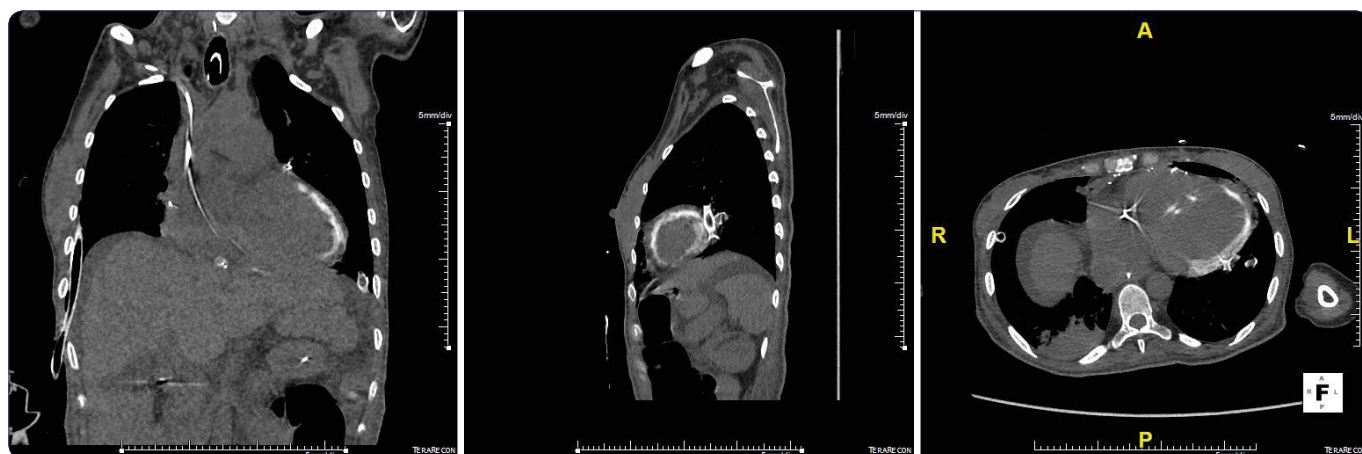




Figuras 1, 2 e 3 das Páginas 133 e 134.

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

Mortalidade hospitalar na endocardite infecciosa

Desproporção de prótese aórtica no sistema público

Baixa qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca

Manejo do IAMCSST por médico recém-formado

Caracterização de dislipidemias infanto-juvenis

Remodelamento do ventrículo esquerdo na atenção primária

Estratificação de risco com DAD score reduzido

Açaí e isquemia-reperfusão miocárdica em ratos

Espessura carotídea em pacientes infectados pelo HIV

Efeitos do treinamento físico sobre o miocárdio

Calcificação da aorta e pressão arterial não-dipper

Sumário - Contents

Artigo Original - Original Article

Fatores de Risco para Mortalidade Hospitalar na Endocardite Infecçiosa

Risk Factors for In-Hospital Mortality in Infective Endocarditis

Ana Marques, Inês Cruz, Daniel Caldeira, Sofia Alegria, Ana Catarina Gomes, Ana Luísa Broa, Isabel João, Hélder Pereira

.....página 1

Minieditorial - Short Editorial

Endocardite Infecçiosa: Ainda uma Doença Mortal

Infective Endocarditis: Still a Deadly Disease

Cristiane da Cruz Lamas

.....página 9

Artigo Original - Original Article

Determinantes da Desproporção de Prótese Aórtica em Hospital de Atendimento de Saúde Pública Brasileiro: Pacientes Grandes ou Próteses Pequenas?

Determinants of Aortic Prosthesis Mismatch in a Brazilian Public Health System Hospital: Big Patients or Small Prosthesis?

Maria Estefania Otto, Fernando Antibas Atik, Marcelo do Nascimento Moreira, Luiz Carlos Madruga Ribeiro, Bianca Corrêa Rocha de Mello, Joyce Gomes Elias Lima, Maiara Sanchez Ribeiro, Ana Carolina Pereira Matos Domingues, Reyna Pinheiro Calzada, Armindo Jreige Jr., Larissa Lucas Schloicka, Philippe Pibarot

.....página 12

Minieditorial - Short Editorial

Desproporção Paciente-Prótese após Troca Valvar Aórtica: Encontrando Preditores para a Prevenção

Prosthesis-Patient Mismatch Following Aortic Valve Replacement: Finding Predictors for Prevention

Flávio Tarasoutchi

.....página 23

Artigo Original - Original Article

Efeito Sinérgico da Gravidade da Doença, de Sintomas de Ansiedade e da Idade Avançada sobre a Qualidade de Vida de Pacientes Ambulatoriais com Insuficiência Cardíaca

Synergistic Effect of Disease Severity, Anxiety Symptoms and Elderly Age on the Quality of Life of Outpatients with Heart Failure

