobre tratamento médico	IIb	C
ETT não deve ser realizado em período inferior a 12 meses nos pacientes com CMH quando não houver mudança de sintomas ou previsão de alteração na conduta	III	C

ETT: ecocardiograma transtorácico; CMH: cardiomiopatia hipertrófica; EEF: ecocardiografia sob estresse físico; ETE: ecocardiograma transesofágico; VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo.

Posicionamento

há espessamento das valvas atrioventriculares, das paredes miocárdicas e, eventualmente, do septo atrial, com reflexão (ecorrefringência) mais intensa e aspecto granuloso do miocárdio.⁸³ A análise do SLG do VE ao ecocardiograma 2D na amiloidose encontra valores bastante reduzidos, especialmente nos segmentos médios e basais, com relativa preservação apical (auxilia no diagnóstico diferencial com outras doenças).⁸⁴ Na EMF, observam-se: obliteração do ápice pela fibrose, sinais de restrição ventricular e envolvimento das valvas atrioventriculares. Diferencia-se a fibrose dos trombos apicais porque não há acinesia ou discinesia na EMF esquerda. Outro diagnóstico diferencial é a CMH apical, que não apresenta espessamento endocárdico ou padrão restritivo e tem alterações eletrocardiográficas específicas. A sarcoidose cardíaca pode apresentar anormalidades contráteis regionais e aneurismas de distribuição não isquêmica. A medida do SLG representa um marcador precoce do envolvimento miocárdico na sarcoidose e a magnitude da redução associa-se com pior prognóstico.⁸⁵ As recomendações para realização do ETT na CMR estão dispostas na tabela 3. O ecocardiograma transefágico (ETE) está indicado quando existem dificuldades técnicas ao ETT e na monitorização transoperatória da ressecção da fibrose e correção dos defeitos valvares por via apical.

2.3.8. Cardiomiopatia Arritmogênica (Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito)

A cardiomiopatia arritmogênica (CA) é considerada uma cardiomiopatia hereditária, com transmissão autossômica dominante, predispondo ao surgimento de arritmias ventriculares, morte súbita em jovens, disfunção ventricular e insuficiência cardíaca. Devido ao envolvimento frequente do VE, recomenda-se atualmente empregar o termo CA, que abrange ambos os ventrículos, em substituição ao termo “displasia arritmogênica do VD”.⁸⁶ A doença é caracterizada por uma substituição progressiva do miocárdio ventricular por tecido fibroso e adiposo, podendo levar a um adelgaçamento da parede e formação de aneurisma. No VD, o processo localiza-se tipicamente nas paredes inferior, apical e infundibular (triângulo da displasia), podendo

ser difuso ou segmentar. O envolvimento do VE ocorre em mais da metade dos casos, tipicamente localizado no subepicárdio ou mesocárdio, e muitas vezes confinado ao segmento inferolateral. A ecocardiografia é a modalidade de imagem de escolha na avaliação inicial da CA (Tabela 4) e o método propedêutico mais utilizado no acompanhamento dos pacientes.⁸⁷ As características morfológicas típicas em pacientes com CA incluem anormalidades contráteis regionais e/ou dilatação e disfunção ventricular direita. Entre os critérios ecocardiográficos tradicionais, derivados do ecocardiograma 2D, propostos para o diagnóstico de CA,⁸⁸ estão: presença de acinesia, discinesia ou aneurisma ventricular direito; diâmetro aumentado da via de saída do VD (medidas no eixo paraesternal longo e curto); e redução da variação fracional da área do VD. Recentemente, recomendou-se a adição rotineira e sistemática de outras medidas e técnicas ecocardiográficas para melhor avaliação.⁸⁹

- Parâmetros convencionais: diâmetro basal do VD (normal ≤ 41 mm); excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE – normal ≥ 17 mm).

- Parâmetros avançados: onda s' ao Doppler tecidual da parede livre do VD (normal $\geq 9,5$ cm/s); *strain* longitudinal da parede livre do VD (normal $\geq -20\%$); SLG do VE (normal $\geq -18\%$); fração de ejeção do VD ao ecocardiograma 3D (normal $\geq 45\%$).

Em resumo, o ETT, preferencialmente com análise de parâmetros convencionais e avançados, está indicado em pacientes com CA suspeita ou estabelecida (avaliação da progressão da doença), bem como na triagem familiar de parentes de primeiro grau.

2.3.9. Cardiomiopatia Não Compactada

A cardiomiopatia não compactada (CMNC) é considerada uma cardiomiopatia distinta, marcada por heterogeneidade genética, com uma sobreposição de fenótipos diferentes e grande variabilidade de apresentação clínica. Como consequência, existe ainda controvérsia na literatura em relação à sua nomenclatura: enquanto para a *American Heart Association* (AHA)⁹⁰ é considerada uma cardiomiopatia

Tabela 3 – Recomendações do ecocardiograma nas cardiomiopatias restritivas

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Investigação diagnóstica de pacientes com quadro de insuficiência cardíaca sem etiologia esclarecida	I	C
Diagnóstico diferencial de pacientes com síndrome restritiva	I	C
Pacientes sintomáticos portadores de doenças sistêmicas potencialmente causadoras de CMR	I	C
Pacientes com síndrome hipereosinofílica, ascite e turgência das veias jugulares	I	C
Pacientes com ascite e edema de membros inferiores, sem diagnóstico estabelecido	I	C
Pacientes submetidos à radioterapia com sinais de hipertensão venosa sistêmica	I	C
Reavaliação de pacientes com diagnóstico prévio de CMR quando há mudança do curso clínico da doença	I	C
Portadores de EMF para planejamento terapêutico e avaliação prognóstica	IIa	C
Pacientes com edema e ascite, com evidências de pressão venosa sistêmica normal e sem qualquer evidência de cardiopatia	III	C

CMR: cardiomiopatias restritivas; EMF: endomiocardiofibrose.

Tabela 4 – Recomendações do ecocardiograma na cardiomiopatia arritmogênica

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Avaliação em pacientes com suspeita clínica de CA	I	B
Reavaliação em pacientes com CA conhecida quando houver mudança de sintoma ou novo evento cardiovascular	I	C
Triagem familiar em parentes de primeiro grau de pacientes com CA	I	C
Reavaliação de rotina em pacientes estáveis clinicamente, sem proposta de mudança terapêutica	III	C

CA: cardiomiopatia arritmogênica.

primária, para a *European Society of Cardiology* (ESC)⁸¹ é considerada uma desordem não classificada. Em sua patogênese está implicada a interrupção precoce da compactação da malha trabecular do VE durante a embriogênese, resultando na formação de duas camadas: uma fina camada epicárdica compactada e uma espessa camada endocárdica (semelhante a uma malha “esponjosa”), com marcadas trabeculações e recessos intratrabeculares profundos. A ecocardiografia 2D é a base para o estabelecimento do diagnóstico, acompanhamento evolutivo e melhor delineamento das expressões fenotípicas da CMNC.⁹¹ Diversos critérios têm sido empregados para o diagnóstico, levando em consideração o aumento da proporção da camada não compactada (por exemplo, relação não compactado/compactado ao final da sístole > 2), presença de excessivas trabeculações, hipocinesia de áreas não compactadas (localizadas comumente em ápice e parede lateral) e visibilização de fluxo nos recessos (por meio do Doppler colorido). Novas técnicas foram recentemente incorporadas para auxiliar no diagnóstico, como o uso do contraste ecocardiográfico, a ecocardiografia 3D e o *strain* miocárdico para análise de deformação regional e rotação (que assume padrão característico nessa entidade nosológica).⁹² Diante disso, é notável que o diagnóstico de casos suspeitos venha aumentando nos últimos anos, devido aos avanços e às melhorias dos métodos de imagem, além da percepção da necessidade de investigação ativa em familiares de primeiro grau acometidos pela doença (ocorrência descrita em 13 a 50% nesse grupo específico).⁹³ Por outro lado, reportou-se na prática clínica o encontro cada vez mais frequente de “achados de exame” (variantes fisiológicas *versus* patológicas),

levando ao temível excesso de diagnósticos.⁷ Recomenda-se, portanto, proceder a avaliação integral contemplando dados clínicos, eletrocardiográficos e análise criteriosa dos achados em exames complementares de imagem.⁹⁴ As recomendações para realização do ecocardiograma na CMNC estão dispostas na tabela 5.

2.4. Hipertensão Arterial e Hipertrofia Miocárdica

A elevação no estresse sistólico da parede do VE, secundária à hipertensão arterial sistêmica (HAS), pode produzir hipertrofia miocárdica por aumento da massa ventricular.⁹⁵ Diferente da hipertrofia fisiológica (crescimento, gravidez e atividade física), caracterizada pela estrutura e função cardíacas preservadas, a hipertrofia patológica do VE (HVE), secundária à HAS, é comumente associada a fibrose, disfunção miocárdica e aumento de mortalidade.⁹⁶ O ecocardiograma é o exame de escolha na prática clínica para detectar HVE, pois apresenta maior acurácia que o eletrocardiograma^{97,98} e possibilita a estimativa da massa do VE (MVE). A metodologia para aferição da MVE, definição dos seus pontos de corte e forma de indexação (superfície corporal, altura, peso) varia entre os estudos. A maioria dos autores e laboratórios de ecocardiografia segue as recomendações publicadas pela ASE e EACVI.^{95,99} A indexação da MVE à área de superfície corporal, em g/m², é a mais empregada na maioria dos casos,¹⁰⁰ e os valores de normalidade são diferentes para homens e mulheres (Tabela 6).^{95,99}

A exposição cumulativa a níveis elevados da pressão arterial entre os adultos jovens está associada à disfunção sistólica

Tabela 5 – Recomendações do ecocardiograma na cardiomiopatia não compactada

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Suspeita clínica de CMNC	I	C
Reavaliação em pacientes com CMNC conhecida quando houver mudança de sintoma ou novo evento cardiovascular	I	C
Rastreamento em familiares de primeiro grau de pacientes com CMNC	I	C
Portadores de doenças musculares e/ou outras síndromes clínicas que possam estar relacionadas	I	C
Uso de novas técnicas como <i>strain</i> , ecocardiograma tridimensional e contraste ecocardiográfico para avaliação complementar e auxílio no diagnóstico diferencial	IIa	B
Reavaliação de rotina em pacientes estáveis clinicamente, sem proposta de mudança terapêutica	III	C

CMNC: cardiomiopatia não compactada.

Posicionamento

Tabela 6 – Graus de anormalidade da massa do ventrículo esquerdo^{95,99}

Método linear	Feminino				Masculino			
	Normal	Aumento discreto	Aumento moderado	Aumento severo	Normal	Aumento discreto	Aumento moderado	Aumento severo
Massa do VE, g	67 a 162	163 a 186	187 a 210	≥ 211	88 a 224	225 a 258	259 a 292	≥ 293
Massa/sc, g/m ²	43 a 95	96 a 108	109 a 121	≥ 122	49 a 115	116 a 131	132 a 148	≥ 149
Massa/altura, g/m	41 a 99	100 a 115	116 a 128	≥ 129	52 a 126	127 a 144	145 a 162	≥ 163
Massa/altura ^{2,7} , g/m ^{2,7}	18 a 44	45 a 51	52 a 58	≥ 59	20 a 48	49 a 55	56 a 63	≥ 64
ERP (2 x PPVE/DDVE)	0,22 a 0,42	0,43 a 0,47	0,48 a 0,52	≥ 0,53	0,24 a 0,42	0,43 a 0,46	0,47 a 0,51	≥ 0,52
Espessura do septo, cm	0,6 a 0,9	1,0 a 1,2	1,3 a 1,5	≥ 1,6	0,6 a 1,0	1,1 a 1,3	1,4 a 1,6	≥ 1,7
Espessura da PPVE, cm	0,6 a 0,9	1,0 a 1,2	1,3 a 1,5	≥ 1,6	0,6 a 1,0	1,1 a 1,3	1,4 a 1,6	≥ 1,7
Método 2D								
Massa do VE, g	66 a 150	151 a 171	172 a 182	≥ 193	96 a 200	201 a 227	228 a 254	≥ 255
Massa/SC, g/m ²	44 a 88	89 a 100	101 a 112	≥ 113	50 a 102	103 a 116	117 a 130	≥ 131

VE: ventrículo esquerdo; SC: superfície corporal; ERP: espessura relativa da parede; PPVE: parede posterior do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; 2D: bidimensional; SC: superfície corporal.

do VE na meia idade.¹⁰¹ A presença de HVE é considerada evidência de lesão em órgão-alvo nos pacientes hipertensos, sendo bem documentada sua associação com doenças cardiovasculares e mortalidade.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Tal aumento do risco cardiovascular nos pacientes hipertensos está diretamente relacionado à MVE, independente dos valores da pressão arterial.¹⁰³ Além da MVE, o padrão geométrico da HVE também é visto como importante variável relacionada ao risco cardiovascular. São descritos quatro padrões de geometria do VE⁹⁹ (Tabela 7). Os padrões geométricos alterados (HVE concêntrica, HVE excêntrica e remodelamento concêntrico) são preditores de complicações cardiovasculares em hipertensos, sendo a HVE concêntrica a que acarreta maior risco de eventos.¹⁰³

Outro achado frequente na HAS é a presença de disfunção diastólica do VE.¹⁰¹ Indivíduos hipertensos com insuficiência cardíaca comumente apresentam, ao ecocardiograma HVE, alterações da função diastólica e fração de ejeção preservada. Nesses casos, a disfunção diastólica pode, por si só, ser a

responsável pelos sinais e sintomas da insuficiência cardíaca.¹⁰⁵ Além disso, a relação $E/e' > 13$ associa-se a elevado risco cardíaco nos pacientes hipertensos, independente da MVE.¹⁰⁶ O uso do SLG, obtido pela técnica do *speckle tracking* 2D, permite a identificação precoce de disfunção sistólica subclínica em diversos cenários, incluindo pacientes hipertensos sem HVE.¹⁰⁷ O declínio do SLG relacionou-se com hospitalização por insuficiência cardíaca, infarto, acidente vascular cerebral e morte em pacientes com cardiopatia hipertensiva assintomática.¹⁰⁸ A regressão da HVE em pacientes hipertensos, avaliada por ecocardiogramas seriados após intervenções terapêuticas, está associada à diminuição do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, mesmo naqueles em que a HVE não foi detectada pelo eletrocardiograma.¹⁰⁹ Esse benefício é diretamente relacionado ao grau de redução da MVE indexada para superfície corporal, independente da pressão arterial ambulatorial. A regressão da HVE também está associada à melhora na função sistólica¹¹⁰ e diastólica¹¹¹ do VE nos pacientes hipertensos. A aorta torácica é mais frequentemente acometida por dilatação nos pacientes hipertensos sem controle pressórico adequado do que em normotensos e hipertensos controlados.¹¹² Acompanhamento de longo prazo mostrou que os níveis da pressão arterial são um dos principais fatores modificáveis da dilatação da raiz da aorta no adulto jovem.¹¹³ Na tabela 8, encontram-se listadas as recomendações para realização do ecocardiograma na HAS.

Tabela 7 – Padrões geométricos do ventrículo esquerdo⁹⁹

Geometria do ventrículo esquerdo	Massa do ventrículo esquerdo/superfície corporal (g/m ²)	Espessura relativa da parede*
Normal	≤ 115 (homens) ou ≤ 95 (mulheres)	≤ 0,42
Hipertrofia concêntrica	> 115 (homens) ou > 95 (mulheres)	> 0,42
Hipertrofia excêntrica	> 115 (homens) ou > 95 (mulheres)	≤ 0,42
Remodelamento concêntrico	≤ 115 (homens) ou ≤ 95 (mulheres)	> 0,42

*Medidas realizadas pelo método linear.

2.5. Atletas

A entidade clínica denominada “coração de atleta” foi reconhecida há mais de duas décadas¹¹⁴ e caracteriza-se por alterações morfológicas cardíacas, principalmente de aumento da massa ventricular, secundárias ao estímulo do treinamento físico. Essas alterações não estão acompanhadas de alterações de função miocárdica, não só pelos métodos ecocardiográficos convencionais como também por técnicas como Doppler tecidual e *strain*.^{115,116} Ainda, por

Tabela 8 – Recomendações do ecocardiograma na avaliação do paciente hipertenso

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Deteção de HVE	I	A
Avaliação da função sistólica e diastólica nos hipertensos com suspeita clínica de insuficiência cardíaca	I	A
Pacientes hipertensos com bloqueio do ramo esquerdo	I	C
Avaliação do diâmetro da aorta no hipertenso sem controle pressórico adequado	I	B
Hipertensos com HVE no ECG para quantificação da HVE e definição do padrão geométrico do VE	IIa	B
Avaliação do <i>strain</i> longitudinal global nos pacientes com cardiopatia hipertensiva	IIa	C
Reavaliação do paciente com doença cardíaca hipertensiva sem alteração do seu quadro clínico	IIb	B
Avaliação de familiares de primeiro grau de pacientes hipertensos	III	C
Seleção da terapia anti-hipertensiva	III	C
Monitorização da terapia anti-hipertensiva no indivíduo controlado e assintomático	III	C

HVE: hipertrofia do ventrículo esquerdo; ECG: eletrocardiograma; VE: ventrículo esquerdo.

consequência da função ventricular intacta, não há aumento significativo das cavidades atriais¹¹⁷ e a reversibilidade das alterações morfológicas após suspensão do treinamento pode ser fator decisivo diagnóstico em casos duvidosos. O uso do ETT, portanto, pode elucidar casos onde há dúvida diagnóstica entre essa situação e hipertrofias ou remodelamentos ventriculares patológicos, como na CMH ou mesmo na hipertrofia secundária à HAS.¹¹⁵ No entanto, o uso da ecocardiografia como método de rotina no seguimento de atletas carece de evidências científicas robustas.

Os eventos de morte súbita em atletas constituem importante cenário clínico e o potencial de prevenção de algumas situações através de avaliação clínica cardiológica levanta a discussão sobre a necessidade do uso de métodos complementares nessa avaliação. Embora nem todos os óbitos em atletas sejam de causa cardiovascular, patologias como a cardiomiopatia hipertrófica e anomalia de coronárias estão entre as mais frequentes causas de morte súbita durante esforço nessa população.^{118,119} Embora seja consenso a utilidade da anamnese e exame físico, a necessidade do ETT e mesmo do eletrocardiograma no rastreamento populacional de atletas não é tema de concordância geral entre as sociedades de cardiologia.¹²⁰ No entanto, se a avaliação clínica sugerir a probabilidade de cardiomiopatia hipertrófica (ou outras de origem genética), valvopatias ou outras alterações

cardíacas estruturais, esse torna-se método essencial na investigação (Tabela 9).

3. Sopros Cardíacos, Doenças Valvares, Próteses Valvares e Endocardite

3.1. Sopros Cardíacos

Os sopros cardíacos são achados comuns, com prevalência entre 5 e 52%.¹²¹ São produzidos quando o fluxo sanguíneo laminar torna-se turbulento, como nas estenoses ou refluxos valvares, emitindo ondas sonoras que podem ser detectadas com o auxílio do estetoscópio. É importante que durante o exame físico, mesmo em pacientes assintomáticos, seja realizada ausculta cuidadosa de maneira a definir suas características.¹²² Um sopro inocente pode ser definido como um ruído ejetivo curto, suave (1 a 2++ em 4), audível na borda esternal esquerda, com segunda bulha normal, na ausência de outras anormalidades.¹²³ Esse achado, associado a radiografia de tórax e eletrocardiograma normais, estima uma baixa probabilidade de doença cardíaca e, nesse caso, não parece haver necessidade de ecocardiograma complementar.¹²⁴ Entretanto, seja por treinamento ou manutenção de conhecimento inadequados, características do sopro ou anatomia do paciente, a ausculta pode deixar

Tabela 9 – Recomendações do ecocardiograma transtorácico na avaliação de atletas de atividades físicas competitivas e/ou profissionais

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Na diferenciação do "coração de atleta" de condições de hipertrofia patológica	I	B
Avaliação para liberação de atividade física competitiva, quando a consulta clínica demonstra chance de cardiomiopatia hipertrófica ou outras geneticamente transmissíveis	I	B
Avaliação para liberação de atividade física competitiva, quando a consulta clínica demonstra sinais de valvopatias ou de outras alterações cardíacas estruturais	I	C
Na avaliação rotineira de atletas onde não há sugestão de sobrecarga ou hipertrofia ventricular pela consulta clínica ou ECG	IIb	C

ECG: eletrocardiograma.