José Henrique Cunha Figueiredo, Gláucia Maria Moraes de Oliveira, Basílio Bragança Pereira, Ana Elisa Bastos Figueiredo, Emília Matos Nascimento, Marcelo Iorio Garcia, Sergio Salles Xavier

.....página 25

Minieditorial - Short Editorial

Qualidade de Vida em Insuficiência Cardíaca: Um Objetivo Importante no Tratamento

Quality of Life in Heart Failure: An Important Goal in Treatment

Brenno Rizerio Gomes e Edimar Alcides Bocchi

.....página 33

Artigo Original - Original Article

Competência Clínica no Manejo do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST por Médico Recém-Formado Candidato à Residência Médica

Clinical Competence in ST-segment Elevation Myocardial Infarction Management by Recently Graduated Physicians Applying for a Medical Residency Program

Ugo Stocco Aimoli e Carlos Henrique Miranda

.....página 35

Minieditorial - Short Editorial

Avaliação da Competência Clínica em Programas de Residência em Cardiologia

Evaluation of Clinical Competence for a Cardiology Residency Program

Sergio Timerman

.....página 45

Artigo Original - Original Article

Avaliação de Perfis Lipídicos Infanto-Juvenis Solicitados nas Unidades Básicas de Saúde em Campinas/SP, Brasil: Um Estudo Laboratorial Transversal

Evaluation of Lipid Profiles of Children and Youth from Basic Health Units in Campinas, SP, Brazil: A Cross-Sectional Laboratory Study

Érica Ivana Lázaro Gomes, Vanessa Helena de Souza Zago, Eliana Cotta de Faria

.....página 47

Minieditorial - Short Editorial

Alta Prevalência de Dislipidemias em Crianças e Adolescentes: Oportunidade para Prevenção

High Prevalence of Dyslipidemia in Children and Adolescents: Opportunity for Prevention

Leonardo Mangili

.....página 57

Artigo Original - Original Article

Padrões de Remodelamento Ventricular Esquerdo na Atenção Primária à Saúde

Left Ventricular Remodeling Patterns in Primary Healthcare

Roberto de Castro Meirelles de Almeida, Antonio José Lagoeiro Jorge, Maria Luiza Garcia Rosa, Adson Renato Leite, Dayse Mary S. Correia, Evandro Tinoco Mesquita, Sergio Chermont,¹ Jocemir Ronaldo Lugon, Wolney de Andrade Martins

.....página 59

Minieditorial - Short Editorial

Precisamos Conhecer os Padrões de Geometria do Ventrículo Esquerdo da População Brasileira?

Do We Need to Know the Left Ventricular Geometry Patterns of the Brazilian Population?

Roberto M. Saraiva

.....página 66

Artigo Original - Original Article

Aterosclerose Carotídea Subclínica e DAD Escore Reduzido para Estratificação de Risco Cardiovascular em Pacientes HIV Positivos

Subclinical Carotid Atherosclerosis and Reduced DAD Score for Cardiovascular Risk Stratification in HIV-Positive Patients

Achilles Gustavo Silva, Rafael Vieira Paulo, Mario León Silva-Vergara

.....página 68

Minieditorial - Short Editorial

Estimando o Risco Cardiovascular em Pacientes Infectados pelo HIV

Estimating Cardiovascular Risk in HIV-Infected Patients

Marcio Sommer Bittencourt

.....página 76

Artigo Original - Original Article

Euterpe Oleracea Mart. (Açaí) Reduz o Estresse Oxidativo e Melhora o Metabolismo Energético da Lesão de Isquemia-Reperusão Miocárdica Em Ratos

Euterpe Oleracea Mart. (Açaí) Reduces Oxidative Stress and Improves Energetic Metabolism in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats

Patricia Alegre, Livia Mathias, Maria Angelica Lourenço, Priscila Portugal dos Santos, Andrea Gonçalves, Ana Angélica Fernandes, Paula Schmidt Azevedo Gaiolla, Marcos Ferreira Minicucci, Leonardo Zornoff, Sergio Alberto Rupp Paiva, Bertha Furlan Polegato

.....página 78

Minieditorial - Short Editorial

Efeitos Antioxidantes do Euterpe Oleracea Mart. (Açaí) na Lesão de Isquemia-Reperusão do Miocárdio em Ratos: Essa seria uma Boa Abordagem a ser Seguida?

Antioxidant Effects of Euterpe Oleracea Mart. (Açaí) on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats: Would it Represent a Good Way To Follow?