Posicionamento

dúvidas a respeito da existência de causa orgânica subjacente. Nessas situações, a utilização de estetoscópio eletrônico¹²⁵ e a realização de ultrassom cardíaco direcionado,¹²⁶ se disponíveis, podem ser úteis. Persistindo a dúvida, ou diante de suspeita definida de alteração cardíaca, o ecocardiograma deve ser realizado (Tabela 10). Essa abordagem sistemática e o investimento em treinamento médico permitem uma utilização racional de recursos, evitando excessos diagnósticos e exames desnecessários.¹²⁴

3.2. Valvas Nativas

A ecocardiografia é o método diagnóstico padrão para a avaliação das valvas cardíacas. O ETT deve ser realizado na suspeita de doença valvar e na valvopatia já diagnosticada, para acompanhamento evolutivo nas lesões moderadas e importantes, e nas mudanças de quadro clínico.¹²⁴ O exame identifica os mecanismos envolvidos, quantifica a gravidade e a repercussão hemodinâmica, estima o prognóstico e auxilia na decisão do tratamento.^{127,128} Além disso, o ecocardiograma sob esforço físico pode ser realizado para avaliar o comportamento dos parâmetros ecocardiográficos em pacientes assintomáticos e nos casos de divergência entre sintomas e a gravidade das lesões estimadas no exame de repouso.^{24,127,129} Além das técnicas ecocardiográficas tradicionais, recentes aplicações, como o *strain* e o 3D, têm fornecido novas informações anatômicas e funcionais.¹³⁰⁻¹³²

3.2.1. Insuficiência Mitral

O ETT, além da confirmação diagnóstica, fornece informações necessárias para o acompanhamento e a tomada de decisões na IM.¹²⁷ O ETT identifica dilatação de cavidades cardíacas e disfunção de ambos os ventrículos, além de permitir a classificação do refluxo em primário (decorrente de lesões do aparato valvar) ou secundário (causado por alterações da geometria do VE). O ecocardiograma 3D tem maior acurácia nas medidas volumétricas e da função ventricular esquerda, pode ser útil na avaliação do VD⁴ e possibilita melhor visualização do aparato valvar e planejamento de intervenções.^{12,133} A avaliação do grau da regurgitação pode ser feita pela abordagem integrada de múltiplos parâmetros, qualitativos e quantitativos: dilatações das cavidades, pressão na artéria pulmonar, velocidade do influxo mitral, padrão de fluxo nas veias pulmonares, análise da densidade e duração do refluxo mitral, cálculo da área do jato ou do volume regurgitante, medida da vena contracta e medida do orifício regurgitante (método da convergência de fluxo, ou *proximal*

isovelocity surface area – PISA).¹³³ Situações desafiadoras para a ecocardiografia são a presença de jatos múltiplos e/ou excêntricos, arritmias cardíacas e IM aguda. Nesses casos deve ser dada especial importância à análise integrada, relacionando parâmetros anatômicos e hemodinâmicos. O aperfeiçoamento das medidas quantitativas, como o PISA e a *vena contracta*, por meio do ecocardiograma 3D, pode auxiliar na avaliação dos refluxos excêntricos.^{132,134} Outro ponto importante é a medida da função ventricular esquerda, principalmente em pacientes assintomáticos, que pode ser superestimada pela medida da FEVE, com implicações na decisão do melhor momento para a intervenção e nos desfechos pós-operatórios. Recentemente, a medida da deformação miocárdica (*strain*) tem sido estudada para identificar de forma mais sensível a disfunção ventricular, mas apesar das boas perspectivas, ainda requer mais estudos e padronização.^{131,135,136}

O ETE, 2D ou 3D, está indicado para avaliação do mecanismo de refluxo no caso de imagens transtorácicas inadequadas ou em discrepâncias entre parâmetros ecocardiográficos e clínicos.^{4,133} As recomendações gerais para emprego das diversas modalidades de ecocardiografia na IM estão contidas nas tabelas 11, 12 e 13.

3.2.2. Estenose Mitral

O diagnóstico de estenose mitral (EM) por meio do ecocardiograma possibilita a definição de sua provável etiologia em consequência da ampla avaliação da anatomia valvar.¹³⁷ A caracterização hemodinâmica dos gradientes e da área valvar, aliada à descrição de espessamento, mobilidade dos folhetos, envolvimento subvalvar e grau de calcificação das comissuras, determina o estágio de progressão da doença e define o tipo de tratamento mais adequado, quando a doença for sintomática. A interpretação conjunta do ecocardiograma e dos sintomas clínicos determina a indicação de intervenção cirúrgica ou valvoplastia por cateter balão.¹³⁷ Recentemente a EM foi agrupada em quatro categorias distintas, baseadas na anatomia, avaliação pelo Doppler, presença de hipertensão pulmonar, repercussão no AE e sintomas: estágio A (pacientes em risco para EM); estágios B e C (pacientes assintomáticos, mas com alterações hemodinâmicas); e estágio D (pacientes sintomáticos e com alterações hemodinâmicas). A tabela 14 descreve os parâmetros que obrigatoriamente devem constar no ecocardiograma para tornar essa avaliação completa.^{138,139} O emprego do ETT usualmente define anatomia e gravidade da lesão (Tabela 15), mas há indicações para a utilização do ETE, tais como em situações de janela ecocardiográfica

Tabela 10 – Recomendações do ecocardiograma transtorácico em pacientes com sopro

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Pacientes assintomáticos, com sopro sugestivo de cardiopatia	I	C
Pacientes assintomáticos, com sinais ou exames (por ex., eletrocardiograma) sugestivos de doença cardíaca	I	C
Pacientes com sopro e baixa probabilidade de doença cardíaca que não pode ser excluída pela clínica, eletrocardiograma, radiografia de tórax ou ultrassom direcionado	IIa	C
Pacientes sem sinais ou sintomas sugestivos de cardiopatia	III	C

Tabela 11 – Recomendações do ecocardiograma transtorácico e sob esforço na insuficiência mitral

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Avaliação inicial da gravidade e mecanismo da IM	I	C
Avaliação periódica das dimensões e da função do ventrículo esquerdo em pacientes com IM moderada a grave sem mudanças de sintomas	I	B
Pacientes com IM e modificações de sinais ou sintomas	I	B
Avaliação no primeiro mês pós-operatório	I	C
Avaliação das alterações hemodinâmicas e adaptação ventricular durante a gestação	I	C
Ecocardiograma sob esforço em pacientes assintomáticos com IM grave para avaliar tolerância ao esforço e alterações hemodinâmicas	Ila	B
Ecocardiograma sob esforço para avaliar discrepância entre a gravidade da doença valvar e sintomas	Ila	B
Ecocardiograma sob estresse para avaliar reserva ventricular esquerda	Ilb	B
Avaliação da mecânica ventricular (<i>strain</i>) para pacientes com função ventricular esquerda limitrofe	Ilb	B
ETT tridimensional para avaliar anatomia e função ventricular esquerda pré-operatória	Ilb	C
Avaliação rotineira de IM discreta com função e dimensões nomais do VE	III	C

IM: insuficiência mitral; ETT: ecocardiograma transtorácico; VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 12 – Recomendações do ecocardiograma transesofágico na insuficiência mitral

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Avaliação intraoperatória para definir o mecanismo e auxiliar no reparo valvar	I	C
ETT insatisfatório para a determinação da gravidade e/ou do mecanismo da insuficiência, ou para a avaliação da função do VE	I	B
Pacientes assintomáticos com IM grave para avaliar a possibilidade de reparo valvar	Ila	C
ETE tridimensional para avaliar anatomia e função ventricular esquerda pré-operatória	Ilb	B
Avaliação de pacientes com IM discreta	III	C

ETT: ecocardiograma transtorácico; VE: ventrículo esquerdo; IM: insuficiência mitral; ETE: ecocardiograma transesofágico.

Tabela 13 – Recomendações do ecocardiograma em pacientes com prolapso da valva mitral

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Diagnóstico, avaliação anatômica e funcional em pacientes com sinais físicos de PVM	I	C
Confirmação do PVM em pacientes com diagnóstico prévio, mas sem evidências clínicas que o suportem	I	C
Estratificação de risco em pacientes com clínica ou diagnóstico de PVM	Ila	C
Exclusão de PVM em parentes de primeiro grau de pacientes com doença valvar mixomatosa	Ilb	C
Exclusão de PVM em pacientes sem sinais físicos sugestivos ou história familiar	III	C
Ecocardiogramas periódicos em pacientes com PVM sem insuficiência ou com insuficiência de grau discreto, sem alterações de sintomas ou sinais clínicos	III	C

PVM: prolapso da valva mitral.

tecnicamente difícil ou 24 horas antes da realização de valvoplastia por cateter balão para descartar a presença de trombos no AE (Tabela 16).^{138,140,141} O ecocardiograma 3D, nas modalidades ETT ou ETE, comprovadamente permite melhor análise anatômica e mais precisão na área valvar calculada pela planimetria.^{142,143} O ecocardiograma sob estresse, físico ou farmacológico (dobutamina), pode ser utilizado na

discordância entre os sintomas e os dados do ecocardiograma de repouso.¹³⁸ Tal fenômeno de incompatibilidade entre sintomas e repercussão hemodinâmica pode originar da desproporção entre a área da valva e o tamanho corporal do paciente, ou da falta de complacência do orifício valvar (que deveria aumentar durante o exercício).¹⁴⁴ No ecocardiograma com dobutamina em baixa dose, o gradiente transvalvar

Posicionamento

mitral médio deve aumentar acima de 18 mmHg¹⁴⁵ para que a EM seja considerada a causa dos sintomas, enquanto no ecocardiograma de exercício (maca ergométrica ou esteira), o valor de corte significativo é de uma elevação acima de

15 mmHg.^{138,144} O aumento da pressão sistólica na artéria pulmonar é considerado de valor clínico somente durante o ecocardiograma de exercício e deve atingir pelo menos 60 mmHg para que a hipertensão pulmonar seja considerada secundária à EM. Outras indicações menos frequentes de ecocardiograma sob estresse podem ser encontradas para pacientes assintomáticos, com estenose acentuada (Tabela 17).¹⁴⁴ Deve-se estar atento ao diagnóstico de lesões associadas na EM, seja IM significativa (que impõe limitação para a valvoplastia por cateter balão) ou lesões em outras valvas cardíacas.

Tabela 14 – Elementos da avaliação ecocardiográfica da estenose mitral

Parâmetro	Descrição
Anatomia valvar	Presença de “dome”, fusão comissural
Doppler	Valor do PHT
Bidimensional ou tridimensional	Planimetria da área valvar mitral
Átuo esquerdo	Volume indexado
Pressão da artéria pulmonar	Avaliação pela insuficiência tricúspide ou pulmonar

PHT: pressure half-time.

3.2.3. Estenose Aórtica

O ETT é o método de primeira linha (Tabela 18) para o diagnóstico e a avaliação da gravidade da estenose valvar aórtica (EAO).^{128,146-148} A definição do momento da intervenção cirúrgica ou percutânea depende da análise integrada de parâmetros clínicos e ecocardiográficos (anatomia valvar, hemodinâmica valvar pelo Doppler e repercussão sobre

Tabela 15 – Recomendações do ecocardiograma transtorácico na estenose mitral

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Estabelecer diagnóstico de pacientes com sinais e sintomas de EM	I	B
Quantificação de severidade (PHT, gradientes, área valvar e pressão da artéria pulmonar)	I	B
Avaliação de lesões valvares concomitantes	I	B
Determinação de escore para valvotomia por cateter balão. Block Wilkins: espessamento, mobilidade, subvalvar e calcificação	I	B
Reavaliação de EM estável com área < 1 cm ² a cada ano	I	B
Reavaliação de EM estável com área entre 1 e 1,5 cm ² a cada 2 anos		
Reavaliação de EM estável com área > 1,5 cm ² em 3 a 5 anos		
Reavaliação imediata com mudança de sintomas		
Acompanhamento de valvoplastia por cateter balão após dilatação	I	B
Avaliação de alterações hemodinâmicas e adaptação durante a gravidez	I	B

EM: estenose mitral; PHT: pressure half-time.

Tabela 16 – Recomendações do ecocardiograma transesofágico na estenose mitral

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Ecocardiograma transtorácico inconclusivo	I	B
Avaliação de trombo precedendo valvoplastia por cateter balão	I	B
Avaliação do grau de insuficiência mitral precedendo valvoplastia por cateter balão (quando há dúvida ao transtorácico)	I	B

Tabela 17 – Recomendações do ecocardiograma sob estresse na estenose mitral

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Discordância entre sintomas e área/gradiente valvar (área mitral > 1,5 cm ²)	I	C
Avaliação de pacientes assintomáticos com área < 1 cm ²	IIa	C
Avaliação de pacientes assintomáticos com área entre 1 e 1,5 cm ² em programação de gravidez ou cirurgia de porte maior	IIb	C

tamanho das cavidades e sobre a pressão da artéria pulmonar) que permitem classificar a estenose aórtica em quatro estágios: estágio A (risco de EAo); estágio B (EAo discreta e moderada assintomática); estágio C (EAo acentuada assintomática), subdividido em C1 (com FEVE $\geq 50\%$) e C2 (FEVE $< 50\%$); e estágio D (EAo acentuada sintomática clássica).¹⁴⁹ Em alguns subgrupos de EAo, a área valvar é reduzida na vigência de baixo gradiente e baixo fluxo, seja devido à concomitância de disfunção ventricular esquerda (FEVE $< 50\%$) ou à presença de VE pequeno e hipertrofiado, apesar da FEVE preservada. Esses subgrupos são designados como estágio D2 (com FEVE diminuída) ou D3 (com FEVE normal).^{146,147,150} Nessas situações de discrepância, nas quais a área valvar é $\leq 1,0 \text{ cm}^2$, o gradiente é $< 40 \text{ mmHg}$ e a FEVE é preservada (EAo com baixo gradiente paradoxal ou EAo com baixo gradiente e fluxo normal), métodos adicionais tais como ETE (com 3D se possível), tomografia computadorizada ou ressonância cardíaca podem ser necessários para confirmação da gravidade da EAo.¹⁴⁷ O ETE permite uma melhor avaliação da anatomia da valva aórtica (calcificação valvar), da etiologia (degenerativa, congênita ou reumática), da via de saída do VE (diâmetro e geometria, principalmente ao 3D) e maior acurácia no cálculo da área valvar, seja pela equação de continuidade ou pela planimetria direta.^{147,150} A ausência de calcificação significativa deve alertar para a possibilidade de obstrução subvalvar ou supravalvar. Em imagens de boa qualidade, o ETT 3D também permite uma avaliação mais acurada da FEVE e um cálculo do volume ejetado (fluxo transvalvar aórtico) pela subtração dos volumes diastólico e sistólico finais, sem necessidade da utilização da medida da via de saída do VE e do Doppler. Esse cálculo, entretanto, deve ser analisado em conjunto com os demais parâmetros porque também pode subestimar o fluxo transvalvar aórtico.^{147,150} Se o cálculo da área valvar for feito na vigência de hipertensão arterial (pressão arterial $\geq 140 \times 90 \text{ mmHg}$), deve ser repetido após controle da pressão arterial porque pode subestimar o fluxo transvalvar. Redução na função sistólica longitudinal do VE pela medida do SLC, sem outra explicação, na vigência de FEVE preservada, favorece o diagnóstico de EAo acentuada com baixo gradiente paradoxal. Ecocardiograma sob estresse com baixa dose de dobutamina, com cálculo da área valvar projetada, se necessário,^{144,147} deve ser realizado se houver estenose aórtica acentuada com baixo fluxo/baixo gradiente e disfunção ventricular esquerda (estágio D2) para distinguir estenose verdadeiramente acentuada de pseudoestenose e avaliar a reserva contrátil (Tabela 19). Ecocardiograma sob estresse físico (esforço) é recomendado para desmascarar sintomas ou conferir informações prognósticas na EAo moderada ou acentuada assintomática com FEVE preservada (estágios B ou C) (Tabela 19). Um aumento do gradiente médio de pressão (> 18 a 20 mmHg), ausência de reserva contrátil e aumento de pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) ($> 60 \text{ mmHg}$) no exercício são parâmetros de pior prognóstico e requerem um acompanhamento em intervalos mais curtos.¹⁴⁴ O ecocardiograma com esforço também pode ser útil na EAo com baixo fluxo/baixo gradiente paradoxal (com FEVE preservada), assintomática ou com sintomas leves ou duvidosos, para confirmar a gravidade da EAo, utilizando os mesmos critérios.¹⁴⁴ Em imagens subótimas, a avaliação da FEVE pode ser melhorada pelo uso de

contraste miocárdico, para melhor delineamento dos bordos endocárdicos.¹⁴⁷ O estudo hemodinâmico invasivo está restrito a situações nas quais os testes de imagem não invasivos forem inconclusivos.^{146,149} O intervalo de acompanhamento com o ETT depende do estágio da doença e de preditores de pior prognóstico. Calcificação acentuada da valva aórtica é outro preditor de estenose mais acentuada e de pior evolução clínica.¹⁵¹ EAo acentuada com baixo gradiente paradoxal tem pior prognóstico quando comparada à EAo clássica e aos demais subgrupos de EAo.¹⁵⁰ EAo com baixo gradiente paradoxal e fluxo normal (VE $> 35 \text{ mL/m}^2$) parece ter prognóstico similar ao da EAo moderada, mas deve ser acompanhada em intervalos mais curtos, particularmente se for sintomática.¹⁴⁷ Na EAo acentuada clássica, a velocidade máxima $\geq 5 \text{ m/s}$ ¹⁵² e um aumento anual da velocidade máxima $\geq 0,3 \text{ cm/s}$ ¹⁵¹ em exames seriados (registrada na mesma incidência e com a mesma qualidade) são preditores de pior prognóstico e de progressão mais rápida.^{146,147,149}

Em pacientes candidatos ao implante percutâneo de prótese aórtica para tratamento da EAo, o ETE 3D pode ser usado para avaliar o diâmetro do anel mas é dependente do operador e da qualidade da imagem, devendo ser utilizado apenas quando houver contra-indicação à tomografia computadorizada. Por outro lado, o ETE 3D é recomendado para monitorizar o procedimento e avaliar os resultados ou complicações (Tabela 20).¹⁴⁸

3.2.4. Insuficiência Aórtica

A ecocardiografia é o método de primeira escolha para confirmar o diagnóstico e a etiologia e avaliar a gravidade e as consequências hemodinâmicas da insuficiência aórtica (IAo).^{133,153} A IAo pode se dever a doenças primárias da valva aórtica (VAo) ou a anormalidades da raiz da aorta e aorta ascendente. Degeneração da VAo e valva aórtica bicúspide são as etiologias mais comuns. Outras causas incluem febre reumática, fibrose ou infecção, alteração do suporte do aparelho valvar ou dilatação do anel valvar. A análise integrada de parâmetros clínicos e ecocardiográficos (anatomia da valva, diâmetros da raiz da aorta e da aorta ascendente, hemodinâmica valvar pelo Doppler e repercussão sobre tamanho das cavidades e sobre a pressão da artéria pulmonar) permite classificar a IAo em quatro estágios: estágio A (risco de IAo), estágio B (IAo discreta a moderada assintomática), estágio C [IAo acentuada assintomática sem (C1) ou com disfunção/dilatação de VE (C2)]; e estágio D (IAo acentuada sintomática).¹⁴⁹ Em imagens subótimas, a medida da FEVE pode ser mais acurada com o uso de contraste miocárdico para delineamento dos bordos endocárdicos.¹³³ ETE (com 3D se disponível), tomografia ou ressonância cardíaca podem ser necessários para melhor avaliação da raiz da aorta e aorta ascendente (especialmente na vigência de valva aórtica bicúspide), da gravidade da IAo ou a quantificação dos volumes e fração de ejeção do VE.¹³³ O aparecimento de sintomas na IAo muda drasticamente o prognóstico. Dessa forma, o ecocardiograma com esforço pode ser indicado para revelar a presença de sintomas ou investigar outras causas não relacionadas à IAo (disfunção diastólica, hipertensão pulmonar ou IM dinâmica).¹⁴⁴ Entretanto, não deve ser utilizado para avaliar a gravidade porque o aumento na frequência cardíaca

Posicionamento

Tabela 18 – Recomendações do ecocardiograma transtorácico na estenose valvar aórtica

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Diagnóstico e avaliação da gravidade da EAo na vigência de sopro suspeito ou sintomas potencialmente relacionados à EAo, tais como: dor torácica, dispneia, palpitações, síncope, acidente vascular cerebral ou evento embólico periférico	I	B
Síncope	I	B
História de VAo bicúspide em parentes de primeiro grau	I	B
Pacientes com EAo para a avaliação da espessura de parede, tamanho e função do VE	I	B
Reavaliação de pacientes com o diagnóstico de EAo com mudança de sintomas ou sinais	I	B
Ecocardiograma com contraste em imagem transtorácica subótima (≥ 4 segmentos contíguos do VE não visualizados), para avaliação da função de VE e cálculo do volume ejetado	I	B
Reavaliação anual dos pacientes assintomáticos com EAo acentuada (velocidade máxima ≥ 4 m/s) (estágio C1), com redução do intervalo para 6 meses se houver preditores de maior gravidade no repouso (calcificação acentuada da VAo, velocidade máxima $> 5,5$ m/s, aumento da velocidade máxima $\geq 0,3$ m/s/ano e baixo fluxo/baixo gradiente paradoxal) ou no ecocardiograma de esforço*	I	B
Reavaliação a cada 1 a 2 anos dos pacientes assintomáticos com EAo moderada (velocidade máxima 3 a 3,9 m/s) (estágio B), com redução do intervalo para 1 ano se houver preditores de maior gravidade no ecocardiograma de repouso ou no ecocardiograma de esforço*	I	B
Reavaliação a cada 3 a 5 anos dos pacientes assintomáticos com EAo discreta (velocidade máxima 2 a 2,9 m/s) (estágio B), com redução para 1 ano na presença de calcificação acentuada	I	B
Reavaliação após controle de hipertensão em pacientes com EAo acentuada com baixo fluxo/baixo gradiente com FEVE preservada	I	B
Monitorização do implante percutâneo de prótese valvar aórtica e dos resultados imediatamente após implante (cateter, posição, função da prótese, regurgitação)	I	B
Avaliação de complicações imediatamente após o implante percutâneo da prótese aórtica (hipotensão, oclusão coronária, disfunção de VE, obstrução da VSVE, insuficiência mitral acentuada, deslocamento da prótese, tamponamento, perfuração ventricular direita, embolia gasosa, disseção aórtica)	I	B
Avaliação precoce (dentro de 30 dias) após implante percutâneo de prótese aórtica quanto ao grau de regurgitação valvar (ou paravalvar) diante da suspeita de disfunção valvar	I	B
Reavaliação em menos de um ano de mudanças na gravidade hemodinâmica e função do VE em pacientes com diagnóstico de EAo moderada, antes ou durante a gravidez, ou que serão submetidos a situações de aumento de demanda (cirurgia não cardíaca)	IIa	C
Ecocardiograma 3D em imagem transtorácica de boa qualidade para melhor avaliação da morfologia valvar (especialmente na suspeita de VAo bicúspide) e do grau de calcificação	IIb	B
Ecocardiograma 3D em imagem transtorácica de boa qualidade na EAo acentuada sintomática com baixo gradiente e FEVE preservada (D3), para reavaliação do diâmetro e geometria da VSVE, cálculo da área valvar pela planimetria ou cálculo da área valvar pela equação de continuidade utilizando o volume ejetado medido diretamente pelo 3D (em vez do volume ejetado derivado do Doppler ou do Simpson bidimensional)	IIb	B

EAo: estenose aórtica; VAo: valva aórtica; VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo; 3D: tridimensional. *Preditores de pior prognóstico no ecocardiograma de repouso: calcificação acentuada da valva aórtica e aumento da velocidade máxima $\geq 0,3$ m/s/ano; no ecocardiograma de esforço: aumento do gradiente médio de pressão (> 18 a 20 mmHg), ausência de reserva contrátil e aumento de PSAP (> 60 mmHg).

encurta a diástole, limitando a quantificação.¹⁴⁴ O intervalo de acompanhamento com o ETT depende do estágio da doença e da presença de dilatação da aorta associada à valvopatia aórtica bicúspide.^{148,154} As recomendações para utilização das diversas modalidades de ecocardiografia na lAo estão dispostas nas tabelas 21 a 24.