Allan Kardec Nogueira de Alencar

.....página 87

Artigo Original - Original Article

Biomarcadores Inflamatórios e Espessura Carotídea em Pacientes Infectados pelo HIV em Terapia Antirretroviral, com Carga Viral de HIV-1 Indetectável e Baixo Risco Cardiovascular

Inflammatory Biomarkers and Carotid Thickness in HIV Infected Patients under Antiretroviral Therapy, Undetectable HIV-1 Viral Load, and Low Cardiovascular Risk

Kaliene Maria Estevão Leite, Gerson Gomes Santos Júnior, Emmanuelle T. A. M Godoi, Adriana Ferraz Vasconcelos, Virgínia Maria Barros Lorena, Paulo Sérgio Ramos Araújo, Kledaldo Oliveira Lima, Heloisa Ramos Lacerda

.....página 90

Minieditorial - Short Editorial

Condições Cardiovasculares de Pacientes em Tratamento para HIV

Cardiovascular Conditions of Patients on HIV Therapy

Alfredo José Mansur

.....página 98

Artigo Original - Original Article

Efeitos do Treinamento Físico sobre o Miocárdio de Camundongos LDLr Knockout Ovariectomizadas: MMP-2 e -9, Colágeno I/III, Inflamação e Estresse Oxidativo

Effects of Physical Training on the Myocardium of Ovariectomized LDLr Knockout Mice: MMP 2/9, Collagen I/III, Inflammation and Oxidative Stress

Ledimar Brianezi, Elisabete Ornelas, Flávia de Sousa Gehrke, Fernando Luiz Affonso Fonseca, Beatriz da Costa Aguiar Alves, Luiz Vinicius de Alcantara Sousa, Jessica Souza, Laura Beatriz Mesiano Maifrino

.....página 100

Minieditorial - Short Editorial

O Impacto do Exercício Físico na Inflamação, Stress Oxidativo e na Remodelação do Músculo Cardíaco

The Impact Of Exercise On Inflammation, Oxidative Stress And Remodelling In Cardiac Muscle

Fernando Mendes e Diana Martins

.....página 106

Artigo Original - Original Article

A Calcificação no Arco Aórtico na Radiografia de Tórax de Rotina está Forte e Independentemente Associada ao Padrão Não-Dipper de Pressão Arterial

Aortic Arch Calcification on Routine Chest Radiography is Strongly and Independently Associated with Non-Dipper Blood Pressure Pattern

Adem Adar, Orhan Onalan, Fahri Cakan, Ertan Akbay, Ekrem Karakaya

.....página 109

Minieditorial - Short Editorial

A Calcificação do Arco Aórtico na Radiografia de Tórax de Rotina está Fortemente e Independentemente Associada ao Padrão de Pressão Arterial

Aortic Arch Calcification on routine Chest Radiography is Strongly and Independently Associated with Non-Dipper Blood Pressure Pattern

Rui Póvoa

.....página 118

Artigo de Revisão - Review Article

Fisiopatologia e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada: Estado da Arte e Perspectivas para o Futuro

Pathophysiology and Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: State of the Art and Prospects for the Future

Sara Lopes Fernandes, Rita Ribeiro Carvalho, Luís Graça Santos, Fernando Montenegro Sá, Catarina Ruivo, Sofia Lázaro Mendes, Hélia Martins, João Araujo Moraes

.....página 120

Ponto de Vista - Viewpoint

Ecos da Diretriz de Telecardiologia

Echoes of Telecardiology Guideline

Silvio Henrique Barberato e Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes

.....página 130

Imagem - Image

Calcificação Miocárdica Extensa em Paciente após Transplante Cardíaco

Extensive Myocardial Calcification in a Heart Transplant Patient

Sasha B. C. P. Duarte, Sandrigo Mangini, Monica S. Avila, Marcelo L. Montemor, Fernando Bacal

.....página 133

Carta ao Editor - Letter to the Editor

O Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo: Uma Variável Confundidora do Strain Longitudinal Global a ser Observada

Left Ventricle Mass Index, a Confounding Variable of Global Longitudinal Strain to be Noticed

Eduardo Thadeu de Oliveira Correia e Letícia Mara dos Santos Barbeta

.....página 136

Posicionamento - Statement

Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre Centro de Treinamento e Certificação Profissional em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista – 2020

Position Statement of the Brazilian Cardiology Society and the Brazilian Society of Hemodynamics and Interventional Cardiology on Training Centers and Professional Certification in Hemodynamics and Interventional Cardiology – 2020

José Airton de Arruda, Viviana de Mello Guzzo Lemke, José Mariani Júnior, Adriano Henrique Pereira Barbosa, Alexandre Schaan de Quadros, Carlos Augusto Cardoso Pedra, Cristiano de Oliveira Cardoso, Ênio Eduardo Guérios, Henrique Barbosa Ribeiro, Luiz Antonio Gubolino, Maurício Cavalieri Machado, Mauricio Jaramillo Hincapie, Nelson Antonio Moura de Araujo, Raul Ivo Rossi Filho, Ricardo Alves da Costa, Silvio Gioppato

.....página 137

Errata - Erratum

.....página 194



ABC Cardiol

Journal of Brazilian Society of Cardiology

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Diretor Científico

Fernando Bacal

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

Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes

Vice-Presidente

Celso Amodeo

Diretor Financeiro

Ricardo Mourilhe Rocha

Diretor Científico

Fernando Bacal

Diretor Administrativo

Olga Ferreira de Souza

Diretor de Qualidade Assistencial

Sílvio Henrique Barberato

Diretor de Comunicação

Harry Corrêa Filho

Diretor de Tecnologia da Informação

Leandro Ioschpe Zimmerman

Diretor de Relações Governamentais

Nasser Sarkis Simão

Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

João David de Souza Neto

Diretor de Promoção de Saúde

Cardiovascular – SBC/Funcor

José Francisco Kerr Saraiva

Diretora de Departamentos Especializados

Andréa Araujo Brandão

Diretor de Pesquisa

David de Pádua Brasil

Coordenadora de Ciência, Tecnologia e Inovações

Ludhmila Abrahão Hajjar

Coordenador de Educação Médica Continuada

Brivaldo Markman Filho

Coordenadora de Acompanhamento da Gestão e Controle Interno

Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Coordenador de Compliance e Transparência

Marcelo Matos Cascudo

Coordenador de Assuntos Estratégicos

Hélio Roque Figueira

Editor do ABC Cardiol

Carlos Eduardo Rochitte

Editor do IJCS

Claudio Tinoco Mesquita

Coordenador da Universidade do Coração

Evandro Tinoco Mesquita

Coordenador de Normatizações e Diretrizes

Paulo Ricardo Avancini Caramori

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Carlos Romerio Costa Ferro

SBC/AM – Kátia do Nascimento Couceiro

SBC/BA – Gilson Soares Feitosa Filho

SBC/CE – Gentil Barreira de Aguiar Filho

SBC/DF – Alexandra Oliveira de Mesquita

SBC/ES – Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich

SBC/GO – Leonardo Sara da Silva

SBC/MA – Mauro José Mello Fonseca

SBC/MG – Henrique Patrus Mundim Pena

SBC/MS – Gabriel Doreto Rodrigues

SBC/MT – Marcos de Thadeu Tenuta Junior

SBC/NNE – Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

SBC/PA – Dilma do Socorro Moraes de Souza

SBC/PB – Lenine Angelo Alves Silva

SBC/PE – Fernando Ribeiro de Moraes Neto

SBC/PI – Luiz Bezerra Neto

SBC/PR – Raul DAurea Mora Junior

SOCERJ – Wolney de Andrade Martins

SBC/RN – Maria Sanali Moura de Oliveira Paiva

SOCERON – Daniel Ferreira Mugrabi

SOCERGS – Mario Wiehe

SBC/SC – Amberson Vieira de Assis

SBC/SE – Eryca Vanessa Santos de Jesus

SOCESP – João Fernando Monteiro Ferreira

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – Antonio Carlos Palandri Chagas

SBC/DCC – Bruno Caramelli

SBC/DCC/CP – Klebia Magalhães Pereira
Castello Branco

SBC/DCM – Celi Marques Santos

SBC/DECAGE – Izo Helber

SBC/DEIC – Evandro Tinoco Mesquita

SBC/DERC – Gabriel Leo Blacher Grossman

SBC/DFCVR – Antoinette Oliveira Blackman

SBC/DHA – Audes Diógenes de
Magalhães Feitosa

SBC/DIC – Carlos Eduardo Rochitte

SBCCV – Eduardo Augusto Victor Rocha

SOBRAC – Ricardo Alkmim Teixeira

SBHCI – Ricardo Alves da Costa

DCC/GAPO – Danielle Menosi Gualandro

DCC/GECETI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECO – Roberto Kalil Filho

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatté

DCC/GERTC – Adriano Camargo de
Castro Carneiro

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DEIC/GEMIC – Marcus Vinicius Simões

DERC/GECESP – Clea Simone Sabino de
Souza Colombo

DERC/GEEN – Lara Cristiane Terra
Ferreira Carreira

DERC/GERCPM – Carlos Alberto
Cordeiro Hossri

GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

GECEG – Carlos Alberto Pastore

DCC/GETA – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GECRA – Sandra Marques e Silva

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 114, Nº 1, Janeiro 2020

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



Fatores de Risco para Mortalidade Hospitalar na Endocardite Infecciosa

Risk Factors for In-Hospital Mortality in Infective Endocarditis

Ana Marques,¹ Inês Cruz,¹ Daniel Caldeira,^{1,2,3,4} Sofia Alegria,¹ Ana Catarina Gomes,¹ Ana Luísa Broa,¹ Isabel João,¹ Hélder Pereira¹

Hospital Garcia de Orta EPE,¹ Almada - Portugal

Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa,² Lisbon, Portugal

Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa,³ Lisbon, Portugal

Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa - CCUL, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa,⁴ Lisbon, Portugal

Resumo

Fundamento: A endocardite infecciosa (EI) está associada a complicações graves e alta mortalidade. A avaliação das taxas de mortalidade e preditores de eventos fatais é importante para identificar fatores modificáveis relacionados ao padrão de tratamento, com o objetivo de melhorar os desfechos.