3.2.5. Valvopatia Tricúspide

O ETT é o método de primeira linha na avaliação das anormalidades da valva tricúspide (Tabela 25).^{146,148,149} A insuficiência tricúspide (IT), na maioria das vezes, é secundária à dilatação do anel tricúspide e ao repuxamento

dos folhetos devido à distorção e ao remodelamento ventricular direito, que ocorrem por sobrecarga de volume ou de pressão originada por doenças do lado esquerdo do coração, hipertensão pulmonar, estenose valvar pulmonar, entre outras. Nesse contexto, os folhetos são estruturalmente normais. Causas primárias de IT são mais raras e podem se dever à endocardite infecciosa (principalmente em usuários de drogas), doença cardíaca reumática, síndrome carcinoide, doença mixomatosa, fibrose endomiocárdica, ruptura de cordoalhas relacionada à biópsia endomiocárdica, anomalia de Ebstein e displasia congênita, dentre outras.¹³³ Similar às valvopatias mitral e aórtica, pode ser classificada em quatro

Tabela 19 – Recomendações do ecocardiograma sob estresse na estenose valvar aórtica

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Ecocardiograma sob estresse com dobutamina em baixa dose para confirmar EAo acentuada sintomática com baixo fluxo/baixo gradiente e FEVE reduzida e avaliar a presença de reserva contrátil (estágio D2)	I	B
Ecocardiograma de esforço em assintomáticos com EAo moderada ou acentuada (estágios B e C1) para avaliar sintomas induzidos pelo exercício, respostas anormais de pressão arterial sistêmica ou pulmonar e comportamento dos gradientes e da função ventricular esquerda	IIa	B
Ecocardiograma de esforço em assintomáticos (ou com sintomas leves ou duvidosos) com EAo com baixo fluxo/baixo gradiente e FEVE preservada para diferenciar estenose acentuada verdadeira de pseudoestenose aórtica	IIb	B
Ecocardiograma de esforço ou com dobutamina em EAo acentuada sintomática	III	C

EAo: estenose aórtica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Tabela 20 – Recomendações do ecocardiograma transesofágico na estenose valvar aórtica*

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
EAo acentuada com baixo fluxo/ baixo gradiente e FEVE preservada (D3), para avaliação da área valvar (reavaliação da medida da VSVE) e avaliação da morfologia valvar, incluindo grau de calcificação	I	B
EAo acentuada (pelo cálculo da área valvar) com baixo fluxo/baixo gradiente e FEVE reduzida (D2) para avaliação da morfologia valvar, incluindo grau de calcificação	IIb	B
Discordância entre a gravidade da EAo ao exame transtorácico e a avaliação clínica	I	B
Dificuldade na avaliação da EAo ao exame transtorácico devido à janela acústica inadequada	I	B
Avaliação do tamanho e da geometria do anel valvar aórtico em pacientes candidatos a implante percutâneo de prótese valvar aórtica	I	B
Monitorização do implante percutâneo de prótese valvar aórtica e dos resultados imediatamente após implante (cateter, posição, função da prótese, regurgitação),	I	B
Avaliação de complicações imediatamente após o implante percutâneo da prótese aórtica (hipotensão, oclusão coronária, disfunção de VE, obstrução da VSVE, insuficiência mitral acentuada, deslocamento da prótese, tamponamento, perfuração ventricular direita, embolia gasosa, dissecação aórtica)	I	B
Avaliação precoce (dentro de 30 dias) após implante percutâneo de prótese aórtica quanto ao grau de regurgitação valvar (ou paravalvar) diante da suspeita de disfunção valvar	I	B
Acidente vascular cerebral após implante percutâneo de prótese aórtica diante da suspeita de disfunção valvar	I	B
Avaliação da distância do anel valvar aórtico ao seio coronariano em pacientes candidatos a implante percutâneo de prótese valvar aórtica	IIb	B

*Com tridimensional, se disponível. EAo: estenose aórtica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.

estágios (de A a D).¹⁴⁹ Uma análise minuciosa da anatomia valvar pelo ETT é fundamental para o diagnóstico da etiologia e dos mecanismos envolvidos. São necessárias a medida do diâmetro do anel e a utilização de todos os índices de tamanho e função sistólica do VD.¹³³ Essas medidas auxiliam na tomada de decisão quanto ao momento da cirurgia e no planejamento cirúrgico. Em situações de dúvida quanto ao VD, o ETT 3D pode ser utilizado, embora ainda necessite de maior validação. A ressonância cardíaca permanece o padrão-ouro.¹⁴⁶ Nesse contexto, o ETE não é recomendado, devido à localização mais anterior do VD, o que dificulta a visualização pela via transesofágica.¹⁴⁸ A IT primária acentuada requer intervenção antes do comprometimento do VD.^{146,149} Já a IT secundária costuma ser tratada quando há correção da doença valvar do lado esquerdo. Como nas demais

valvopatias, o intervalo de acompanhamento ecocardiográfico depende do estágio da doença, mas também deve-se considerar a etiologia da doença. No caso de IT secundária, é apropriado seguir as recomendações descritas para as disfunções das valvas cardíacas esquerdas. Dilatação anular significativa (≥ 40 ou > 21 mm/m²) e dilatação ou disfunção progressiva do VD devem alertar para um acompanhamento mais precoce.¹³³ Estenose tricúspide (ET) é uma condição incomum que, se presente, frequentemente associa-se à IT de origem reumática.^{146,149} Nesse caso, é frequente a presença de estenose mitral associada, a qual costuma ser a lesão predominante. Outras causas são raras, tais como doenças congênitas, drogas, doença de Whipple, endocardite e tumor atrial direito grande.¹⁴⁶ O diagnóstico de ET é frequentemente negligenciado. Uma análise minuciosa do aparelho subvalvar

Posicionamento

Tabela 21 – Recomendações do ecocardiograma transtorácico na insuficiência aórtica¹⁵³

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Confirmar a presença, a etiologia e a gravidade da IAo aguda ou crônica	I	B
Em pacientes com dilatação da raiz da aorta para avaliar o grau de IAo e a magnitude da dilatação da aorta	I	B
Reavaliação de pacientes com IAo prévia e mudança de sintomas ou sinais	I	B
Reavaliação anual do tamanho e da função do VE na IAo acentuada assintomática, com redução do intervalo para seis meses se for o primeiro exame, ou se houver mudanças significativas nos diâmetros ou FEVE no exame subsequente (estágio C)	I	B
Reavaliação a cada um a dois anos na IAo moderada assintomática (estágio B)	I	C
Reavaliação a cada três a cinco anos na IAo discreta assintomática (estágio B)	I	C
Reavaliação em menos de um ano da gravidade hemodinâmica e função do VE em pacientes com diagnóstico de IAo antes ou durante a gravidez, ou que serão submetidos a situações de aumento de demanda (cirurgia não cardíaca)	IIa	C

IAo: insuficiência aórtica; VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Tabela 22 – Recomendações do ecocardiograma transtorácico nos pacientes com valva aórtica bicúspide e dilatação da aorta ascendente

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Avaliação do diâmetro da raiz da aorta e da aorta ascendente em pacientes com valva aórtica bicúspide	I	B
Reavaliação anual do tamanho e da morfologia da raiz da aorta e aorta ascendente em paciente com valva aórtica bicúspide e diâmetro da aorta entre 4,0 e 4,5 cm, se o tamanho permaneceu estável no intervalo de 6 meses do primeiro exame	I	B
Reavaliação semestral do tamanho e da morfologia da raiz da aorta e aorta ascendente em paciente com valva aórtica bicúspide e um dos seguintes critérios: diâmetro da aorta > 4,5 cm; rápido aumento do diâmetro da aorta (> 0,3 cm); história familiar de dissecação de aorta em parente de primeiro grau; ou se for o primeiro exame que detectou a dilatação da aorta	I	B

Tabela 23 – Recomendações do ecocardiograma sob estresse na insuficiência aórtica¹⁵³

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Ecocardiograma de esforço na IAo acentuada assintomática ou com sintomas duvidosos para avaliar sintomas induzidos pelo exercício e capacidade funcional	IIa	B
Ecocardiograma de esforço em IAo moderada com sintomas evidentes ou duvidosos para confirmar os sintomas e excluir outras causas	IIa	B
Ecocardiograma sob estresse com exercício ou com dobutamina quando houver discordância entre a gravidade da IAo ao ecocardiograma transtorácico e sintomas clínicos, para melhor quantificar a IAo	III	C

IAo: insuficiência aórtica.

Tabela 24 – Recomendações do ecocardiograma transesofágico na insuficiência aórtica* ¹⁵³

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Discordância entre parâmetros qualitativos e quantitativos do ecocardiograma transtorácico e/ou entre o ecocardiograma e a avaliação clínica quanto à gravidade da IAo	I	B
Confirmar a presença, a etiologia e a gravidade da IAo aguda se o ecocardiograma transtorácico for de qualidade limitada, duvidoso ou inconclusivo	I	B
Em pacientes com valva aórtica bicúspide para a avaliação do diâmetro da raiz da aorta e da aorta ascendente quando a imagem transtorácica for subótima	I	B

*Com tridimensional, se disponível. IAo: insuficiência aórtica.

é fundamental para prever a reparabilidade da valva.¹⁴⁶ A integração de parâmetros clínicos e ecocardiográficos relacionados à ET (gradiente médio > 5 a 10 mmHg, área valvar ≤ 1,0 cm² e tempo médio de queda da pressão ≥ 190 ms) classifica a gravidade nos estágios C (acentuada assintomática) e D (acentuada sintomática).¹⁴⁹

3.2.6. Valvopatia Pulmonar

O ETT é o método inicialmente recomendado para diagnosticar e avaliar a gravidade da estenose (EP) ou insuficiência pulmonar (IP), sua etiologia e efeitos na estrutura cardíaca e função ventricular direita (classe I).^{133,149} Além da avaliação da anatomia valvar, a investigação da etiologia requer uma avaliação minuciosa da via de saída do VD, anel pulmonar, tronco da artéria pulmonar e seus ramos. EP ou IP primárias (com acometimento dos folhetos) se devem mais frequentemente a doenças congênitas do que a doenças adquiridas. IP secundária ocorre em situações de hipertensão pulmonar. Há escassa literatura sobre a quantificação da gravidade da IP ao ecocardiograma, mas existe o consenso de que deva ser feita de forma integrada com parâmetros de Doppler pulsado, contínuo e color; e graduada como discreta, moderada ou acentuada.¹³³ A EP e a IP são classificadas do ponto de vista clínico-ecocardiográfico como estágio C (acentuada assintomática) e D (acentuada sintomática).¹⁴⁹ A avaliação da valva pulmonar pode ser difícil ao ETT. Nessa situação, porém, o ETE não confere informação adicional e não é recomendado (classe III). Há poucos dados sobre o valor da ecocardiografia 3D. Em situações de imagem transtorácica limitada ou parâmetros de gravidade inconclusivos ou discordantes com os dados clínicos, a ressonância cardíaca é o melhor método.¹³³

3.2.7. Lesões Valvares Associadas

As lesões valvares associadas (LVA) em nosso meio são frequentes devido à alta prevalência de febre reumática (FR), que chega a 70% das valvopatias no Brasil.¹⁴¹ No *EuroHeart Survey*, 51% dos pacientes com LVA eram portadores de FR e 40%, de doença valvar degenerativa.¹⁵⁵ A fisiopatologia

é complexa, pois depende da combinação específica de cada lesão valvar, e seu diagnóstico é desafiador porque as diretrizes nos fornecem parâmetros de valvopatias específicas isoladamente. As LVA podem resultar de duas valvopatias primárias¹⁵⁶ ou da combinação de uma valvopatia primária com uma secundária.¹⁵⁷ Apesar da alta prevalência de LVA, há pouca evidência sobre a melhor conduta a ser tomada em cada combinação. As combinações mais comuns e suas alterações mais frequentes estão relacionadas a seguir:¹⁵⁶

- EAO e IM: o aumento da pressão no VE causado pela estenose aórtica pode aumentar o orifício regurgitante e diminuir os gradientes transvalvares aórticos, mimetizando um estado de baixo fluxo.^{156,158} Em alguns casos de EAO, pode haver IM secundária à dilatação e disfunção ventricular esquerda (*tethering*). Menos frequente, mas possível nesses pacientes, é a presença de IM primária.

- EAO e EM: são casos de difícil controle clínico, nos quais o paciente evolui rapidamente para estados de baixo débito. Os gradientes de ambas as valvas podem estar subestimados e, se o paciente for submetido inadvertidamente à valvotomia por cateter balão da mitral, edema agudo de pulmão pode acontecer, pela falta de complacência do VE em consequência da EAO.^{141,156}

- IAO e EM: a presença da EM limita o aumento de volumes ventriculares frequentemente observado na IAO; o que pode subestimar a gravidade da IAO.^{141,156}

- IM e IAO: em consequência da sobrecarga de volume imposta por ambas as valvopatias, esses pacientes costumam ter um déficit contrátil mais precoce do que com cada valvopatia isolada e progridem mais rápido para a fase sintomática da doença.^{141,156,158}

As recomendações para realização do ETT e ETE nas LVA estão listadas nas tabelas 26 e 27, respectivamente. A frequência em que deve ser realizado o ETT é discutível e depende do tipo de LVA e da sintomatologia; em geral, deve-se repetir o exame de acordo com a diretriz da lesão valvar predominante.¹⁵⁶ No caso de lesões balanceadas, o ETT deve ser repetido com um intervalo menor do que aquele sugerido para uma lesão valvar única.¹⁵⁶

Tabela 25 – Recomendações do ecocardiograma na valvopatia tricúspide

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
ETT 2D é recomendado para confirmar o diagnóstico, auxiliar na identificação da etiologia e dos mecanismos das lesões tricúspides, determinar a gravidade, avaliar a pressão pulmonar, bem como as dimensões das cavidades cardíacas e a função do ventrículo direito e caracterizar qualquer doença cardíaca do lado esquerdo associada	I	B
ETE (com 3D, se disponível) pode ser utilizado para avaliação mais detalhada da morfologia da valva, mecanismos e quantificação ao Doppler se o ETT for de qualidade limitada, duvidoso ou inconclusivo, ou houver uma discrepância entre os dados clínicos e os achados ecocardiográficos	I	B
ETT 3D (em janelas ótimas) pode ser utilizado para avaliação de volumes sistólico e diastólico e função sistólica de VD em pacientes com IT acentuada (estágios C e D)	IIb	B
ETE (2D ou 3D) para avaliação da função sistólica do VD na IT acentuada	III	C

ETT: ecocardiograma transtorácico; 2D: bidimensional; ETE: ecocardiograma transesofágico; 3D: tridimensional; VD: ventrículo direito; IT: insuficiência tricúspide.

Posicionamento

Tabela 26 – Recomendações do ecocardiograma transtorácico nas lesões valvares associadas

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Estabelecer diagnóstico de pacientes com sopros múltiplos	I	C
Quantificação da gravidade de estenoses e insuficiências associadas	I	C
Reavaliação imediata com mudança de sintomas	I	C
Reavaliação anual de paciente assintomático com LVA	Ila	C

LVA: lesões valvares associadas.

Tabela 27 – Recomendações de ecocardiograma transesofágico nas lesões valvares associadas

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Ecocardiograma transtorácico inconclusivo	I	C
Dúvidas na quantificação de lesões valvares	I	C
Acompanhamento em procedimentos invasivos para lesões passíveis de tratamento percutâneo	I	C

3.3. Próteses Valvares

O ETT é recomendado como exame de primeira linha para análise das próteses valvares (Tabela 28). O ETE pode ser necessário quando se deseja avaliar melhor a estrutura e as complicações das próteses valvares, recomendado nos casos de disfunção (Tabela 28). Ao realizar o exame ecocardiográfico das próteses valvares é necessário conhecer e documentar o motivo do estudo, a sintomatologia do paciente, o tipo e a dimensão da prótese, a data da cirurgia, a pressão arterial, a frequência cardíaca, a altura, o peso e a superfície corporal do paciente.²⁴ É recomendado um ETT pós-operatório detalhado quatro a seis semanas após a cirurgia, quando a incisão torácica cirúrgica estiver cicatrizada, o edema da parede torácica resolvido e a função ventricular esquerda recuperada. Nesse exame, é importante registrar: dimensões cavitárias, função ventricular, gradientes protéticos, áreas valvares, presença de refluxos funcionais ou patológicos, pressão pulmonar e alterações de outras valvas; definindo as condições basais das próteses valvares, visto que o exame será tomado como referência para avaliações seriadas. Em relação à periodicidade da realização do ETT em portadores de próteses, não é recomendada uma avaliação frequente em pacientes assintomáticos com funcionamento supostamente normal das próteses mecânicas. Para as próteses biológicas consideradas normofuncionantes são recomendados exames após cinco (ESC)¹⁵⁹ ou dez anos (ACC/AHA).¹²⁷ Entretanto, recomendam-se exames anuais em pacientes com próteses de novo desenho que não tenham tido sua durabilidade comprovada, em pacientes com dilatação aórtica na ocasião da cirurgia e em pacientes com próteses mitrales, para avaliar a evolução da regurgitação tricúspide e a função do VD. Se ocorrer mudança na ausculta cardíaca, aparecimento de sintomas ou suspeita de disfunção de prótese, está indicado o estudo ecocardiográfico (ETT e ETE). Nos casos em que há suspeita clínica de endocardite infecciosa ou trombose, a análise deve ser mais minuciosa.¹²³ Nos casos de refluxo significativo de prótese, é recomendado realizar ETTs evolutivos a cada três a seis meses.¹²⁸ O ETE, devido à sua

proximidade e abordagem posterior do coração, consegue melhor precisão diagnóstica nas disfunções das próteses valvares. Na realidade, ETT e ETE se complementam, pois o ETT avalia melhor as alterações dos fluxos e o ETE, as alterações morfológicas. É aconselhável sempre realizar o ETT completo e cuidadoso antes de se indicar o ETE. O ETE com 3D¹⁶⁰ fornece informações adicionais sobre a imagem 2D, particularmente no que se refere à relação espacial das estruturas em torno da prótese, à direção e extensão de jatos regurgitantes, à localização de *leakings* paravalvares e à identificação, posição e número de ecos anômalos protéticos ou periprotéticos de maior tamanho, potencialmente mais emboligênicos.¹⁶¹ O diagnóstico das estenoses das próteses deve ser sempre realizado com a ampla utilização da ecocardiografia. Os gradientes transprotéticos são variáveis em cada modelo e tamanho, podendo existir gradientes elevados nos casos de próteses pequenas, mesmo que normofuncionantes, quando implantadas em pacientes de grande superfície corporal, achado conhecido como *mismatch*.¹⁶² Pacientes que permanecem com HVE importante no pós-operatório tardio também podem apresentar gradientes elevados após o implante de prótese aórtica. Desse modo, é sempre importante a comparação com o ecocardiograma basal. Nas próteses biológicas, a causa mais frequente de estenose é a degeneração e calcificação dos folhetos, em geral uma complicação tardia. Nas próteses mecânicas, o crescimento de tecido fibroso para o interior do anel, conhecido como *pannus*, é também uma complicação tardia que pode causar estenose, refluxo ou dupla disfunção protética. A detecção e a quantificação dos refluxos das próteses geralmente são dificultadas pela sombra acústica causada pelas próteses mecânicas, principalmente em posição mitral. Nesses casos, o ETE pode auxiliar na detecção e quantificação e determinar se a insuficiência é protética ou periprotética, funcional ou patológica. Devemos ter cuidado ao diferenciar os refluxos “fisiológicos”, que são comuns nas próteses, dos patológicos.¹⁶³ Em geral, os refluxos fisiológicos apresentam fluxo laminar ao Doppler em cores e os refluxos

patológicos apresentam fluxo turbulento, em mosaico de cores. Nos casos de suspeita de endocardite infecciosa em próteses, o diagnóstico é dificultado pela presença de sombras e reverberações, permitindo que o ETT consiga identificar geralmente apenas as grandes vegetações. Existindo a suspeita clínica de endocardite, é sempre recomendável realizar o ETE, que tem maior sensibilidade, detectando vegetações menores e possíveis complicações, como abscessos anulares (Tabela 29). O ETE 3D permite a localização espacial mais precisa, em relação às estruturas protéticas e anatômicas adjacentes, de vegetações potencialmente emboligênicas. Nos casos de fenômenos embólicos ou quadro de estenose aguda da prótese, principalmente em posição mitral, a presença de trombose valvar ou strands (fibrina) deve ser suspeitada, estando indicados ETT e ETE (se possível, ETE 3D), com a finalidade de sobrepujar a sombra acústica e melhor visibilizar o AE e a face atrial da prótese. Nesses casos, além

de procurar trombos ou fibrina na válvula ou no AE, deve-se avaliar funcionalmente as estruturas móveis da prótese e o potencial emboligênico dos trombos (Tabela 30).

3.4. Endocardite Infecciosa

Endocardite infecciosa (EI) é a infecção do endocárdio vascular ou cardíaco resultante da invasão de microorganismos. Apesar dos avanços nas técnicas diagnósticas e no tratamento, a mortalidade da EI permanece elevada.¹⁶⁴ O perfil de apresentação da doença se modificou, com emergência de novos grupos de risco e de microorganismos mais virulentos, com os estafilococos despontando como os principais agentes etiológicos. O ecocardiograma é fundamental na abordagem da EI (Tabela 31).¹⁶⁵⁻¹⁶⁸ A melhor resolução dos aparelhos e, principalmente, o uso do ETE são responsáveis pela alta acurácia do método no diagnóstico e na avaliação das complicações. O

Tabela 28 – Recomendações do ecocardiograma nas próteses valvares

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
ETT em portadores de próteses valvares com alteração dos sinais ou sintomas clínicos que sugiram disfunção protética (estenose ou insuficiência)	I	A
ETE em pacientes com disfunção protética ao ETT, para confirmação e melhor quantificação da disfunção	IIa	B
Reavaliação periódica em pacientes portadores de próteses, com disfunção ventricular sem modificação dos sintomas ou sinais clínicos	IIa	B
Reavaliação periódica em próteses valvares biológicas sem sinais ou sintomas de disfunção protética	IIb	B

ETT: ecocardiograma transtorácico; ETE: ecocardiograma transesofágico.

Tabela 29 – Recomendações do ecocardiograma na endocardite infecciosa em pacientes com próteses valvares

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Deteção e caracterização da lesão valvar e avaliação da repercussão hemodinâmica*	I	B
Deteção de complicações como abscessos, rupturas e fístulas*	I	B
Reavaliação nos casos com má evolução clínica*	I	B
Suspeita de endocardite em paciente com culturas negativas*	I	B
Bacteremia de etiologia desconhecida*	I	B
Febre persistente sem evidências de bacteremia ou novos sopros*	IIa	B
Avaliação de rotina durante o tratamento de endocardite não complicada*	IIb	B
Febre transitória sem evidências de bacteremia ou novo sopro*	III	B

*Ecocardiograma transesofágico pode dar informações adicionais às obtidas com o ecocardiograma transtorácico.

Tabela 30 – Recomendações do ecocardiograma em pacientes com suspeita clínica de trombose das próteses valvares

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Portador de prótese mecânica com fenômeno embólico e/ou insuficiência cardíaca aguda	I	B
Avaliação para determinar as alterações hemodinâmicas causadas pela trombose	IIb	B
ETE para complementar o ETT, avaliar a mobilidade e o potencial emboligênico dos trombos e estudo funcional da prótese	IIb	B

ETE: ecocardiograma transesofágico; ETT: ecocardiograma transtorácico.

Posicionamento

valor adicional do ETE quando o ETT não é diagnóstico está bem definido na forte suspeita clínica de EI e/ou na presença de próteses valvares. Entretanto, a indicação de ETE como exame inicial necessita ser validada por novos estudos.¹⁶⁸ O diagnóstico definitivo de EI baseia-se nas hemoculturas positivas e/ou achados ecocardiográficos característicos. Os achados seguintes ao ecocardiograma constituem critérios maiores para o diagnóstico: vegetação definida por uma massa ecodensa móvel, aderida ao endocárdio valvar, mural ou em material protético implantado; abscessos ou fístulas; nova deiscência de prótese (principalmente quando ocorre tardiamente após o seu implante) e nova regurgitação valvar.¹⁶⁹

4. Hipertensão e Tromboembolismo Pulmonar

A hipertensão pulmonar (HP) é uma condição clínica associada a elevada morbidade e mortalidade, cuja prevalência é desconhecida, devido aos diferentes grupos de apresentação. A partir do conhecimento dos diversos mecanismos fisiopatológicos, a atual classificação divide a HP em cinco grupos.¹⁷⁰ Independente do mecanismo, é definida como a pressão arterial pulmonar média maior ou igual a 25 mmHg, em repouso, documentada pelo cateterismo cardíaco.¹⁷⁰ Atualmente o ETT é considerado um método de fundamental importância na avaliação inicial dos pacientes com suspeita clínica de HP (Tabela 32), pois oferece informações relacionadas a: diagnóstico, estado hemodinâmico, resposta terapêutica e prognóstico.¹⁷¹ Os dados hemodinâmicos, como PSAP, pressão arterial média, pressão de oclusão da artéria pulmonar e volemia (avaliada através da variação das dimensões da veia cava inferior), podem ser aferidos por esse método.¹⁷² A presença de hipertrofia do VD, aumento das cavidades direitas, movimentação anômala

do septo e derrame pericárdico sugerem o diagnóstico. A análise da função contrátil do VD é realizada através da TAPSE, da onda s (sistólica) do Doppler tecidual, variação fracional da área do VD e pela fração de ejeção do VD ao 3D.⁴ O cateterismo cardíaco direito permanece como padrão-ouro para o diagnóstico, pois permite a mensuração direta dos dados hemodinâmicos na circulação pulmonar e avalia a capacidade de resposta à terapia vasodilatadora, através do teste de vasoreatividade pulmonar.

O tromboembolismo pulmonar (TEP) é outra condição clínica de alta mortalidade, que pode causar complicações como a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (grupo IV de HP).¹⁷⁰ A suspeita clínica, o avanço no diagnóstico e a terapêutica efetiva são fundamentais na redução da mortalidade no evento agudo. A sensibilidade e a especificidade do ETT para o diagnóstico de TEP são de 50 a 60% e de 80 a 90%, respectivamente. Em pacientes críticos, o ETE pode aumentar essa sensibilidade. A visualização do trombo no átrio direito (AD), no VD ou no tronco da artéria pulmonar ratifica o diagnóstico. Entretanto, os sinais indiretos são mais comumente encontrados, como dilatação das cavidades direitas, disfunção contrátil do VD, *flattening* do septo interventricular, sinal de McConnell (região apical com contratilidade preservada e o segmento médio da parede livre acinético, com sensibilidade de 77% e especificidade de 94%) e dilatação da veia cava inferior. O tempo de aceleração da artéria pulmonar é um parâmetro com boa sensibilidade, pois encontra-se alterado (< 100 ms) em casos de embolia pulmonar pequena.¹⁷³ O *strain* do VD é uma importante ferramenta, pois evidencia o segmento que apresenta valor reduzido e avalia sua deformidade após terapia de reperfusão. Os pacientes que evoluem com disfunção contrátil do VD ou forame oval patente apresentam prognóstico reservado.

Tabela 31 – Recomendações do ecocardiograma transtorácico e ecocardiograma transesofágico na endocardite infecciosa

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
ETT está indicado como primeiro exame na suspeita clínica de EI	I	B
ETE está indicado na suspeita clínica de EI e ETT negativo ou não diagnóstico	I	B
ETE indicado na suspeita diagnóstica de EI em pacientes com próteses valvares e dispositivos intracardíacos	I	B
Indicado repetir ETT ou ETE dentro de cinco a sete dias diante de alta suspeita clínica e ETE inicial negativo	I	C
Ecocardiograma indicado para a avaliação de bacteremia estafilocócica quando a fonte não é conhecida	IIa	B
ETE pode ser indicado para suspeita de EI, mesmo em casos com ETT positivo com boa qualidade e achados confiáveis (exceto EI à direita isolada)	IIa	C
Novo ETT ou ETE indicado para suspeita de novas complicações (abscessos, perfurações, embolias, persistência de febre, insuficiência cardíaca)	I	B
Novo ETT ou ETE indicado para o seguimento de EI não complicada, para monitorização do tamanho da vegetação ou detecção de complicações silenciosas. O tipo (ETE ou ETT) e a data do novo exame dependerão dos achados iniciais, tipo de microorganismo e resposta à terapia	IIa	B
ETE intraoperatório em todos os casos de cirurgia valvar por EI	I	B
No final do tratamento para estabelecer novos parâmetros de morfologia e função valvar e cardíaca	I	C

ETT: ecocardiograma transtorácico; EI: endocardite infecciosa; ETE: ecocardiograma transesofágico.

Tabela 32 – Recomendações do ecocardiograma na hipertensão pulmonar e no tromboembolismo pulmonar^{170,174}

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
ETT recomendado como exame de primeira linha para investigação diagnóstica não invasiva na suspeita de hipertensão pulmonar	I	C
ETT recomendado na avaliação de sinais de hipertensão pulmonar em pacientes sintomáticos com hipertensão porta ou doença hepática e em todos indicados ao transplante hepático	I	B
ETT recomendado como exame inicial para avaliação de hipertensão pulmonar em pacientes com esclerose sistêmica e anualmente	I	C
ETT recomendado para avaliação diagnóstica não invasiva de pacientes com doença pulmonar com suspeita de hipertensão pulmonar	I	C
Embolia pulmonar de alto risco, na presença de choque ou hipotensão, o ETT à beira do leito ou angiotomografia (dependendo das condições clínicas do paciente ou disponibilidade)	I	C
Embolia pulmonar de alto risco, com sinais de disfunção do ventrículo direito, instáveis para realização de angiotomografia (ETT à beira do leito com Doppler de membros inferiores e/ou ETE para avaliar trombo em artéria pulmonar)	IIb	C
Não recomendado em paciente HIV positivo assintomático para detecção de hipertensão pulmonar	III	C

ETT: ecocardiograma transtorácico; ETE: ecocardiograma transesofágico; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

5. Doença Arterial Coronariana

5.1. Introdução

A doença arterial coronariana possui grande espectro clínico, que pode variar desde doença grave assintomática,¹⁷⁵ angina estável de longa duração ou síndrome coronariana aguda (SCA)/infarto agudo do miocárdio (IAM) com instabilidade hemodinâmica como primeira forma de manifestação da doença.^{176,177} O ecocardiograma tem aplicações no seu reconhecimento diagnóstico, estratificação de risco na fase aguda, seguimento e determinação de prognóstico em longo prazo.^{178,179}

5.2. Síndrome Coronariana Aguda

5.2.1. Ecocardiografia Transtorácica

Diante do cenário de paciente com dor torácica aguda e suspeita de doença arterial coronariana, o ecocardiograma pode ser útil (Tabela 33) e deve estar rotineiramente disponível em setores de pronto atendimento e unidades de dor torácica.¹⁸⁰ A evidência de nova ou presumivelmente nova alteração contrátil do VE ao ETT constitui um dos parâmetros presentes na terceira definição universal de infarto do miocárdio¹⁸¹ e pode de fato ajudar na determinação de diagnóstico/prognóstico de uma SCA. Além disso, o ETT pode auxiliar no diagnóstico diferencial da dor torácica e/ou condições associadas, como dissecção aórtica aguda, estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica e embolia pulmonar.¹⁸⁰ Por meio da divisão do VE em 16 ou 17 segmentos, a função segmentar contrátil é visualmente quantificada com base no espessamento sistólico (ES): hipercinético = 0 (ES > 70%); normal = 1 (ES = 50 a 70%); hipocinético = 2 (ES < 40%); acinético = 3 (ES < 10%); “discinético = 4; (movimento paradoxal/expansão sistólica)”. O *wall motion score index* (WMSI) é o parâmetro de referência para expressar a função segmentar do VE e seu valor de normalidade é 1; valores entre 1 e 1,6 evidenciam alteração contrátil de grau discreto;

enquanto valores de WMSI superiores a 1,6 apontam maior acometimento e pior prognóstico.¹⁸² Obviamente, a ausência de alterações da contratilidade segmentar no ETT de repouso não exclui a presença de doença arterial coronariana.¹⁸⁰ Deve-se considerar também que a alteração contrátil pode acontecer em outras condições como miocardite, sobrecargas (volume/pressão) de VD, pré-excitação ventricular, miocardiopatia tipo Takotsubo, bloqueio do ramo esquerdo, miocardiopatia chagásica ou presença de ritmo de marca-passo.¹⁸⁰ O ETT é o exame de escolha em casos de instabilidade hemodinâmica com suspeita de origem cardíaca, assim como na identificação de complicações mecânicas do IAM.^{179,180} Entretanto, deve-se evitar a solicitação do exame para avaliação de pacientes em vigência de dor torácica com diagnóstico confirmado de isquemia miocárdica (SCA/IAM), pois a realização do ETT não deve atrasar o início imediato do tratamento.^{176,177,180} Por outro lado, na triagem de pacientes sintomáticos com suspeita de doença coronariana na sala de emergência, evidências recentes indicam potencial utilidade do emprego do SLG calculado por meio do *speckle tracking* 2D. Na ausência de cardiopatia estrutural pré-existente, infarto prévio ou bloqueio do ramo esquerdo, o SLG (quando < 16,5%) pode complementar algoritmos diagnósticos existentes e agir como marcador adjunto precoce de isquemia.¹⁸³

5.2.2. Ecocardiografia sob Estresse

A evidência de nova alteração da contratilidade segmentar ao exame de repouso ou sua aparição ante a indução do estresse (exercício ou farmacológico) sugerem etiologia isquêmica.¹⁸⁴ O ecocardiograma sob estresse é um preditor independente de morte cardiovascular, de valor adicional aos demais métodos e pode evitar a cinecoronariografia.^{175,179} Seu uso pode ser recomendado para estratificação de risco de pacientes em unidades de dor torácica (Tabela 34), especialmente quando o eletrocardiograma não define o diagnóstico e o teste ergométrico é submáximo, de realização não factível ou com resultado inconclusivo.¹⁷⁹

Posicionamento

Tradicionalmente, a ecocardiografia sob estresse é realizada após 24 horas do alívio da dor torácica, em pacientes de baixo a moderado risco, sem alterações isquêmicas evidentes no eletrocardiograma e enzimas cardíacas normais.

5.2.3. Ecocardiografia com Contraste

Essa modalidade ecocardiográfica permite o acesso imediato e simultâneo da contração segmentar do VE e da perfusão miocárdica.^{179,180} Em pacientes com dor torácica aguda e eletrocardiograma não diagnóstico, o uso da ecocardiografia com contraste aumenta a sensibilidade para o diagnóstico da SCA (Tabela 35).^{180,185} Pacientes com perfusão e função miocárdica normais ao repouso têm bom prognóstico, enquanto a presença de defeitos de perfusão ao repouso identifica um subgrupo de alto risco para a SCA.¹⁸⁵

5.3. Doença Coronariana Crônica

5.3.1. Ecocardiografia Transtorácica

O ETT, embora forneça informações importantes sobre a contratilidade segmentar quando realizado no momento da dor torácica aguda, tem indicação limitada na investigação de pacientes com doença coronariana crônica.¹⁷⁵ Duas situações devem ser valorizadas: a primeira delas quando houver necessidade do diagnóstico diferencial da dor torácica com causas não isquêmicas, como na pericardite, valvopatias (como a estenose aórtica) ou cardiomiopatias que possam cursar com dor torácica; a segunda embasa-se no conhecimento da função ventricular esquerda global como fator prognóstico em pacientes estáveis com doença coronariana crônica (Tabela 36).¹⁷⁵

Tabela 33 – Recomendações do ecocardiograma transtorácico na síndrome coronariana aguda

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Avaliação da função ventricular global e segmentar	I	C
Diagnóstico diferencial de causas alternativas de dor torácica: estenose aórtica grave, cardiomiopatia hipertrófica, embolia pulmonar, dissecção de aorta*, pericardite e presença de tumores cardíacos	I	C
Dor torácica com instabilidade hemodinâmica e suspeita de origem cardíaca	I	C
Suspeita de complicações mecânicas no infarto do miocárdio: aneurisma do ventrículo esquerdo, ruptura de parede livre ou músculo papilar, comunicação interventricular, derrame pericárdico	I	C
Avaliação do comprometimento do ventrículo direito na vigência de infarto do miocárdio de parede inferior	I	B
Durante a dor torácica de possível origem isquêmica, com eletrocardiograma e enzimas cardíacas não conclusivas	IIa	B
Cálculo do <i>strain</i> longitudinal global por meio do <i>speckle tracking</i> como adjunto aos algoritmos existentes de diagnóstico e classificação de risco em pacientes com suspeita de doença coronariana&	IIa	B
Avaliação de paciente em vigência de dor torácica com diagnóstico confirmado de isquemia miocárdica/ infarto do miocárdio	III	C
Avaliação de dor torácica em pacientes nos quais a etiologia não cardíaca é evidente	III	C

*Complementação com ecocardiograma transesofágico incrementa a acurácia e pode fornecer informações adicionais ao transtorácico; &na ausência de cardiopatia estrutural pré-existente, infarto miocárdico prévio ou bloqueio do ramo esquerdo.

Tabela 34 – Recomendações do ecocardiograma sob estresse na síndrome coronariana aguda

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Pacientes com angina instável de baixo risco controlada clinicamente* antes de decidir a estratégia invasiva	IIa	A
Para avaliar o significado funcional de obstrução coronariana moderada na angiografia, desde que o resultado interfira na conduta	IIa	C
Estratificação de risco após infarto do miocárdio não complicado	IIa	A
Investigação de pacientes com suspeita de doença microvascular& para estabelecer se ocorre alteração segmentar em conjunção com a angina e as alterações eletrocardiográficas	IIa	C
Parâmetros de <i>strain</i> e <i>strain rate</i> derivados do <i>speckle tracking</i> como ferramenta adjunta ao <i>wall motion score index</i> para diagnóstico e/ou prognóstico de doença coronariana aguda	IIa	B
Angina instável de alto risco ou infarto agudo do miocárdio	III	C

*Ausência de recorrência da angina, sem sinais de insuficiência cardíaca, sem alterações no eletrocardiograma inicial/seriado e troponina normal; &dor anginosa típica com alteração ao eletrocardiograma ou prova funcional, na vigência de cinecoronariografia normal.

Tabela 35 – Recomendações do ecocardiograma com contraste na síndrome coronariana aguda

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Uso de contraste ecocardiográfico para melhor definição da borda endocárdica e acessar estrutura/função do ventrículo esquerdo quando dois ou mais segmentos adjacentes não são visibilizados no exame padrão de repouso ou estresse	I	B
Avaliação de pacientes com dor torácica aguda e eletrocardiograma não diagnóstico	IIb	B
Avaliação da perfusão miocárdica em todos os tipos de SCA	III	C
Uso rotineiro de contraste ecocardiográfico em todos os pacientes com dor torácica e suspeita de DAC	III	C

SCA: síndrome coronariana aguda; DAC: doença arterial coronariana.