Objetivos: Avaliar os desfechos clínicos de pacientes com EI e determinar preditores de mortalidade hospitalar.

Métodos: Estudo retrospectivo de centro único, incluindo pacientes com EI admitidos durante um período de 10 anos (2006-2015). Foram avaliados dados de comorbidades, apresentação clínica, microbiologia e desfechos clínicos durante a internação. Foram analisados os fatores de risco de morte hospitalar. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: Foram incluídos 134 casos (73% do sexo masculino, média de idade de 61 ± 16 anos). Metade dos casos apresentava cardiopatia valvar prévia. A EI associada a cuidados de saúde e hemoculturas negativas ocorreram em 22%, e a EI associada a prótese em 25%. A válvula aórtica foi a mais frequentemente afetada por infecção. *Staphylococcus aureus* foi o microrganismo mais comumente isolado. Quarenta e quatro (32,8%) pacientes foram submetidos à cirurgia cardíaca. A taxa de mortalidade hospitalar foi de 31,3% (42 pacientes). Os fatores de risco identificados para mortalidade hospitalar foram etiologia do *Staphylococcus aureus* (OR 6,47; IC 95%: 1,07-39,01; $p = 0,042$), hemoculturas negativas (OR 9,14; IC 95%: 1,42-58,77; $p = 0,02$), evidência de obstrução valvar na ecocardiografia (OR 8,57; IC 95%: 1,11-66,25; $p = 0,039$), evolução clínica com insuficiência cardíaca (OR 4,98; IC 95%: 1,31-18,92; $p = 0,018$) ou choque séptico (OR 20,26; IC 95%: 4,04-101,74; $p < 0,001$). A cirurgia cardíaca foi um fator protetor de mortalidade (OR 0,14; IC95%: 0,03-0,65; $p = 0,012$).

Conclusão: Os fatores de risco para mortalidade hospitalar foram clínicos (insuficiência cardíaca, choque séptico), evidência de obstrução valvar no ecocardiograma, etiologia do *Staphylococcus aureus* ou hemoculturas negativas. O tratamento invasivo por cirurgia diminuiu significativamente o risco de mortalidade. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):1-8)

Palavras-chave: Endocardite Infecciosa/mortalidade; Hospitalização; Comorbidades; Choque Séptico; Insuficiência Cardíaca; Fatores de Risco; Ecocardiografia/métodos; Cirurgia Cardíaca.

Abstract

Background: Infective endocarditis (IE) is associated with severe complications and high mortality. The assessment of mortality rates and predictors for fatal events is important to identify modifiable factors related to the pattern of treatment, in order to improve outcomes.

Objectives: We sought to evaluate clinical outcomes of patients with IE and to determine predictors of in-hospital mortality.

Methods: Retrospective single-center study including patients with IE admitted during a 10-year period (2006-2015). Data on comorbidities, clinical presentation, microbiology and clinical outcomes during hospitalization were evaluated. Risk factors of in-hospital death were analyzed. A p -value < 0.05 was considered significant.

Results: A total of 134 cases were included (73% males, mean age of 61 ± 16 years-old). Half of them had previous valvular heart disease. Healthcare-associated IE and negative blood-cultures occurred in 22% and prosthetic IE in 25%. The aortic valve was the one most often affected by infection. *Staphylococcus aureus* was the most commonly isolated microorganism. Forty-four (32.8%) patients underwent cardiac surgery. The in-hospital mortality rate was 31.3% (42 patients). The identified risk factors for in-hospital mortality were *Staphylococcus aureus* etiology (OR 6.47; 95% CI: 1.07-39.01; $p = 0.042$), negative blood-cultures (OR 9.14; 95% CI: 1.42-58.77; $p = 0.02$), evidence of valve obstruction in echocardiography (OR 8.57; 95% CI: 1.11-66.25; $p = 0.039$), clinical evolution with heart failure (OR 4.98; 95%CI: 1.31-18.92; $p = 0.018$) or septic shock (OR 20.26; 95% CI: 4.04-101.74; $p < 0.001$). Cardiac surgery was a protective factor of mortality (OR 0.14; 95% CI 0.03-0.65; $p = 0.012$).

Conclusion: The risk factors for in-hospital mortality were clinical (heart failure, septic shock), evidence of valve obstruction in echocardiography, *Staphylococcus aureus* etiology or negative blood cultures. Invasive treatment by surgery significantly decreased the mortality risk. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):1-8)

Keywords: Endocarditis, Bacterial/mortality; Hospitalization; Comorbidity; Shock Septic; Heart Failure; Risk Factors; Echocardiography/methods; Cardiac Surgery.