Tabela 36 – Recomendações do ecocardiograma transtorácico na doença coronariana crônica

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Diagnóstico diferencial da dor precordial	I	B
Avaliação inicial da função ventricular esquerda como indicador prognóstico, mesmo em pacientes sem evidências de insuficiência cardíaca	I	B
Avaliação da função ventricular esquerda quando há evidências de insuficiência cardíaca ou mudança do quadro clínico	I	B
Reavaliação periódica de pacientes estáveis sem mudança clínica	III	C

5.3.2. Ecocardiografia sob Estresse

A ecocardiografia sob estresse é um método de investigação de grande utilidade tanto de pacientes sob suspeita quanto naqueles já com diagnóstico estabelecido de doença coronariana estável (Tabela 37). O método oferece boa acurácia na investigação isquêmica de pacientes de moderado a alto risco, com leve predomínio da especificidade frente a outros métodos não invasivos por imagem, como a cintilografia miocárdica.^{179,184,186,187} A modalidade de estresse, se físico, com esteira ou bicicleta, ou farmacológico, com dobutamina sensibilizada com atropina ou mesmo com dipiridamol, não muda de maneira significativa o desempenho diagnóstico do teste.¹⁷⁹ Em linhas gerais, na investigação da doença coronariana estável, a ecocardiografia sob estresse deve ser indicada àqueles pacientes com limitação à realização do teste ergométrico, ou por classe funcional ou por eletrocardiograma não interpretável, como na presença de bloqueio de ramo esquerdo.¹⁸⁸ Assim, o método não deve ser considerado como substituto do teste ergométrico. No entanto, se disponível, pode ser usado como primeiro exame na investigação de pacientes selecionados, com probabilidade pré-teste intermediária ou alta. Ainda, na investigação do risco de doença coronariana crônica, pode ser usado como método sequencial a outros como a tomografia coronária, quando o escore de cálcio evidencia níveis acima de 400.^{184,186} Outra situação clínica importante para a indicação de ecocardiografia sob estresse é a avaliação pré-operatória de pacientes submetidos a cirurgias de risco intermediário.^{179,187,189} Mesmo nessa situação, o método pode ser usado mas não deve substituir de maneira geral o teste ergométrico quando esse for possível. No entanto, nas cirurgias vasculares, havendo um ou mais fatores de risco, a investigação pode partir do exame ecocardiográfico sob estresse.¹⁸⁴ Situações nas quais

há necessidade da definição topográfica da isquemia, como aquelas de pesquisa de significado funcional de lesões já conhecidas, também induzem ao exame sob estresse por imagem, que pode ser a ecocardiografia. Há de se considerar, no entanto, a disponibilidade do método na região da prática médica e ainda a habilidade técnica e a experiência do laboratório de ecocardiografia para aplicação individualizada dos níveis de recomendação aqui sugeridos.

5.3.3. Ecocardiografia com Contraste

O uso de agentes de contraste ecocardiográfico constituídos por microbolhas capazes de vencer a barreira pulmonar e permanecerem intactas tornou-se arma poderosa para a visibilização adequada do endocárdio de todos os segmentos de VE.^{185,190} Assim, na presença de dois ou mais segmentos contíguos com limitada qualidade técnica, indica-se o uso de algum desses agentes (Tabela 38).^{191,192} Já o uso de agentes de contraste para perfusão miocárdica, embora seja parte do mesmo procedimento, apenas com modificações na aquisição e análise das imagens, permanece considerado como *off-label* pelas agências de saúde norte-americana e europeia. Diretrizes em doença coronariana estável já reconhecem o uso de contraste para delineamento de bordas endocárdicas, mas ainda não se posicionam sobre o uso na avaliação de perfusão miocárdica.¹⁷⁵ Porém, evidências robustas apoiam o uso desses agentes para avaliação de perfusão miocárdica tanto no diagnóstico de doença coronariana em síndromes coronarianas agudas¹⁹³ quanto crônicas, inclusive mostrando sua superioridade em relação à ecocardiografia sob estresse convencional em prever eventos cardiovasculares.¹⁹⁴ A acurácia dos agentes de contraste já foi comparada com outros métodos como a cintilografia miocárdica e, frente a

Posicionamento

Tabela 37 – Recomendações do ecocardiograma sob estresse em pacientes com doença coronariana crônica conhecida ou suspeitada

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Como método inicial na investigação de doença coronariana crônica em pacientes com probabilidade pré-teste intermediária ou alta	I	B
Como método inicial na investigação de doença coronariana crônica em pacientes com probabilidade pré-teste baixa, mas incapazes de realizar teste ergométrico ou com eletrocardiograma não interpretável	I	B
Como método sequencial na investigação de pacientes submetidos a um teste ergométrico com resultado intermediário ou não diagnóstico	I	B
Como método sequencial na investigação de pacientes submetidos à tomografia coronária com escore de cálcio (Agatston) > 400	I	B
Como método sequencial na investigação de pacientes submetidos à angiografia coronária com lesões identificadas de significado funcional incerto	I	B
Na avaliação pré-operatória de cirurgia não cardíaca vascular em paciente com um ou mais fatores de risco para doença coronariana crônica	I	B
Na avaliação de viabilidade em pacientes com disfunção ventricular e doença coronariana crônica e elegíveis à revascularização	I	B
Na avaliação pré-operatória de cirurgia não cardíaca de risco intermediário em paciente com um ou mais fatores de risco para doença coronariana crônica com classe funcional < 4 METs ou indeterminada	IIa	B
Na investigação sequencial de pacientes com risco pré-teste moderado a alto com teste prévio para isquemia há mais de dois anos	IIa	B
Na avaliação de pacientes assintomáticos após revascularização incompleta	IIa	C
Na avaliação de pacientes sintomáticos após revascularização	IIa	B
Reavaliação de rotina (a cada cinco anos) em pacientes assintomáticos após revascularização	IIb	C
Como método inicial na avaliação de pacientes com baixa probabilidade pré-teste e com condições clínicas e eletrocardiograma interpretável para a realização de teste ergométrico	III	C
Na avaliação pré-operatória de cirurgia não cardíaca de risco intermediário em pacientes com classe funcional ≥ 4 METs	III	B
Substituição rotineira de teste ergométrico em pacientes com capacidade física e eletrocardiograma interpretável para a realização do teste	III	C

MET: metabolic equivalent of task.

esse, demonstrou similaridade, com maior sensibilidade, principalmente na detecção de lesões coronarianas uniarteriais.¹⁹⁵ Entretanto, o uso dos agentes de contraste para análise de perfusão é facilitado quando o estresse é realizado com dipiridamol; e o baixo uso do dipiridamol na maioria dos laboratórios de ecocardiografia brasileiros e mundiais¹⁹² pode ser uma barreira na implementação da análise de perfusão miocárdica.

A reserva de fluxo coronário também pode ser avaliada pela ecocardiografia com contraste sob estresse. Valores reduzidos de reserva de fluxo coronário são indicativos de repercussão funcional em lesões que anatomicamente têm expressão duvidosa. Além disso, alguns trabalhos mostraram o papel desse índice também na avaliação de viabilidade e na predição da recuperação funcional miocárdica em pacientes com doença arterial coronariana estável.¹⁹⁶

6. Avaliação de Fontes Emboligênicas e Doenças Cardioembólicas

O acidente vascular encefálico (AVE) corresponde à maior causa de incapacidade e à segunda principal causa de morte no mundo.¹⁹⁷ O Brasil é o país da América Latina que

apresenta as maiores taxas de mortalidade por AVE, sendo entre as mulheres a principal causa de óbito.^{198,199} Apesar de a taxa de mortalidade por AVE ter diminuído nas últimas décadas, os valores continuam muito elevados.²⁰⁰ Estima-se que a doença cardioembólica seja responsável por 15 a 40% de todas as causas de AVE isquêmico (AVEI),²⁰¹ enquanto as causas indeterminadas (criptogênicas) são responsáveis por 30 a 40% desses eventos neurológicos isquêmicos.²⁰²⁻²⁰⁴ Outras causas de AVEI incluem aterosclerose de grandes artérias, oclusão de pequenos vasos (lacunar) e outras etiologias.²⁰⁵ Em pacientes que estão sob risco ou já tiveram eventos neurológicos embólicos, o papel principal da ecocardiografia é identificar a presença de uma fonte emboligênica, determinar a probabilidade de tal fonte ser uma possível causa de AVEI ou embolia sistêmica e guiar a terapêutica desses pacientes. Podemos classificar as doenças cardíacas quanto ao seu potencial emboligênico em condições de alto e baixo risco (Tabela 39). As principais causas de AVEI de origem cardioembólica são: a fibrilação atrial, associada ou não à EM reumática (risco cinco vezes maior de AVEI); a disfunção ventricular esquerda (risco de duas a três vezes maior de AVEI que a população geral);²⁰⁶ o infarto agudo do miocárdio (o risco está diminuindo

Tabela 38 – Recomendações do uso de agentes de contraste ecocardiográfico na doença coronariana crônica

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Melhora do delineamento de bordas endocárdicas e da análise da função ventricular global ou regional quando a visualização endocárdica em dois ou mais segmentos estiver limitada	I	B
Análise de perfusão miocárdica no diagnóstico da doença coronariana crônica, tanto na avaliação de isquemia quanto de viabilidade como adjunto às modalidades de ecocardiografia sob estresse	IIa	B
Avaliação da reserva de fluxo coronário no estudo de repercussão funcional de lesões coronarianas já conhecidas ou de viabilidade	IIa	B
Uso na presença ou suspeita de <i>shunts</i> intracardíacos significantes	III	B
Uso rotineiro de contraste em pacientes cuja imagem e delineamento de bordas endocárdicas do ventrículo esquerdo têm qualidade adequada	III	C

possivelmente pela implementação de terapias de reperfusão precoces);²⁰⁷ as próteses valvares mecânicas (risco anual de AVEI de 4,0%);²⁰⁸ e a endocardite infecciosa (um em cada cinco casos são complicados por AVEI).²⁰⁹ Taxas variáveis de recorrência anual de AVEI têm sido reportadas em pacientes com ateroma de arco aórtico (de menos de 3 até 12%).²¹⁰ O forame oval patente (FOP) pode servir como passagem de uma embolia paradoxal da circulação venosa para arterial. Apesar de os pacientes com um AVEI de etiologia indeterminada (criptogênica) apresentarem maior incidência de FOP do que aqueles com AVEI de causa conhecida,²¹¹ um grande estudo reportou que a presença de um FOP não foi associada ao maior risco de recorrência de AVEI.²¹² Outras causas mais raras de embolia incluem o fibroelastoma papilífero, mixoma e calcificação mitral.

A etiologia cardioembólica do AVEI deve ser suspeitada na presença de déficit neurológico grave de início súbito sem pródromos, múltiplas lesões cerebrais em múltiplos territórios vasculares, além de AVC isquêmico recorrente em um curto período de tempo.²¹³ A embolização sistêmica para outros órgãos como baço e rins no momento do AVEI aumenta a suspeita de etiologia cardioembólica.²¹³ O ETT e/ou o ETE devem ser recomendados em pacientes em que se suspeita de fonte emboligênica cardíaca, incluindo

AVEI e ataque isquêmico transitório (AIT) ou embolia sistêmica. O ETT é mais adequado para avaliação de fontes emboligênicas presentes em estruturas cardíacas anteriores, como a pesquisa de trombo apical do ventrículo esquerdo. Em contrapartida, durante o ETE o transdutor fica posicionado no esôfago, e a sonda fica mais próxima das estruturas cardíacas posteriores. O esôfago também está adjacente ao AE, por isso o ETE corresponde ao exame padrão-ouro para pesquisa de trombo em apêndice atrial esquerdo, com sensibilidade e especificidade que se aproximam de 99%. O ETE deve ser recomendado como uma ferramenta inicial diagnóstica na avaliação de fonte embólica cardíaca em pacientes com AVEI, principalmente naqueles em que a decisão terapêutica (anticoagulação ou cardioversão) vai depender dos achados ecocardiográficos. O ETE também deve ser recomendado quando a imagem do ETT é de baixa qualidade, em pacientes jovens com AVEI, em pacientes com AVEI de etiologia indeterminada, e naqueles com AVEI não lacunares. O ETT pode não ser útil quando o ETE já está programado para realização de ETE, como por exemplo na avaliação de massas intracardíacas, de valvas cardíacas protéticas, da aorta torácica, ou para guiar procedimentos percutâneos. O ETE não deve ser recomendado quando os achados do ETT são compatíveis com a fonte cardíaca emboligênica. Tanto o ETT como o ETE não devem ser recomendados em pacientes cujos resultados não vão guiar a decisão terapêutica. Na Tabela 40 encontram-se as principais recomendações do ETT e/ou ETE em pacientes com AIT, AVEI ou embolia sistêmica.

Tabela 39 – Classificação de doenças cardíacas quanto ao seu potencial emboligênico

Alto risco	Baixo risco
Trombos intracavitários	Forame oval patente
Fibrilação atrial	Aneurisma do septo interatrial
Infarto agudo do miocárdio	Comunicação interatrial
Cardiomiopatias dilatadas	Contraste espontâneo
Endocardite infecciosa	Excrecências Lambl
Próteses valvares	Calcificação valvar mitral
Estenose mitral reumática	Calcificação valvar aórtica
Mixoma em átrio esquerdo	Endocardite marântica
Fibroelastoma papilífero	Prolapso da valva mitral
Placas ulceradas na aorta	

7. Fibrilação Atrial

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais comum, cuja prevalência aumenta com o avançar da idade.^{214,215} Nos Estados Unidos, estima-se que a prevalência da fibrilação atrial irá dobrar, de 5,2 milhões de casos em 2010 para 12,1 milhões de casos em 2030.²¹⁶ Além do envelhecimento populacional, o aumento da prevalência da FA pode ser explicado pelas comorbidades e riscos cardiovasculares associados como hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, doenças valvares, obesidade e diabetes mellitus.²¹⁷ O risco de desenvolver FA é de 1 para cada 4 indivíduos a partir dos 40 anos de idade.²¹⁸ Recentes diretrizes nacionais e

Posicionamento

Tabela 40 – Recomendações do ecocardiograma na avaliação de fontes emboligênicas e doenças cardioembólicas

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Suspeita de fonte emboligênica cardíaca, incluindo AVEI e AIT ou embolia sistêmica	I	C
Paciente jovem (< 45 anos) com AIT ou AVEI agudo	I	C
Paciente idoso com evidência de AVEI não lacunar	I	C
AIT ou AVEI criptogênico	I	C
ETE como teste inicial para facilitar a tomada de decisão clínica em relação ao tratamento (anticoagulação ou cardioversão)	I	B
Avaliação de fonte emboligênica cardíaca quando uma origem não cardíaca foi identificada anteriormente	IIb	C
ETT quando o ETE já está programado (por exemplo, na avaliação de massas intracardíacas, de valvas cardíacas protéticas, da aorta torácica, ou para guiar procedimentos percutâneos)	IIb	C
ETE quando os achados do ETT são diagnósticos de fontes emboligênicas cardíacas	III	C
Resultados do ETT e/ou ETE não orientam a decisão terapêutica	III	C

AVEI: acidente vascular encefálico; AIT: ataque isquêmico transitório; ETE: ecocardiograma transesofágico; ETT: ecocardiograma transtorácico.

internacionais reportaram a classificação de FA baseada em sua apresentação, duração e término espontâneo dos episódios de FA.^{214,219,220} Define-se FA paroxística aquela que é revertida espontaneamente ou com intervenção médica até sete dias de seu início. Episódios com duração superior a sete dias têm o nome de FA persistente. FA persistente de longa duração representa os casos com duração superior a um ano. FA permanente corresponde aos casos em que as tentativas de reversão ao ritmo sinusal não serão mais instituídas. Finalmente, a FA não valvar é definida por FA na ausência de EM reumática, válvula mecânica ou biológica ou plastia mitral prévia. Como parte da avaliação inicial, todos os pacientes com FA devem ter um ETT para identificar doenças cardíacas estruturais, incluindo doenças valvares, avaliar o tamanho do AD e do AE, o tamanho e a função do VE e do VD.¹⁸⁴ O ETE é a técnica mais sensível e específica para detectar trombos intracavitários, especialmente no apêndice atrial esquerdo, como potencial fonte de embolia sistêmica na FA, e pode ser usado para orientar a cardioversão precoce ou procedimentos de ablação por cateter.^{214,220,221} O ETE também pode identificar características associadas a um risco aumentado de formação de trombo em AE, incluindo velocidade reduzida de fluxo no apêndice atrial esquerdo, contraste espontâneo em AE e ateroma aórtico.²¹⁴ Na tabela 41 encontram-se as principais recomendações

do ETT e/ou ETE em pacientes com FA. Apesar de o ecocardiograma fornecer informações importantes para avaliar a probabilidade de se obter um controle de ritmo bem sucedido após a cardioversão, incluindo tamanho dos átrios, função sistólica ventricular esquerda e gravidade de doença valvar, ainda faltam estudos randomizados e com um tamanho de amostra maior para compreender o real valor prognóstico das técnicas de imagem em pacientes com FA.²²² Novas técnicas ecocardiográficas como a avaliação do AE pelo *strain* e pelo ecocardiograma 3D são ferramentas promissoras para a prática clínica futura.²²²

8. Massas e Tumores Cardíacos

As massas cardíacas compreendem um amplo conjunto de lesões que podem ser de natureza neoplásica e não neoplásica. No que se refere à incidência, as causas mais frequentes de massas cardíacas são trombos e vegetações, e raramente tumores e pseudotumores (estruturas intrínsecas e extrínsecas que mimetizam um tumor cardíaco).²²³ Os tumores cardíacos são extremamente raros, sendo os secundários (neoplasias metastáticas) 20 vezes mais frequentes que os primários.^{224,225} Embora a classificação dessas lesões quanto à benignidade ou malignidade seja um importante preditor de prognóstico, qualquer tumor

Tabela 41 – Recomendações do ecocardiograma em pacientes com fibrilação atrial

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
ETT na avaliação inicial de todos os pacientes com FA para identificar cardiopatia estrutural e guiar o tratamento	I	C
ETE em pacientes com FA de duração ≥ 48 horas para decidir cardioversão precoce com heparinização breve, sem anticoagulação oral prévia	I	B
ETE na avaliação de pacientes antes de ablação ou de oclusão percutânea do apêndice atrial esquerdo	I	B
Paciente com FA necessitando cardioversão de emergência por instabilidade hemodinâmica	III	C

ETT: ecocardiograma transtorácico; FA: fibrilação atrial; ETE: ecocardiograma transesofágico.

cardíaco pode ter consequências hemodinâmicas ou elétricas substanciais dependendo do tamanho e da localização.²²⁶ Na sua maioria são detectados incidentalmente durante a realização de exames de imagem cardíacos ou após avaliação complementar de situações clínicas específicas, como após evento embólico, suspeita de endocardite e na possibilidade de malignidade envolvendo o coração. Os mixomas são os tumores primários de caráter benigno mais frequentes nos adultos, seguidos pelos fibroelastomas e, por fim, pelos fibromas (muito mais comuns na população pediátrica). Já os tumores primários malignos representam uma parcela muito menor das neoplasias primárias cardíacas, sendo mais comuns os sarcomas e os linfomas. Muito mais frequentes, como supracitado, são os tumores secundários, representados pelas metástases, que podem ocorrer por diversas formas de disseminação (hematogênica, contiguidade, venosa e linfática), associadas principalmente aos tumores de mama, pulmão, esôfago, mediastino e ao melanoma. Nesses casos o envolvimento do pericárdio ocorre na grande maioria das vezes.²²⁷

A ecocardiografia, pela sua disponibilidade e aplicabilidade, é a técnica de imagem comumente escolhida para o diagnóstico (Tabela 42). O exame pode delinear as múltiplas estruturas cardíacas e características de uma massa, tais como localização, mobilidade, morfologia, tamanho, sítio de inserção e consequências hemodinâmicas potenciais. Também permite imagens seriadas ao longo do tempo, sem a necessidade de agentes de contraste (iodado ou gadolínio) ou radiação. Novas técnicas, como a modalidade 3D, fornecendo dados adicionais anatômicos são capazes de aumentar a acurácia diagnóstica do método, auxiliar na estratégia cirúrgica, bem como monitorar resultados imediatos e tardios do procedimento.^{228,229} O estudo ecocardiográfico contrastado representa uma ferramenta muito útil, oferecendo maior detalhamento anatômico e auxiliando na diferenciação das massas por meio da análise da sua vascularização (hipervascularização se associa com frequência à presença de malignidade).²³⁰

9. Doenças do Pericárdio

A ecocardiografia deve ser indicada na suspeita de afecções pericárdicas, incluindo (mas não somente) derrame pericárdico, massa pericárdica, pericardite constritiva, pericardite efusivo-constritiva, pacientes após cirurgia cardíaca e suspeita de tamponamento cardíaco (Tabela 43).^{231,232} Contribui decisivamente na avaliação semiquantitativa do derrame pericárdico e sua repercussão hemodinâmica (dependente do volume e da velocidade de instalação do líquido coletado), além de explorar a etiologia subjacente, se primária (ex.: pericardites, quilotórax) ou secundária (ex.: sangramento, metástase, mixedema, hidropericárdio). O método provê informação a respeito da natureza do fluido, sugerindo a presença de fibrina, coágulo, tumor, ar e cálcio. O tamanho do derrame pode ser classificado pela medida diastólica do espaço pericárdico livre de ecos, como pequeno (< 10 mm), moderado (10 a 20 mm) e grande (> 20 mm).²³³ Achados indicativos de compressão cardíaca podem preceder as manifestações clínicas do tamponamento e configuram situação de emergência. Nesse contexto, a punção pericárdica guiada pela ecocardiografia pode aliviar o comprometimento hemodinâmico e salvar vidas.²³³ Tal procedimento pode ser realizado com segurança em centros com experiência, evitando radiação associada com a fluoroscopia e/ou o custo da cirurgia, o que torna a pericardiocentese guiada pela ecocardiografia o procedimento de escolha.²³⁴ Indivíduos portadores de derrame pericárdico crônico ou recorrente, não responsivo ao tratamento clínico proposto, podem ser encaminhados para drenagem pericárdica eletiva após avaliação seriada. O espectro da utilização do ecocardiograma na doença pericárdica abrange ainda defeitos congênitos, trauma, neoplasia, cistos, CT após radioterapia e o diagnóstico diferencial entre pericardite constritiva e cardiomiopatia restritiva. Nessa diferenciação, são achados compatíveis com constrição: diminuição exacerbada (> 25%) na velocidade da onda E do fluxo mitral no primeiro batimento após inspiração, velocidade normal do anel mitral ao Doppler tecidual ($e' > 7$ cm/s) e annulus paradoxus (e' septal > e' lateral).²³³

Tabela 42 – Recomendações do ecocardiograma em pacientes com massas e tumores intracardíacos

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Avaliação de indivíduos com suspeita clínica (sinais e sintomas) ou portadores de condições predisponentes aos tumores cardíacos	I	C
Portadores de neoplasia maligna com alto risco de envolvimento cardíaco	I	C
Acompanhamento evolutivo após remoção cirúrgica de tumores cardíacos com alto potencial de recorrência (como os mixomas)	I	C
ETE para avaliação complementar anatômica e funcional nos casos em que o ETT não foi definidor	I	C
ETE para avaliação complementar intraoperatória	I	C
Ecocardiograma 3D para pesquisa de informações anatômicas adicionais não vistas ao ETT 2D	I	C
Uso de contraste ecocardiográfico para diagnóstico diferencial e análise da vascularização	IIa	B
Pacientes com familiares diretos com história de mixoma familiar	IIa	B
Pacientes cujo resultado do achado do exame não implicará na decisão terapêutica	III	C

ETE: ecocardiograma transesofágico; ETT: ecocardiograma transtorácico; 3D: tridimensional; 2D: bidimensional.

Posicionamento

Tabela 43 – Recomendações do ecocardiograma nas doenças do pericárdio

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Suspeita clínica de derrame pericárdico	I	C
Estudos seriados para avaliação de derrame recorrente	I	C
Avaliação após radioterapia (cinco anos nos pacientes de alto risco para cardiotoxicidade e dez anos nos demais)	I	C
Suspeita de pericardite constrictiva, detecção precoce de constrição ou diagnóstico diferencial com restrição	I	B
Suspeita de tamponamento cardíaco (trauma torácico, cirurgia cardíaca, perfuração iatrogênica em cateterismo cardíaco ou estudo eletrofisiológico, rotura de parede ventricular após infarto do miocárdio e dissecação de aorta)	I	C
Suspeita de cisto pericárdico, massa pericárdica ou agenesia de pericárdio	I	C
Monitoramento de pericardiocentese	I	B
Estudos seriados para avaliação do efeito de tratamento sobre o derrame	IIa	C
Exame de rotina para pequenos derrames em pacientes estáveis hemodinamicamente	III	C
Pesquisa de espessamento pericárdico sem repercussão	III	C

10. Doenças Sistêmicas

10.1. Introdução

A indicação da ecocardiografia nas doenças sistêmicas depende da prevalência de cardiopatia associada, das características peculiares ao comprometimento cardíaco em cada situação e da suspeita clínica de envolvimento cardíaco.²³⁵ Por exemplo, o exame é mandatório em indivíduos portadores de doenças sistêmicas potencialmente causadoras de cardiomiopatia restritiva que apresentem sinais e sintomas de insuficiência cardíaca na evolução clínica. Algumas doenças sistêmicas para as quais a indicação do exame deve ser considerada são as seguintes.

10.2. Insuficiência Renal Crônica

Alterações morfofisiológicas do VE (como hipertrofia, dilatação, disfunção sistólica e disfunção diastólica) são comuns em pacientes com doença renal crônica terminal e predizem pior prognóstico.²³⁶⁻²³⁸ Diretrizes internacionais recomendam o ETT para todos os pacientes de diálise um a três meses após o início da terapia renal substitutiva e em intervalos de três anos subsequentemente, a despeito dos sintomas.²³⁹

10.3. Amiloidose

É uma causa frequente de cardiomiopatia restritiva e pode ser familiar (transtirretina) ou não familiar (primária ou de cadeias leves). O envolvimento cardíaco pela deposição amiloide pode originar alguns achados ecocardiográficos sugestivos: espessamento e aumento da ecogenicidade (aspecto “granuloso”) das paredes do VE (especialmente na ausência de hipertensão arterial), dilatação biatrial, espessamento das valvas e do septo interatrial, disfunção diastólica avançada (graus II e III), derrame pericárdico pequeno, proeminente diminuição do *strain* longitudinal nos segmentos basais e médios do VE (“poupando” os segmentos apicais) e, mais tardiamente, disfunção sistólica com queda da FEVE.²⁴⁰

10.4. Sarcoidose

É importante pesquisar a presença de envolvimento cardíaco na sarcoidose (doença granulomatosa de origem desconhecida), pois essa é uma condição potencialmente fatal. Entre as diversas alterações ecocardiográficas que podem ser encontradas, temos: cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia restritiva, alterações da contratilidade segmentar que não obedecem à distribuição territorial coronariana clássica, acinesia do septo basal, aneurisma inferolateral e espessura anormal do septo (espessamento ou afilamento).²⁴¹

10.5. Neoplasias

O ecocardiograma pode detectar metástases pericárdicas silenciosas em alguns tipos de neoplasia (como mama e pulmão) e monitorar o efeito cardiotoxico de agentes quimioterápicos.²⁴²

10.6. Doenças Autoimunes

O exame pode diagnosticar manifestações cardíacas associadas ao lúpus, como derrame pericárdico e vegetações estêreis, à esclerose sistêmica, como a hipertensão pulmonar, ou à artrite reumatoide, como alterações valvares.²³⁵

11. Doenças da Aorta, Artéria Pulmonar e Veias

11.1. Aorta

A avaliação da aorta é rotina no ETT, pois permite examinar alguns de seus segmentos, principalmente a raiz da aorta e a porção proximal da aorta ascendente, acometidas em inúmeras afecções. A raiz da aorta é formada pelo anel aórtico, os seios de Valsalva e a junção sinotubular. A aorta descendente e a aorta abdominal proximal podem ser avaliadas ao corte supraesternal e subxifoide, respectivamente.^{154,243} Entretanto, o ETT deve ser considerado um exame de rastreamento,

com limitações, pois não permite a análise de todos os segmentos da aorta, como por exemplo o arco aórtico e a descendente distal. Nesse caso, se faz necessária a utilização de outros métodos de imagem como o ETE, a tomografia computadorizada ou a ressonância nuclear magnética.^{154,243} O ETE permite a realização de imagens de excelente resolução devido à proximidade do esôfago com a aorta torácica. Apesar dos cortes multiplanares oferecidos, ainda assim um pequeno segmento da junção da aorta ascendente com o arco aórtico não é visualizado devido à interposição da traqueia.¹⁵⁴ O diagnóstico preciso das síndromes aórticas agudas, como dissecação aórtica, hematoma intramural, úlcera penetrante e ruptura de aneurismas de aorta, é fundamental na estratégia terapêutica a ser adotada. Em pacientes instáveis com suspeita de síndrome aórtica aguda, a modalidade de imagem escolhida dependerá da disponibilidade local e da expertise. Em geral, o ETT é realizado como exame de investigação inicial (classe I), complementando-se com ETE e/ou tomografia (ambos classe I). O ETE apresenta boa acurácia, principalmente na exclusão de artefatos causados por reverberações da parede anterior do AE e da artéria pulmonar.²⁴⁴ Dependendo da suspeita clínica, a investigação diagnóstica deve prosseguir com dois ou mais exames de imagem, devido à possibilidade de falso-negativos.²⁴⁵

11.2. Artéria Pulmonar

O tronco da artéria pulmonar e a porção inicial dos ramos pulmonares podem ser avaliados ao ETT. O ETE tem maior acurácia, permitindo examinar maior extensão da artéria pulmonar e seus ramos, o que permite melhor apreciação de trombos no território proximal da artéria pulmonar. Dilatações desses vasos também podem ser diagnosticadas. As dilatações da artéria pulmonar são lesões incomuns e podem estar associadas a diferentes etiologias, como cardiopatias congênitas, vasculites sistêmicas, colagenoses, infecções e traumas.

11.3. Veias

Anomalias das veias cava superior e inferior podem ser diagnosticadas pelo ETT e/ou ETE. A presença de trombos nesses trajetos e a extensão de tumores para as cavidades direitas podem ser avaliadas. O ETE é particularmente útil na identificação de trombos ou vegetações na veia cava superior em pacientes com cateteres de longa permanência e em casos de estenose de veias pulmonares após procedimentos de ablação de FA ou flutter atrial. A persistência de veia cava superior esquerda deve ser suspeitada na presença de seio venoso coronariano dilatado e o diagnóstico pode ser feito usando injeção endovenosa de solução salina agitada, que irá contrastar primeiramente o seio coronariano e depois as cavidades direitas. Nesse caso, é importante ressaltar a necessidade de excluir drenagem anômala da veia pulmonar esquerda via veia vertical.²⁴⁶

12. Ecocardiografia Intraoperatória em Cirurgias Cardíacas e Não Cardíacas

12.1. Introdução

O ecocardiograma intraoperatório é uma técnica de monitoramento de cirurgias cardíacas e não cardíacas

que permite uma avaliação rápida e em tempo real dos detalhes anatômicos e funcionais cardíacos (função sistólica global e segmentar, função valvar, estado volêmico e resistência vascular), aórticos e de fenômenos com potencial embólico.^{247,248} Em cirurgias não cardíacas, as informações clínicas obtidas pelo ecocardiograma intraoperatório são muitas vezes complementares aos dados fornecidos por outros dispositivos de monitoramento hemodinâmico (por exemplo, cateter venoso central, cateter de artéria pulmonar ou linha arterial).^{247,249} No caso de cirurgias cardiovasculares, o ecocardiograma intraoperatório pode ainda contribuir com informações e imagens dinâmicas em tempo real das estruturas cardíacas para planejar, guiar e avaliar o resultado imediato da intervenção cirúrgica.²⁵⁰

12.2. Modalidades de Ecocardiograma Intraoperatório

A) Transesofágico: forma mais utilizada tanto em cirurgias cardíacas abertas, minimamente invasivas ou percutâneas, quanto em cirurgias não cardíacas. Tem como vantagem o fato de não entrar no campo estéril e de não perturbar o procedimento cirúrgico, possibilitando uma monitorização contínua. É uma modalidade relativamente segura quando realizada por profissionais adequadamente capacitados. As contraindicações são as mesmas do ETE convencional. Em crianças pequenas, o uso do ETE intraoperatório deve ser considerado caso a caso, com base nos riscos exclusivos desses pacientes (ex.: obstrução brônquica).²⁴⁸

B) Epicárdico ou epiaórtico: são uma alternativa para monitorização das cirurgias cardíacas abertas em que existe contraindicação absoluta ou relativa de manipulação do esôfago, ou discrasia sanguínea. Nessas modalidades, o transdutor setorial ou linear é envolto por uma capa estéril e aplicado diretamente sobre o coração ou aorta. A técnica epiaórtica é uma ferramenta importantíssima nos pacientes com doença aterosclerótica avançada, pois permite a escolha do local adequado para canulação e pinçamento da aorta.²⁴⁹

C) Transtorácico: pode ser considerado uma alternativa de monitorização em procedimentos cardíacos percutâneos ou não cardíacos que sejam realizados com sedação superficial, ou em casos em que o paciente tenha contraindicação absoluta ou relativa de manipulação do esôfago. Nessa modalidade, o exame pode ser realizado de forma seriada durante o procedimento, ou em momentos pontuais conforme a necessidade (ex.: em casos de instabilidade hemodinâmica, para guiar biópsia endomiocárdica).

D) Intracavitário: pouco utilizado, tendo seu uso mais restrito aos procedimentos percutâneos.

12.3. Recomendações nas Cirurgias Cardíacas e da Aorta Torácica

Os principais objetivos do emprego do ecocardiograma intraoperatório nas cirurgias cardíacas e da aorta torácica são: confirmar e refinar o diagnóstico pré-operatório; detectar alteração anatomofuncional nova ou não suspeitada; ajustar o plano cirúrgico ou anestésico conforme os achados; guiar o posicionamento de cânulas ou dispositivos; avaliar a presença de ar, massas e trombos nas cavidades cardíacas e seu potencial embólico; avaliar função ventricular esquerda

Posicionamento

segmentar e global e as pressões cavitárias; e avaliar o resultado imediato da intervenção.^{244,245,249} As principais recomendações nesse cenário encontram-se na tabela 44.

12.4. Recomendações nas Cirurgias Não Cardíacas

Os principais objetivos do emprego do ecocardiograma intraoperatório nas cirurgias não cardíacas são: avaliar estado volêmico e resposta a fluidos; estimar resistência vascular e pressões cavitárias; avaliar função dos ventrículos (global e segmentar) e valvas; e investigar questões especiais conforme o quadro clínico e o tipo de intervenção.^{244,245,249} As principais recomendações nesse cenário encontram-se na Tabela 45.

13. Ecocardiografia em Intervenções Percutâneas

13.1. Introdução

De modo geral, as intervenções cardíacas por meio do cateterismo cardíaco se desenvolveram tendo o suporte

da imagem ecocardiográfica, especialmente por via transesofágica. Seu uso na prática diária é cada vez mais frequente, tendo em vista o desenvolvimento de técnicas e tecnologias para o tratamento de doenças antes somente corrigidas pelo procedimento cirúrgico convencional. Além disso, houve notável progresso na capacidade diagnóstica da ecocardiografia, principalmente pela melhora da qualidade de imagem e do advento da imagem 3D, obtida por ETT e ETE. O exame praticamente não tem contraindicação e permite a precoce identificação de potenciais complicações. Não há estudo randomizado para o não uso da ecocardiografia durante os procedimentos, limitando-se alguns para o uso da modalidade torácica, esofágica ou intracardíaca. Portanto, em relação aos procedimentos intervencionistas, a indicação do uso do ecocardiograma é em princípio classe I, nível de evidência C, fato já reconhecido na literatura.²³⁴ Em alguns exames, ele se torna não só necessário como essencial, pois a imagem obtida pela escopia do raio-X (RX) é insuficiente para a realização do procedimento, e algumas vezes até dispensável. Segue a seguir o papel da ecocardiografia nos principais procedimentos intervencionistas.

Tabela 44 – Recomendações do ecocardiograma intraoperatório nas cirurgias cardíacas e da aorta torácica

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Adultos submetidos a procedimentos em que haja abertura das cavidades cardíacas ou da aorta torácica (ex.: plastias ou trocas valvares, estruturais, ressecção de massas, correção de dissecação aórtica ou aneurisma aórtico)	I	B
Adultos submetidos à cirurgia cardíaca minimamente invasiva	I	B
Em crianças pequenas submetidas à cirurgia cardíaca aberta ou minimamente invasiva, a indicação deve ser considerada caso a caso conforme os riscos do ecocardiograma intraoperatório na população pediátrica (ex.: obstrução brônquica)	I	B
Colocação e ajuste de dispositivos de assistência ventricular	I	B
Cirurgia de revascularização miocárdica quando houver disfunção sistólica do ventrículo esquerdo	IIa	B
Caso haja disponibilidade e profissional capacitado, a ecocardiografia tridimensional sempre deve ser utilizada nos procedimentos valvares (plastia mitral e aórtica), estruturais e de ressecção de massas	I	B

Tabela 45 – Recomendações do ecocardiograma intraoperatório nas cirurgias não cardíacas

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
O ecocardiograma intraoperatório pode ser indicado para o monitoramento de cirurgias não cardíacas caso o paciente seja portador de doença cardiovascular grave e/ou o procedimento planejado possa resultar em comprometimento hemodinâmico, miocárdico, pulmonar ou neurológico severo	I	B
Cirurgia vascular de grande porte (geralmente em cirurgias abertas de reparo da aorta abdominal)	I	B
Transplante hepático	IIa	B
Transplante pulmonar	IIa	B
Ressecção de tumor renal	IIb	B
Cirurgia do trauma	IIb	B
Neurocirurgia	IIa	B
Cirurgias ortopédicas	IIb	B
Cirurgias laparoscópicas	IIb	B

13.2. Acompanhamento de Intervenções em Cardiopatias Congênitas

A) Septostomia atrial: também conhecido como procedimento de Rashkind. A realização da septostomia é feita por balão em uma população na qual o ETT permite uma ótima visibilização do septo atrial e do cateter, guiando de forma adequada e avaliando o resultado imediato e eventuais complicações. O uso do ETE é normalmente desnecessário, e também inviável, pela inexistência de sondas adequadas. Nesse caso, mesmo a escopia do RX pode ser descartada.

B) Procedimentos de oclusão de defeitos do septo atrial: há dispositivos para oclusão de defeitos do septo atrial tipo *ostium secundum* e também forame oval pérvio. Em ambos, o exame pode ser realizado, principalmente ETE ou ecocardiograma intracardíaco, onde é possível auxiliar na escolha do dispositivo, seu posicionamento, resultado imediato e identificação rápida de complicações. O ETT pode ser preferível ao ETE em pacientes selecionados.²⁵¹

C) Procedimentos de oclusão dos defeitos do septo ventricular: o ETE deve ser realizado para melhor compreensão dos aspectos anatômicos, do procedimento em si e de eventuais complicações. Defeitos do septo ventricular adquiridos, como aqueles após trauma ou após infarto agudo, podem ser tratados também com o auxílio do ecocardiograma, apresentando o mesmo valor no procedimento.

D) Procedimentos de oclusão de persistência do canal arterial: nessa situação, prescinde-se do ecocardiograma, haja vista que o cateterismo durante o procedimento habitualmente é suficiente para o sucesso.

13.3. Procedimentos de Eletrofisiologia

O ecocardiograma auxilia principalmente no procedimento de punção do septo atrial, em geral por meio do ETE, ou alternativamente pelo ecocardiograma intracardíaco. No procedimento de ablação ou implante de marca-passo o ecocardiograma é dispensável, pois o mapeamento elétrico fornece as informações necessárias. Na presença de complicação, como por exemplo perfuração de câmara com derrame pericárdico e tamponamento, o ecocardiograma é normalmente solicitado.

13.4. Ablação Alcoólica na Miocardiopatia Hipertrofica

Um dos tratamentos para pacientes sintomáticos consiste na ablação alcoólica do segmento onde há maior grau de hipertrofia e relacionado à obstrução intraventricular, na sua via de saída. O ETT é mais utilizado, não havendo restrição do uso do ETE. Previamente à infusão do álcool, a artéria septal é cateterizada e se infunde uma solução. Nesse momento, o ecocardiograma deve aferir se o segmento miocárdico contrastado corresponde à porção do miocárdio associada à obstrução e se essa não ocorre em toda a transmuralidade do segmento, que é indesejável. Por meio do estudo Doppler, estima-se o gradiente da obstrução e também o grau de regurgitação mitral. Após a ablação alcoólica, repete-se a medida dos gradientes e da regurgitação mitral, cujas quedas indicam sucesso do tratamento, e se investigam possíveis complicações.

13.5. Oclusão do Apêndice Atrial Esquerdo

Uma alternativa, quando da impossibilidade de se realizar uma anticoagulação adequada em pacientes de alto risco de embolia por arritmia atrial, é a oclusão do apêndice atrial esquerdo. Nesse tratamento o ETE é mandatório, pois além de auxiliar a punção transeptal, permite adequadas medidas do apêndice, que selecionam as dimensões do dispositivo oclutor. Ainda em sala, o ETE guia o procedimento, confere seu resultado e possibilita o diagnóstico de complicações.