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

Correspondência: Ana Marques •

Hospital Garcia de Orta EPE - Av Torrado da Silva 2805-267 – Portugal

E-mail: ana.smc.25@gmail.com

Artigo recebido em 01/09/2019; revisado recebido em 21/02/2019; aceito em 10/03/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180194>

Introdução

A endocardite infecciosa (EI) está associada a complicações graves e alta mortalidade, apesar da melhora em seu tratamento médico e cirúrgico.^{1,2}

A natureza diversificada e o perfil epidemiológico evolutivo da EI a mantém como um desafio diagnóstico.² A apresentação e evolução da EI são altamente variáveis, dependendo dos fatores do hospedeiro (como existência de doença cardíaca prévia, válvulas prostéticas ou dispositivo cardíaco implantado, bem como fatores que modulam a resposta imune), o microrganismo envolvido e a adequação do tratamento fornecido (antibióticos, tratamento médico para insuficiência cardíaca, cirurgia).²

A interação desses fatores resulta em uma taxa de mortalidade hospitalar de pacientes com EI que varia de 15% a 30%.³⁻⁹

A avaliação das taxas de mortalidade e de preditores de eventos fatais é importante para identificar fatores modificáveis e o padrão de tratamento, a fim de melhorar ainda mais os desfechos. Essa abordagem identifica os pacientes com maior risco de morte para os quais o nível de cuidados deve ser intensificado.

Portanto, objetivamos avaliar os resultados clínicos de pacientes com EI e determinar os preditores de mortalidade hospitalar.

Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo de centro único, incluindo todos os pacientes adultos consecutivos durante um período de 10 anos (janeiro de 2006 a dezembro de 2015), em um hospital geral público português, terciário, sem departamento de cirurgia cardíaca no local. O protocolo foi aprovado pelo conselho de ética institucional e pelo comitê de ética local.

A população de interesse foi constituída por todos os casos de EI com diagnóstico definitivo ou possível, de acordo com os critérios de Duke modificados,¹⁰ incluindo aqueles de pacientes que apresentaram mais de um episódio de EI. Para fins de diagnóstico, os critérios consideraram as culturas positivas durante um período estendido de incubação de hemoculturas por até 21 dias, de acordo com o protocolo local de suspeita de EI. Todos os casos foram identificados por códigos de alta hospitalar. Os pacientes foram acompanhados até a alta ou morte (incluindo hospitalização no centro cirúrgico).

Dados sobre características demográficas e clínicas, tipo de endocardite (válvula nativa, prótese ou associada a dispositivo), achados ecocardiográficos e microbiológicos, assim como procedimento cirúrgico e resultados de hospitalização foram obtidos. A amostra foi caracterizada através de medidas estatísticas descritivas básicas.

Os pacientes que faleceram durante a internação foram comparados com os que sobreviveram em relação às suas características demográficas e clínicas, achados microbiológicos e ecocardiográficos e desfechos de hospitalização.

O desfecho primário foi mortalidade hospitalar por todas as causas. Os outros desfechos adversos de interesse foram insuficiência cardíaca (definida como a presença de sintomas

e sinais típicos causados por uma anormalidade cardíaca estrutural e/ou funcional, resultando em débito cardíaco reduzido e/ou pressões intracardíacas elevadas), choque séptico (caracterizado pela presença de uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica a um processo infeccioso, com disfunção orgânica induzida por sepse ou hipoperfusão tecidual e hipotensão arterial persistente, apesar da administração de fluidos intravenosos), evidência de infecção local não controlada ou complicação perianular (destruição ou perfuração da válvula, aumento do tamanho da vegetação, formação de abscesso, pseudoaneurisma, aneurisma valvar e fístula intracardíaca) e eventos embólicos (acidente vascular cerebral isquêmico, acidente vascular cerebral hemorrágico, aneurisma micótico, mielite/meningite, isquemia periférica e infarto ou abscesso esplênico, pulmonar ou hepático, diagnosticados por tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética, realizadas conforme suspeita clínica de embolia).

A EI associada aos cuidados de saúde foi definida como EI manifestando-se mais de 48 horas após a admissão no hospital ou a EI adquirida em associação com um procedimento invasivo realizado nos 6 meses antes do diagnóstico, durante uma internação e/ou manipulação em ambiente hospitalar.

A insuficiência valvar detectada no ecocardiograma incluiu tanto a regurgitação valvar significativa em casos de EI valvar nativo quanto vazamentos intra e paraprotéticos significativos em casos de EI protético.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e porcentagens e comparadas pelo teste do qui-quadrado. As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão (DP) e comparadas pelo teste *t* de amostras independentes, após verificação da distribuição normal com o teste de Kolmogorov-Smirnov ou valores de assimetria e curtose. As variáveis contínuas com distribuições assimétricas foram apresentadas como medianas e intervalos interquartis (IQR), utilizando-se um método não paramétrico (teste U de Mann-Whitney).