13.6. Tratamento das Valvas Cardíacas

A) Tratamento percutâneo da insuficiência mitral: entre os diversos tratamentos propostos, o único que é comercialmente disponível é o Mitraclip®. Nesse tratamento há um mimetismo da cirurgia de Alfieri, onde há a formação de um duplo orifício mitral. Para tanto, é introduzido um clipe metálico por via venosa, que avança ao AE após punção do septo atrial, e é posicionado de forma a reduzir a regurgitação mitral grave. Nesse caso, nenhum passo é realizado sem o ETE, sendo que com a imagem 3D há uma melhor compreensão do procedimento.

B) Valvotomia mitral por cateter balão: o uso de balões para o tratamento da estenose mitral reumática grave é uma alternativa segura e eficiente. O ecocardiograma prévio ao procedimento fornece informação que pode prever a chance de sucesso.^{252,253} Na intervenção, o ETE é preferível, e deve-se rever os aspectos morfológicos da valva mitral. Durante a insuflação do balão (ou balões), o ecocardiograma permite detectar o posicionamento adequado. Imediatamente após o procedimento, medidas são realizadas com o objetivo de avaliar o sucesso do procedimento e as complicações que possam ter ocorrido.

C) Valvotomia aórtica por cateter balão: a utilização dessa terapêutica se resguarda na atualidade como última alternativa para o tratamento da estenose aórtica ou como ponte para compensação do quadro clínico e posterior implante de prótese via cateterismo cardíaco ou cirurgia. O ecocardiograma pode ser utilizado para avaliação dos resultados imediatos e complicações.

D) Implante transcater de prótese valvar aórtica: a indicação do implante percutâneo de prótese valvar aórtica está condicionada a aspectos clínicos e morfológicos da valva aórtica. Faz-se necessário o diagnóstico de estenose aórtica grave prévio ao procedimento, bem como a análise do complexo aórtico, que seleciona o tamanho do dispositivo mais adequado para o procedimento, diretamente relacionado ao seu sucesso. A preferência é pelo uso do ETE, em especial com imagem 3D. Durante o procedimento, é necessário rever a gravidade da estenose valvar por meio da medida dos gradientes e estimativa do orifício efetivo de fluxo. Ainda, é necessária a medida do complexo aórtico e principalmente da área/perímetro do anel aórtico, realizada somente por meio do ecocardiograma 3D. O valor obtido guarda ótima relação com medidas de tomografia que são habitualmente as utilizadas para seleção do dispositivo.²⁵⁴ Seja por via femoral ou transapical, a monitoração da chegada da prótese à valva aórtica é realizada, assim como o auxílio do posicionamento ideal, prévio à sua abertura. Após o implante,

Posicionamento

o ETE deve fornecer dados quanto à expansão adequada da prótese, à presença e ao grau de regurgitação protética e/ou paraprotética. Complicações do procedimento fazem parte da investigação pelo ecocardiograma.

13.7. Tratamento das Disfunções de Próteses

A) Valve in valve: denomina-se “valve in valve” o implante de uma prótese via cateter sobre uma bioprótese disfuncionante. Pode ser feito em próteses em posição aórtica e mitral, sendo a última somente por via transapical. O monitoramento durante o processo de chegada da prótese,

seu implante e a identificação de complicações devem ser feitos pelo ETE.

B) Oclusão de orifícios de regurgitação paraprotética: uma das possibilidades de regurgitação em uma prótese valvar é a presença de orifícios paraprotéticos. O ETE, sobretudo 3D, deve ser usado para identificar esses orifícios, localizá-los com precisão e medir sua área e diâmetros para seleção do dispositivo de oclusão mais adequado. No procedimento, a imagem ecocardiográfica auxilia na visibilização da passagem dos cateteres-guia através do sítio paraprotético, na abertura do dispositivo e na aferição do sucesso do tratamento.

Referências

1. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2(5):358-67.
2. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;58(6):1072-83.
3. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol*. 1976;37(1):7-11.
4. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.
5. Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with “isolated” diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation*. 2002;105(10):1195-201.
6. Mor-Avi V, Jenkins C, Kuhl HP, Nesser HJ, Marwick T, Franke A, et al. Real-time 3-dimensional echocardiographic quantification of left ventricular volumes: multicenter study for validation with magnetic resonance imaging and investigation of sources of error. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(4):413-23.
7. Shimada YJ, Shiota T. A meta-analysis and investigation for the source of bias of left ventricular volumes and function by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2011;107(1):126-38.
8. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(20):1799-808.
9. Oliveira LF, O’Connell JL, Carvalho EE, Pulici EC, Romano MM, Maciel BC, et al. Comparison between Radionuclide Ventriculography and Echocardiography for Quantification of Left Ventricular Systolic Function in Rats Exposed to Doxorubicin. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(1):12-20.
10. Vieira ML, Nomura CH, Tranchesi Junior B, Oliveira WA, Naccarato G, Serpa BS, et al. Left ventricular ejection fraction and volumes as measured by 3d echocardiography and ultrafast computed tomography. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(4):294-301.
11. Vieira ML, Nomura CH, Tranchesi B, Jr., de Oliveira WA, Naccarato G, Serpa BS, et al. Real-time three-dimensional echocardiographic left ventricular systolic assessment: side-by-side comparison with 64-slice multi-detector cardiac computed tomography. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(3):257-63.
12. Tsang W, Salgo IS, Medvedofsky D, Takeuchi M, Prater D, Weinert L, et al. Transthoracic 3D Echocardiographic Left Heart Chamber Quantification Using an Automated Adaptive Analytics Algorithm. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(7):769-82.
13. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):789-93.
14. Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, et al. Two-dimensional strain—a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1247-53.
15. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt A):2751-68.
16. Du GQ, Hsiung MC, Wu Y, Qu SH, Wei J, Yin WH, et al. Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiographic Monitoring of Acute Rejection in Heart Transplant Recipients. *J Ultrasound Med*. 2016;35(6):1167-76.
17. Ersboll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Moller JE, Velazquez EJ, et al. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2365-73.
18. Sjolli B, Orn S, Grenne B, Vartdal T, Smiseth OA, Edvardsen T, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and left ventricular global strain as determinants of infarct size in patients with acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(11):1232-8.
19. Kearney LG, Lu K, Ord M, Patel SK, Profitis K, Matalanis G, et al. Global longitudinal strain is a strong independent predictor of all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(10):827-33.
20. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321-60.
21. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539-50.

Posicionamento

22. Barberato SH, Mantilla DE, Misocami MA, Goncalves SM, Bignelli AT, Riella MC, et al. Effect of preload reduction by hemodialysis on left atrial volume and echocardiographic Doppler parameters in patients with end-stage renal disease. *Am J Cardiol.* 2004;94(9):1208-10.
23. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, Abudiab MM, Schutt RC, Kumar A, et al. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(15):1937-48.
24. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(11):1191-229.
25. Braunwald E. Cardiomyopathies: An Overview. *Cir Res.* 2017;121(7):711-21.
26. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circ Res.* 2017;121(7):722-30.
27. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(9):531-47.
28. Mathew T, Williams L, Navaratnam G, Rana B, Wheeler R, Collins K, et al. Diagnosis and assessment of dilated cardiomyopathy: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract.* 2017;4(2):C1-13.
29. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 2010;375(9716):752-62.
30. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314.
31. Abu Daya H, Alam MB, Adelstein E, Schwartzman D, Jain S, Marek J, et al. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy in ischemic vs nonischemic cardiomyopathy patients. *Heart Rhythm.* 2014;11(4):614-9.
32. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation.* 2007;115(9):1124-31.
33. Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL; Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of C. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(9):767-76.
34. Nunes MC, Kreuser LJ, Ribeiro AL, Sousa GR, Costa HS, Botoni FA, et al. Prevalence and risk factors of embolic cerebrovascular events associated with Chagas heart disease. *Glob Heart.* 2015;10(3):151-7.
35. Nascimento CA, Gomes VA, Silva SK, Santos CR, Chambela MC, Madeira FS, et al. Left atrial and left ventricular diastolic function in chronic Chagas disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(12):1424-33.
36. Nunes MP, Colosimo EA, Reis RC, Barbosa MM, da Silva JL, Barbosa F, et al. Different prognostic impact of the tissue Doppler-derived E/e' ratio on mortality in Chagas cardiomyopathy patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(6):634-41.
37. Barros MV, Leren IS, Edvardsen T, Haugaa KH, Carmo AA, Lage TA, et al. Mechanical dispersion assessed by strain echocardiography is associated with malignant arrhythmias in chagas cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):368-74.
38. Nunes MCP, Badano LP, Marin-Neto JA, Edvardsen T, Fernandez-Golfín C, Bucciarelli-Ducci C, et al. Multimodality imaging evaluation of Chagas disease: an expert consensus of Brazilian Cardiovascular Imaging Department (DIC) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(4):459-60n.
39. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, Schalij MJ, Zhang Q, van der Wall EE, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2005;112(11):1580-6.
40. Stankovic I, Prinz C, Ciarka A, Daraban AM, Kotrc M, Aaronson M, et al. Relationship of visually assessed apical rocking and septal flash to response and long-term survival following cardiac resynchronization therapy (PREDICT-CRT). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(3):262-9.
41. Risum N, Tayal B, Hansen TF, Bruun NE, Jensen MT, Lauridsen TK, et al. Identification of Typical Left Bundle Branch Block Contraction by Strain Echocardiography Is Additive to Electrocardiography in Prediction of Long-Term Outcome After Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(6):631-41.
42. Saba S, Marek J, Schwartzman D, Jain S, Adelstein E, White P, et al. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region trial. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):427-34.
43. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elvik M, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(17):1509-18.
44. Ypenburg C, Van De Veire N, Westenberg JJ, Bleeker GB, Marsan NA, Henneman MM, et al. Noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy--Part 2: Follow-up and optimization of settings. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31(12):1628-39.
45. Bank AJ, Burns KV, Gage RM, Vatterott DB, Adler SW, Sajady M, et al. Cardiac resynchronization therapy in the real world: comparison with the COMPANION study. *J Card Fail.* 2012;18(2):153-8.
46. Mullens W, Borowski AG, Curtin RJ, Thomas JD, Tang WH. Tissue Doppler imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated patients with advanced systolic heart failure. *Circulation.* 2009;119(1):62-70.
47. Badano LP, Miglioranza MH, Edvardsen T, Colafranceschi AS, Muraru D, Bacal F, et al. European Association of Cardiovascular Imaging/ Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(9):919-48.
48. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(8):914-56.
49. Dandel M, Hetzer R. Post-transplant surveillance for acute rejection and allograft vasculopathy by echocardiography: Usefulness of myocardial velocity and deformation imaging. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(2):117-31.
50. Pieper GM, Shah A, Harmann L, Cooley BC, Ionova IA and Migrino RQ. Speckle-tracking 2-dimensional strain echocardiography: a new noninvasive imaging tool to evaluate acute rejection in cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(9):1039-46.
51. Stampfli SF, Ozkartal T, Hagenbuch N, Bernhart S, Flammer AJ, Vecchiati A, et al. Pericardial effusion unrelated to surgery is a predictor of mortality in heart transplant patients. *Cardiol J.* 2018;25(6):714-21.
52. Bacal F, Moreira L, Souza G, Rodrigues AC, Fiorelli A, Stolf N, et al. Dobutamine stress echocardiography predicts cardiac events or death in asymptomatic patients long-term after heart transplantation: 4-year prospective evaluation. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(11):1238-44.
53. Derumeaux G, Redonnet M, Mouton-Schleifer D, Bessou JP, Cribier A, Saoudi N, et al. Dobutamine stress echocardiography in orthotopic heart transplant recipients. VACOMED Research Group. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(7):1665-72.
54. Spes CH, Klauss V, Mudra H, Schnaack SD, Tammen AR, Rieber J, et al. Diagnostic and prognostic value of serial dobutamine stress

Posicionamento

- echocardiography for noninvasive assessment of cardiac allograft vasculopathy: a comparison with coronary angiography and intravascular ultrasound. *Circulation*. 1999;100(5):509-15.
55. Sade LE, Eroglu S, Yuce D, Bircan A, Pirat B, Sezgin A, et al. Follow-up of heart transplant recipients with serial echocardiographic coronary flow reserve and dobutamine stress echocardiography to detect cardiac allograft vasculopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(5):531-9.
 56. Hacker M, Hoyer HX, Uebles C, Ueberfuhr P, Foerster S, La Fougere C, et al. Quantitative assessment of cardiac allograft vasculopathy by real-time myocardial contrast echocardiography: a comparison with conventional echocardiographic analyses and [Tc99m]-sestamibi SPECT. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9(4):494-500.
 57. Rutz T, de Marchi SF, Roelli P, Gloekler S, Traupe T, Steck H, et al. Quantitative myocardial contrast echocardiography: a new method for the non-invasive detection of chronic heart transplant rejection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(12):1187-94.
 58. Tona F, Caforio AL, Montisci R, Gambino A, Angelini A, Ruscazio M, et al. Coronary flow velocity pattern and coronary flow reserve by contrast-enhanced transthoracic echocardiography predict long-term outcome in heart transplantation. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I49-55.
 59. Tona F, Osto E, Tarantini G, Gambino A, Cavallin F, Feltrin G, et al. Coronary flow reserve by transthoracic echocardiography predicts epicardial intimal thickening in cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant*. 2010;10(7):1668-76.
 60. Miller LW, Labovitz AJ, McBride LA, Pennington DG, Kanter K. Echocardiography-guided endomyocardial biopsy: A 5-year experience. *Circulation*. 1988;78(5 Pt 2):III99-102.
 61. Daher IN, Daigle TR, Bhatia N, Durand JB. The prevention of cardiovascular disease in cancer survivors. *Tex Heart Inst J*. 2012;39(2):190-8.
 62. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(9):1287-306.
 63. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(10):1063-93.
 64. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2012;30(23):2876-84.
 65. Mor-Avi V, Lang RM. Is echocardiography reliable for monitoring the adverse cardiac effects of chemotherapy? *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):85-7.
 66. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):213-20.
 67. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ J*. 2012;76(11):2623-32.
 68. Pudil R, Horacek JM, Strasova A, Jebavy L, Vojacek J. Monitoring of the very early changes of left ventricular diastolic function in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *Exp Oncol*. 2008;30(2):160-2.
 69. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749-54.
 70. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):596-603.
 71. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23(Suppl 7):vii155-66.
 72. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
 73. Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, Buys J, Gibson CM, Olivetto I, et al. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(3):220-8.
 74. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(24):1778-85.
 75. 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.
 76. Biagini E, Spirito P, Rocchi G, Ferlito M, Rosmini S, Lai F, et al. Prognostic implications of the Doppler restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2009;104(12):1727-31.
 77. Urbano-Moral JA, Rowin EJ, Maron MS, Crean A, Pandian NG. Investigation of global and regional myocardial mechanics with 3-dimensional speckle tracking echocardiography and relations to hypertrophy and fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(1):11-9.
 78. Bharucha T, Lee KJ, Daubeney PE, Nugent AW, Turner C, Sholler GF, et al. Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(21):2302-10.
 79. Risgaard B, Winkel BG, Jabbari R, Behr ER, Ingemann-Hansen O, Thomsen JL, et al. Burden of sudden cardiac death in persons aged 1 to 49 years: nationwide study in Denmark. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(2):205-11.
 80. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Lesser JR, Garberich RF, McGriff DM, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Children, Adolescents, and Young Adults Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies. *Circulation*. 2016;133(1):62-73.
 81. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6.
 82. Nihoyannopoulos P, Dawson D. Restrictive cardiomyopathies. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(8):iii23-33.
 83. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res*. 2017;121(7):819-37.
 84. Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, Donnell RO, Leon AR, Felner JM, et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography. *Am J Cardiol*. 2009;103(3):411-5.
 85. Murtagh G, Laffin LJ, Patel KV, Patel AV, Bonham CA, Yu Z, et al. Improved detection of myocardial damage in sarcoidosis using longitudinal strain in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Echocardiography*. 2016;33(9):1344-52.
 86. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2175-87.

87. Qasem M, Utomi V, George K, Somauroo J, Zaidi A, Forsythe L, et al. A meta-analysis for echocardiographic assessment of right ventricular structure and function in ARVC. *Echo Res Pract.* 2016;3(3):95-104.
88. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia:proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J.* 2010;31(7):806-14.
89. Haugaa KH, Basso C, Badano LP, Bucciarelli-Ducci C, Cardim N, Gaemperli O, et al. Comprehensive multi-modality imaging approach in arrhythmogenic cardiomyopathy-an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(3):237-53.
90. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies:an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee;Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups;and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006;113(14):1807-16.
91. Paterick TE, Umland MM, Jan MF, Ammar KA, Kramer C, Khandheria BK, et al. Left ventricular noncompaction:a 25-year odyssey. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(4):363-75.
92. Chebrolu LH, Mehta AM, Nanda NC. Noncompaction cardiomyopathy:The role of advanced multimodality imaging techniques in diagnosis and assessment. *Echocardiography.* 2017;34(2):279-89.
93. Rosa LV, Salemi VM, Alexandre LM, Mady C. Noncompaction cardiomyopathy:a current view. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(1):e13-9.
94. Gati S, Rajani R, Carr-White GS, Chambers JB. Adult left ventricular noncompaction:reappraisal of current diagnostic imaging modalities. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(12):1266-75.
95. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension:A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(7):727-54.
96. McMullen JR, Jennings GL. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy:novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(4):255-62.
97. Devereux RB. Is the electrocardiogram still useful for detection of left ventricular hypertrophy? *Circulation.* 1990;81(3):1144-6.
98. Liebson PR, Grandits G, Prineas R, Dianzumba S, Flack JM, Cutler JA, et al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation.* 1993;87(2):476-86.
99. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults:an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39 e14.
100. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm 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). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357.
101. Kishi S, Teixido-Tura G, Ning H, Venkatesh BA, Wu C, Almeida A, et al. Cumulative Blood Pressure in Early Adulthood and Cardiac Dysfunction in Middle Age:The CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(25):2679-87.
102. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults:a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(25):e50-103.
103. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1991;114(5):345-52.
104. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension:the MAVI study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):1829-35.
105. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function;epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(3):317-27.
106. Sharp AS, Tapp RJ, Thom SA, Francis DP, Hughes AD, Stanton AV, et al. Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population:an ASCOT substudy. *Eur Heart J.* 2010;31(6):747-52.
107. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, Esposito R, Olibet M, Raia R, et al. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives:a speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(11):1190-8.
108. Saito M, Khan F, Stoklosa T, Iannaccone A, Negishi K, Marwick TH. Prognostic implications of LV strain risk score in asymptomatic patients with hypertensive heart disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(8):911-21.
109. Pierdomenico SD, Lapenna D, Cuccurullo F. Regression of echocardiographic left ventricular hypertrophy after 2 years of therapy reduces cardiovascular risk in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2008;21(4):464-70.
110. Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH, Gerds E, Papademetriou V, Nieminen MS, et al. Change in systolic left ventricular performance after 3 years of antihypertensive treatment:the Losartan Intervention for Endpoint (LIFE) Study. *Circulation.* 2002;106(2):227-32.
111. Wachtell K, Bella JN, Rokkedal J, Palmieri V, Papademetriou V, Dahlof B, et al. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment:The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation.* 2002;105(9):1071-6.
112. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Roman MJ, Oberman A, Kitzman DW, et al. Aortic root dilatation at sinuses of valsalva and aortic regurgitation in hypertensive and normotensive subjects:The Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension.* 2001;37(5):1229-35.
113. Teixido-Tura G, Almeida AL, Choi EY, Gjesdal O, Jacobs DR Jr, Dietz HC, et al. Determinants of aortic root dilatation and reference values among young adults over a 20-year period:coronary artery risk development in young adults study. *Hypertension.* 2015;66(1):23-9.
114. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Causes of sudden death in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7(1):204-14.
115. 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.
116. Caselli S, Montesanti D, Autore C, Di Paolo FM, Pisicchio C, Squeo MR, et al. Patterns of left ventricular longitudinal strain and strain rate in Olympic athletes. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(2):245-53.
117. Caselli S, Di Paolo FM, Pisicchio C, Pandian NG, Pelliccia A. Patterns of left ventricular diastolic function in Olympic athletes. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(2):236-44.
118. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy and other causes of sudden cardiac death in young competitive athletes, with considerations for preparticipation screening and criteria for disqualification. *Cardiol Clin.* 2007;25(3):399-414, vi.
119. Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, Balady G, Berger S, Cohen D, et al. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes:2007 update:a scientific statement from the American Heart Association Council