Para identificar preditores de mortalidade hospitalar, variáveis com valor de $p < 0,1$ na análise univariada foram incluídas em uma regressão logística utilizando o método *Enter Stepwise*. Dois modelos foram executados; um modelo incluiu todas as espécies de estreptococos e o outro o organismo *Streptococcus gallolyticus*, por serem variáveis que não são independentes uma da outra e que apresentaram valor de $p < 0,1$ na análise univariada. O desempenho preditivo do modelo foi testado avaliando sua discriminação e calibração. A discriminação foi medida com a área sob a curva da Característica de Operação do Receptor (AUROC) e a calibração foi medida utilizando-se o pseudo R^2 (Nagelkerke R^2). O modelo final definido foi aquele de maior desempenho preditivo de acordo com a AUROC e o pseudo R^2 .

Todos os valores de p reportados foram bicaudais, com um valor de $p < 0,05$ indicando significância estatística. As análises estatísticas foram realizadas no software IBM SPSS Statistics, versão 22.

Resultados

Características da população

Entre janeiro de 2006 e dezembro de 2015, 134 casos de endocardite infecciosa foram hospitalizados em nosso centro: 101 casos apresentavam EI definido e o restante era constituído por possíveis casos de EI, de acordo com os critérios de Duke modificados. Cerca de 73% desses pacientes eram do sexo masculino, com média de idade de 61 ± 16 anos. As principais características clínicas, isto é, comorbidades, apresentação clínica, microbiologia e desfechos clínicos dos casos de EI, estão resumidas na Tabela 1.

Cerca de metade dos pacientes apresentava hipertensão arterial prévia e cardiopatia valvar, e 13,4% eram usuários de drogas intravenosas. Em relação aos 13,4% dos pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), apenas 44% estavam em terapia antirretroviral no momento do diagnóstico de EI; a contagem de células CD4 foi obtida em 13 pacientes, com níveis medianos de 130 ± 391 de células CD4. Cerca de 12% dos casos de EI eram de pacientes com doença renal crônica e 31% deles estavam em tratamento de hemodiálise.

A maioria dos casos foi relacionada a válvulas nativas (71,6%), enquanto os demais foram associados a próteses valvares cardíacas (25,4%) e EI relacionada a dispositivos (3%).

Os casos de endocardite infecciosa associada à assistência médica ocorreram em 22,4% dos pacientes.

Cerca de 22% dos casos apresentaram hemoculturas negativas. A administração de antibióticos antes da coleta de hemocultura foi descrita em 72% desses casos. Em um caso, o diagnóstico de EI foi realizado por autópsia, sem coleta de amostras de sangue.

Os microrganismos mais comumente isolados foram *Staphylococcus aureus* (22,4%) e estreptococos do grupo viridans (12,7%).

Um ecocardiograma transtorácico foi realizado em todos os pacientes, e um estudo transesofágico em 118 (88%) pacientes, com um tempo médio entre a admissão e a realização do exame de $10 \pm 9,5$ dias (intervalo de 0 a 54 dias). O principal achado ecocardiográfico observado foi a presença de vegetações (79,1%).

A regurgitação valvar foi observada em 69 casos, com 4 pacientes apresentando fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida. Apenas 11 casos relataram a FEVE e a mediana da FEVE foi de 61% (IQR 18%). A pressão arterial pulmonar sistólica (PAPS) foi relatada em 15 casos, com um valor médio de PAPS de 41 mmHg (DP 27 mmHg).

A obstrução valvar foi diagnosticada em 8 casos (5 casos de EI protético e 3 casos em válvulas nativas), e foi relacionada à degeneração da prótese em 4 pacientes, a grandes vegetações causando obstrução valvar em 3 pacientes, e em 1 caso devido à estenose aórtica valvar grave.

A tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluordesoxiglicose/tomografia computadorizada (PET/TC 18F-FDG) foi realizada em 1 paciente, detectando sinais de atividade anormal no local do implante de prótese valvar (cirurgia realizada há mais de um ano). Nenhum diagnóstico foi realizado por tomografia computadorizada por emissão

de fóton único com leucócitos radiomarcados/Tomografia Computadorizada (SPECT/TC).

O tempo médio de internação hospitalar foi de 41 ± 23 dias (variação de 1-112 dias). Quarenta e quatro (32,8%) pacientes foram submetidos a cirurgia cardíaca. A principal indicação para cirurgia foi insuficiência cardíaca ($n = 33$; 75%), seguida de infecção não controlada ($n = 11$; 27,3%) e prevenção de embolia ($n = 6$; 13,6%). Um paciente foi encaminhado para cirurgia para extração de eletrodo de marca-passo. O tempo médio entre o primeiro dia de internação e a cirurgia foi de 26 ± 18 dias, o tempo médio entre o diagnóstico da EI e a cirurgia foi de 21 ± 16 dias, e o tempo médio entre a indicação da cirurgia e o procedimento cirúrgico foi de 14 ± 12 dias.