Posicionamento

- on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2007;115(12):1643-455.
120. Galderisi M, Cardim N, D'Andrea A, Bruder O, Cosyns B, Davin L, et al. The multi-modality cardiac imaging approach to the Athlete's heart: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(4):353.
 121. Etchells E, Bell C, Robb K. Does this patient have an abnormal systolic murmur? *JAMA*. 1997;277(7):564-71.
 122. Chizner MA. Cardiac auscultation: rediscovering the lost art. *Curr Probl Cardiol*. 2008;33(7):326-408.
 123. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation*. 1997;95(6):1686-744.
 124. Shry EA, Smithers MA, Mascette AM. Auscultation versus echocardiography in a healthy population with precordial murmur. *Am J Cardiol*. 2001;87(12):1428-30.
 125. Tavel ME. Cardiac auscultation. A glorious past—but does it have a future? *Circulation*. 1996;93(6):1250-3.
 126. Siqueira VN, Mancuso FJ, Campos O, De Paola AA, Carvalho AC, Moises VA. Training program for cardiology residents to perform focused cardiac ultrasound examination with portable device. *Echocardiography*. 2015;32(10):1455-62.
 127. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(1):e1-132.
 128. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):252-89.
 129. Harb SC, Griffin BP. Mitral valve disease: a comprehensive review. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(8):73.
 130. Tsang W, Lang RM. Three-dimensional echocardiography is essential for intraoperative assessment of mitral regurgitation. *Circulation*. 2013;128(6):643-52; discussion 52.
 131. Galli E, Lancellotti P, Sengupta PP, Donal E. LV mechanics in mitral and aortic valve diseases: value of functional assessment beyond ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(11):1151-66.
 132. Buck T, Plicht B. Real-Time three-dimensional echocardiographic assessment of severity of mitral regurgitation using proximal isovelocity surface area and vena contracta area method. Lessons we learned and clinical implications. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2015;8(10):38.
 133. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American society of echocardiography developed in collaboration with the society for cardiovascular magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):303-71.
 134. Heo R, Son JW, B OH, Chang HJ, Kim YJ, Datta S, et al. Clinical implications of three-dimensional real-time color doppler transthoracic echocardiography in quantifying mitral regurgitation: a comparison with conventional two-dimensional methods. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):393-403 e7.
 135. Casas-Rojo E, Fernandez-Golfín C, Moya-Mur JL, Gonzalez-Gomez A, Garcia-Martin A, Moran-Fernandez L, et al. Area strain from 3D speckle-tracking echocardiography as an independent predictor of early symptoms or ventricular dysfunction in asymptomatic severe mitral regurgitation with preserved ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(8):1189-98.
 136. Witkowski TG, Thomas JD, Debonnaire PJ, Delgado V, Hoke U, Ewe SH, et al. Global longitudinal strain predicts left ventricular dysfunction after mitral valve repair. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(1):69-76.
 137. Reyes VP, Raju BS, Wynne J, Stephenson LW, Raju R, Fromm BS, et al. Percutaneous balloon valvuloplasty compared with open surgical commissurotomy for mitral stenosis. *N Engl J Med*. 1994;331(15):961-7.
 138. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(23):e521-643.
 139. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159-e95.
 140. Evaluation of left ventricular structure and function. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6 Suppl 3):e265-73.
 141. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Pineiro DJ, Sanchez CR, Bacelar AC, et al. Brazilian Guidelines for Valve Disease - SBC 2011 / I Guideline Inter-American Valve Disease - 2011 SIAC. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(5 Suppl 1):1-67.
 142. Karamnov S, Burbano-Vera N, Huang CC, Fox JA, Shernan SK. Echocardiographic assessment of mitral stenosis orifice area: a comparison of a novel three-dimensional method versus conventional techniques. *Anesth Analg*. 2017;125(3):774-80.
 143. Esteves WAM, Lodi-Junqueira L, Soares JR, Sant'Anna Athayde GR, Goebel GA, Carvalho LA, et al. Impact of percutaneous mitral valvuloplasty on left ventricular function in patients with mitral stenosis assessed by 3D echocardiography. *Int J Cardiol*. 2017 Dec;248:280-5.
 144. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(2):101-38.
 145. Reis G, Motta MS, Barbosa MM, Esteves WA, Souza SF, Bocchi EA. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment and risk stratification of patients with rheumatic mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3):393-401.
 146. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
 147. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):372-92.
 148. Doherty JU, Kort S, Mehran R, Schoenhagen P, Soman P. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Multimodality Imaging in Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(13):1647-72.

149. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2438-88.
150. Clavel MA, Burwash IG, Pibarot P. Cardiac Imaging for Assessing Low-Gradient Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(2):185-202.
151. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000;343(9):611-7.
152. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*. 2010;121(1):151-6.
153. Stojnic BB, Brecker SJ, Xiao HB, Helmy SM, Mbaissouroum M and Gibson DG. Left ventricular filling characteristics in pulmonary hypertension: a new mode of ventricular interaction. *Br Heart J*. 1992;68(1):16-20.
154. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, Arai A, Asch FM, Badano LP, et al. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(2):119-82.
155. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231-43.
156. Unger P, Clavel MA, Lindman BR, Mathieu P, Pibarot P. Pathophysiology and management of multivalvular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(7):429-40.
157. Unger P, Dedobbeleer C, Van Camp G, Plein D, Cosyns B, Lancellotti P. Mitral regurgitation in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement. *Heart*. 2010;96(1):9-14.
158. Nombela-Franco L, Ribeiro HB, Urena M, Allende R, Amat-Santos I, DeLarocheliere R, et al. Significant mitral regurgitation left untreated at the time of aortic valve replacement: a comprehensive review of a frequent entity in the transcatheter aortic valve replacement era. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(24):2643-58.
159. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias C, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(4):S1-44.
160. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(1):1-46.
161. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez-Perez C, Bernal JL, Ferrera C, Garcia-Arribas D, et al. The evolving nature of infective endocarditis in Spain: a population-based study (2003 to 2014). *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(22):2795-804.
162. Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation*. 1978;58(1):20-4.
163. Yoganathan AP, Raghav V. fluid dynamics of prosthetic valves. In: Elsevier, (ed.). *Intraoperative and Interventional Echocardiography*. 2017.
164. Nunes MC, Gelape CL, Ferrari TC. Profile of infective endocarditis at a tertiary care center in Brazil during a seven-year period: prognostic factors and in-hospital outcome. *Int J Infect Dis*. 2010;14(5):e394-8.
165. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(10):1091-110.
166. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. [Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. Executive summary]. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(10):952-62.
167. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(3):267-76.
168. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(13):e1-142.
169. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128.
170. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.
171. Fisher MR, Forfia PR, Chamara E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(7):615-21.
172. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, Citro R, Argiento P, Ferrara F, et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(1):1-14.
173. Lee SE, An HY, Im JH, Sung JM, Cho IJ, Shim CY, et al. Screening of Mechanical Complications of Dilated Pulmonary Artery Related to the Risk for Sudden Cardiac Death in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension by Transthoracic Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(6):561-6.
174. Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(45):3145-6.
175. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.
176. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
177. 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. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(12):1082.

Posicionamento

178. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, Weissman NJ, Brindis RG, Patel MR, et al. ACCF/AHA/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(2):187-204.
179. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement-Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J*. 2009;30(3):278-89.
180. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4(1):3-5.
181. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-67.
182. Zamorano J, Bax J, Knuuti J, Sechtem U, Lancellotti P, Badano L. The ESC textbook of cardiovascular imaging. second ed.: Oxford University Press, 2015.
183. Liou K, Negishi K, Ho S, Russell EA, Cranney G, Ooi SY. Detection of Obstructive Coronary Artery Disease Using Peak Systolic Global Longitudinal Strain Derived by Two-Dimensional Speckle-Tracking: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(8):724-35 e4.
184. American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance American College of Chest Physicians. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(3):229-67.
185. Porter TR, Abdelmoneim S, Belcik JT, McCulloch ML, Mulvagh SL, Olson JJ, et al. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: a focused update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(8):797-810.
186. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):380-406.
187. Romano MMD, Branco M, Turin Moreira H, Schmidt A, Kisslo J, Maciel BC. Appropriate use of echocardiography and relation to clinical decision making in both inpatients and outpatients in a developing country. *Echocardiography*. 2018;35(1):9-16.
188. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Guideline for stable coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(2 Suppl 2):1-56.
189. Sicari R. Perioperative risk stratification in non cardiac surgery: role of pharmacological stress echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2004 May;2:4.
190. Lonnebakken MT, Bleie O, Strand E, Staal EM, Nygard OK, Gerds E. Myocardial contrast echocardiography in assessment of stable coronary artery disease at intermediate dobutamine-induced stress level. *Echocardiography*. 2009;26(1):52-60.
191. Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, Abdelmoneim SS, Becher H, Bierig SM, et al. American Society of Echocardiography Consensus Statement on the Clinical Applications of Ultrasonic Contrast Agents in Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(11):1179-201;quiz 281.
192. Gibson PH, Becher H, Choy JB. The current state of myocardial contrast echocardiography: what can we read between the lines? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(3):351.
193. Gaibazzi N, Reverberi C, Lorenzoni V, Molinaro S, Porter TR. Prognostic value of high-dose dipyridamole stress myocardial contrast perfusion echocardiography. *Circulation*. 2012;126(10):1217-24.
194. Gaibazzi N, Silva L, Reverberi C. Safety and positive predictive value of high-dose dipyridamole stress-echocardiography with or without contrast flash-replenishment perfusion imaging in patients with suspected or known coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2012;154(3):382-3.
195. Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, Agati L, Tiemann K, Shivalkar B, et al. Comparison of sulfur hexafluoride microbubble (SonoVue)-enhanced myocardial contrast echocardiography with gated single-photon emission computed tomography for detection of significant coronary artery disease: a large European multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(15):1353-61.
196. Fukuda S, Hozumi T, Muro T, Watanabe H, Hyodo E, Yoshiyama M, et al. Quantitative intravenous myocardial contrast echocardiography predicts recovery of left ventricular function after revascularization in chronic coronary artery disease. *Echocardiography*. 2004;21(2):119-24.
197. Crysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurol Clin*. 2008;26(4):871-95, vii.
198. Mansur AP, do Souza MF, Favarato D, Avakian SD, César LA, Aldrigui JM, et al. Stroke and ischemic heart disease mortality trends in Brazil from 1979 to 1996. *Neuroepidemiology*. 2003;22(3):179-83.
199. Garritano CR, Luz PM, Pires ML, Barbosa MT, Batista KM. Analysis of the mortality trend due to cerebrovascular accident in Brazil in the XXI century. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(6):519-27.
200. Lavados PM, Hennis AJ, Fernandes JG, Medina MT, Legetic B, Hoppe A, et al. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. *Lancet Neurol*. 2007;6(4):362-72.
201. Strandberg M, Marttila RJ, Helenius H, Hartiala J. Transoesophageal echocardiography in selecting patients for anticoagulation after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(1):29-33.
202. Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke*. 1999;30(12):2513-6.
203. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundorfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001;32(12):2735-40.
204. Kim JT, Yoo SH, Kwon JH, Kwon SU, Kim JS. Subtyping of ischemic stroke based on vascular imaging: analysis of 1,167 acute, consecutive patients. *J Clin Neurol*. 2006;2(4):225-30.
205. Adams Jr HP, Bendixen BH. Low- versus high-dose aspirin in prevention of ischemic stroke. *Clin Neuropharmacol*. 1993;16(6):485-500.

206. Witt BJ, Brown Jr RD, Jacobsen SJ, Weston SA, Ballman KV, Meverden RA, et al. Ischemic stroke after heart failure: a community-based study. *Am Heart J*. 2006;152(1):102-9.
207. Wang Y, Lichtman JH, Dharmarajan K, Masoudi FA, Ross JS, Dodson JA, et al. National trends in stroke after acute myocardial infarction among Medicare patients in the United States: 1999 to 2010. *Am Heart J*. 2015;169(1):78-85 e4.
208. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994;89(2):635-41.
209. Garcia-Cabrera E, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013;127(23):2272-84.
210. Amarenco P, Cohen A, Hommel M, Moulin T, Leys D, et al; French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996;334(19):1216-21.
211. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2262-8.
212. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP; Investigators PFOiCSS. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;105(22):2625-31.
213. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol*. 2003;2(3):177-88.
214. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland Jr JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071-104.
215. Chugh SS, Roth GA, Gillum RF, Mensah GA. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations. *Glob Heart*. 2014;9(1):113-9.
216. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1142-7.
217. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014 Jun;6:213-20.
218. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-6.
219. Magalhaes LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Menezes Lorga Filho A, et al. Executive Summary of the II Brazilian Guidelines for Atrial Fibrillation. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(6):501-8.
220. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
221. Donal E, Lip GY, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):355-83.
222. Donal E, Colette E, Hubert A. Could transthoracic echocardiography results be convincing enough to impact the management of atrial fibrillation? *Echocardiography*. 2016;33(5):672-3.
223. Maybrook RJ, Afzal MR, Parashar S, Deibert B, Chivington M, Walker JY, et al. Intrinsic and extrinsic cardiac pseudotumors: echocardiographic evaluation and review of the literature. *Echocardiography*. 2016;33(1):117-32.
224. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-60.
225. Butany J, Leong SW, Carmichael K, Komeda M. A 30-year analysis of cardiac neoplasms at autopsy. *Can J Cardiol*. 2005;21(8):675-80.
226. Maleszewski JJ, Anavekar NS, Moynihan TJ, Klarich KW. Pathology, imaging, and treatment of cardiac tumours. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(9):536-49.
227. Mankad R, Herrmann J. Cardiac tumors: echo assessment. *Echo Res Pract*. 2016;3(4):R65-77.
228. Zaragoza-Macias E, Chen MA, Gill EA. Real time three-dimensional echocardiography evaluation of intracardiac masses. *Echocardiography*. 2012;29(2):207-19.
229. Dujardin KS, Click RL, Oh JK. The role of intraoperative transesophageal echocardiography in patients undergoing cardiac mass removal. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000;13(12):1080-3.
230. Lepper W, Shivalkar B, Rinkevich D, Belcik T, Wei K. Assessment of the vascularity of a left ventricular mass using myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(11):1419-22.
231. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, Weissman NJ, Brindis RG, Patel MR, et al. ACCF/AHA/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(2):187-204.
232. Steeds RP, Garbi M, Cardim N, Kasprzak JD, Sade E, Nihoyannopoulos P, et al. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(11):1191-204.
233. Adler Y, Charron P. The 2015 ESC Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2015;36(42):2873-4.
234. Silvestry FE, Kerber RE, Brook MM, Carroll JD, Eberman KM, Goldstein SA, et al. Echocardiography-guided interventions. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(3):213-31; quiz 316-7.
235. Barberato SH. Ecocardiografia em condições clínicas especiais: doenças sistêmicas, no idoso, na gestante e no atleta. In: Moreira MCV, Montenegro ST, Paola AAV, (eds.). Livro-texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2a ed. São Paulo: Manole; 2015. p.1699-1703
236. Pecoits-Filho R, Barberato SH. Echocardiography in chronic kidney disease: diagnostic and prognostic implications. *Nephron Clin Pract*. 2010;114(4):c242-7.
237. Pecoits-Filho R, Buchares S, Barberato SH. Diastolic heart failure in dialysis patients: mechanisms, diagnostic approach, and treatment. *Semin Dial*. 2012;25(1):35-41.
238. Barberato SH, Buchares SG, Sousa AM, Costantini CO, Costantini CR, Pecoits-Filho R. Prevalence and prognostic impact of diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(4):457-62.
239. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(4 Suppl 3):S1-153.
240. Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio ALP, Cardim N, Charron P, Cosyns B, et al. Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document in collaboration with the "Working

Posicionamento

- Group on myocardial and pericardial diseases" of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(10):1090-121.
241. Writing group; Document reading group; EACVI Reviewers: This document was reviewed by members of the EACVI Scientific Documents Committee for 2014–2016 and 2016–2018. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(10):1073-89.
 242. Barberato SH, Barbosa-Ferreira JM, Fernandes F. Tumores cardíacos. In: Moreiira MCV, Montenegro ST, Paola AA, (eds.). Livro texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Manole, Barueri-SP, 2015, p. 1152-56.
 243. Lin FY, Devereux RB, Roman MJ, Meng J, Jow VM, Jacobs A, et al. Assessment of the thoracic aorta by multidetector computed tomography: age- and sex-specific reference values in adults without evident cardiovascular disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2008;2(5):298-308.
 244. Zehr KJ, Orszulak TA, Mullany CJ, Matloobi A, Daly RC, Dearani JA, et al. Surgery for aneurysms of the aortic root: a 30-year experience. *Circulation*. 2004;110(11):1364-71.
 245. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Kardiol Pol*. 2014;72(12):1169-252.
 246. Irwin RB, Greaves M, Schmitt M. Left superior vena cava: revisited. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(4):284-91.
 247. American Society of A and Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force on Transesophageal E. Practice guidelines for perioperative transesophageal echocardiography. An updated report by the American Society of Anesthesiologists and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force on Transesophageal Echocardiography. *Anesthesiology*. 2010;112(5):1084-96.
 248. Schulmeyer MC, Iglesias I, Falconi M, Spina S. Primeras recomendaciones clínicas latinoamericanas para ecocardiografía perioperatoria. ECOSIAC (Asociación de Ecocardiografía e Imágen Cardiovascular de la Sociedad Interamericana de Cardiología). Grupo de trabajo en Ecocardiografía Perioperatoria. *Rev Chil Anest*. 2017;46(3):145-56.
 249. Porter TR, Shillcutt SK, Adams MS, Desjardins G, Glas KE, Olson JJ, et al. Guidelines for the use of echocardiography as a monitor for therapeutic intervention in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):40-56.
 250. Salgado-Filho MF, Morhy SS, Vasconcelos HD, Lineburger EB, Papa FV, Botelho ES, et al. Consensus on perioperative transesophageal echocardiography of the Brazilian Society of Anesthesiology and the department of cardiovascular image of the Brazilian Society of Cardiology. *Rev Bras Anesthesiol*. 2018;68(1):1-32.
 251. Bartakian S, El-Said HC, Printz B, Moore JW. Prospective randomized trial of transthoracic echocardiography versus transesophageal echocardiography for assessment and guidance of transcatheter closure of atrial septal defects in children using the Amplatzer septal occluder. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(9):974-80.
 252. Nunes MC, Tan TC, Elmariah S, do Lago R, Margey R, Cruz-Gonzalez I, et al. The echo score revisited: Impact of incorporating commissural morphology and leaflet displacement to the prediction of outcome for patients undergoing percutaneous mitral valvuloplasty. *Circulation*. 2014;129(8):886-95.
 253. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J*. 1988;60(4):299-308.
 254. Tamborini G, Fusini L, Gripari P, Muratori M, Cefalu C, Maffessanti F, et al. Feasibility and accuracy of 3DTEE versus CT for the evaluation of aortic valve annulus to left main ostium distance before transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(6):579-88.



Edição de Maio de 2019, vol. 112 (5), pág. 577-587

No artigo de revisão “Doença Renal do Diabetes: Cross-Linking entre Hiperglicemia, Desequilíbrio Redox e Inflamação”, considerar como correta a grafia Sandra Mary Lima Vasconcelos para o nome da autora Sandra Mary de Lima Vasconcelos.

Edição de Junho de 2019, vol. 112 (6), pág. 713-714

No artigo especial “Sociedade Brasileira de Cardiologia – Carta das Mulheres”, considerar como correta a grafia Maria Christiane Valéria Braga Braille para o nome da autora Maria Cristiane Valeria Braga Braille.

Calendário

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

14 e 15 de novembro de 2019
Manus Plaza - Centro de Convenções

Vol. 113, Nº 2, Agosto 2019

Insuficiência Cardíaca

Strain Longitudinal Global é Preditor de Baixa Capacidade Funcional em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Sistólica

Rafael José Coelho Maia, Simone Cristina Soares Brandão, Daniella Cunha Brandão, Jéssica Leite, Giordano Bruno Parente, Filipe Pinheiro, Bruna Thays Santana Araújo, Maria Inês Remígio Aguiar, Sílvia Marinho Martins, Armele Dornelas de Andrade

Hipertensão Arterial

Respostas Interindividuais à Suplementação Oral com Citrulina Malato na Hipotensão Pós-Exercício em Hipertensos: Uma Análise de 24 Horas

Juliano Casonatto, Daniel Massaharu Enokida, Kamila Grandolfi

Exercício

Confiabilidade Teste-Retest de Medição Não-Invasiva de Débito Cardíaco durante Exercício em Voluntários Saudáveis sob Condições Clínicas de Rotina

Michael Thomas Coll, Matthias Wilhelm Hoppe, Philip Boehme, Thomas Krahn, Christian Kiefer, Frank Kramer, Thomas Mondritzki, Phillipe Pirez, Wilfried Dinh

Isquemia/Infarto do Miocárdio

Qualidade da Orientação Nutricional Intra-hospitalar em Pacientes com IAMcSST das Redes Pública e Privada de Saúde em Sergipe: Registro (VICTIM)

Ticiane Clair Remacre Munareto Lima, Danielle Góes da Silva, Ikaro Daniel de Carvalho Barreto, Jussielly Cunha Oliveira, Laís Costa Souza Oliveira, Larissa Andreline Maia Arcelino, Jeferson Cunha Oliveira, Antônio Carlos Sobral Sousa, José Augusto Soares Barreto Filho