Desfechos adversos durante a hospitalização

A taxa de mortalidade hospitalar foi de 31,3% (42 pacientes). O choque séptico foi a causa da morte para um terço dos pacientes ($n = 14$), 10 (23,8%) morreram por insuficiência cardíaca, 9 (21,4%) por complicações embólicas e 1 (2,4%) morreu por tamponamento cardíaco. A causa da morte foi incerta em 8 pacientes (19%).

A maioria desses pacientes (73,8%, 31 pacientes) não eram candidatos a cirurgia cardíaca. As causas para a não indicação de cirurgia cardíaca estão descritas na tabela 2.

Onze pacientes (26,2%) foram indicados para cirurgia, mas quatro morreram antes da intervenção (2 pacientes devido a ocorrência de eventos embólicos, 1 por choque séptico e 1 paciente por insuficiência cardíaca); 3 pacientes foram recusados para cirurgia pela equipe cirúrgica (2 devido à presença de acidente vascular cerebral isquêmico com transformação hemorrágica e 1 paciente com HIV com três episódios de EI, previamente submetido a 2 cirurgias cardíacas por EI e com comorbidades associadas significativas); 4 pacientes morreram após a intervenção (2 pacientes por choque séptico, 1 por tamponamento cardíaco e em 1 com causa de morte incerta), resultando em uma mortalidade relacionada à cirurgia de 9%.

Os outros desfechos adversos durante a internação são descritos na tabela 3.

Dos 65 pacientes que evoluíram com insuficiência cardíaca, em 5 pacientes foi observada disfunção sistólica do ventrículo esquerdo no ecocardiograma transtorácico realizado durante a internação hospitalar. Nenhum dos pacientes havia apresentado disfunção sistólica do ventrículo esquerdo anteriormente.

Preditores de mortalidade hospitalar

Através da análise univariada, foram significativamente e positivamente associadas à mortalidade hospitalar a insuficiência cardíaca prévia, apirexia, etiologia de *Staphylococcus aureus*, não isolamento de espécies estreptocócicas, evidência de abscesso parivalvar ou obstrução valvar na ecocardiografia, insuficiência cardíaca incidente ou choque séptico e ausência de cirurgia cardíaca (Tabelas 1 e 3).

Na análise multivariada, os fatores de risco significativos de mortalidade hospitalar identificados no modelo final foram etiologia de *Staphylococcus aureus*, endocardite com

Tabela 1 – Características da população dos casos de endocardite infecciosa (n = 134) e valor de p da análise univariada dos preditores de mortalidade hospitalar

Variável	Sobreviventes da EI (n = 92)	Não sobreviventes da EI (n = 42)	Total de casos de EI (n = 134)	Valor de p
Sexo masculino – n° (%)	70 (76,1%)	28 (66,7)	98 (73,1%)	0,254
Idade – anos				
média ± DP	60 ± 17	64 ± 14	61 ± 16	0,177
mín – máx	22 - 89	31 - 88	22 – 89	
> 75 anos – n° (%)	25 (27,2)	9 (21,4)	34 (25,4)	0,478
Comorbidades – n° (%)				
Hipertensão arterial	47 (51,1)	21 (50)	68 (50,7)	0,907
Doença cardiovascular	42 (45,7)	24 (57,1)	66 (49,3)	0,217
Insuficiência cardíaca	18 (19,6)	16 (38,1)	38 (25,4)	0,022*
Doença hepática	24 (26,1)	8 (19)	35 (23,9)	0,413
Diabetes	14 (15,2)	8 (19)	22 (15,8)	0,579
Doença pulmonar	15 (16,3)	6 (14,3)	21 (15,7)	0,766
Doença arterial coronariana	12 (13)	7 (16,7)	19 (14,2)	0,577
Usuários de drogas intravenosas	13 (14,1)	5 (11,9)	18 (13,4)	0,763
HIV	12 (13)	6 (14,3)	18 (13,4)	0,804
Doença Renal Crônica	9 (9,8)	7 (16,7)	16 (11,9)	0,254
Dispositivo intracardiaco	7 (7,6)	3(7,1)	10 (7,5)	1,000
Apresentação clínica – n° (%)				
Febre	71 (77,2)	24 (57,1)	95 (70,9)	0,018*
Sintomas sistêmicos (perda de peso, anorexia, cansaço)	52 (56,5)	28 (66,7)	80 (59,7)	0,165
Sopro cardíaco	57 (62)	23 (54,8)	80 (59,7)	0,431
Anemia	35 (38)	17 (40,5)	52 (38,8)	0,789
Sintomas de embolização	17 (18,5)	12 (28,6)	29 (21,6)	0,188
Número de episódios de EI – n° (%)				
1	84 (91,3)	38 (90,5)	122 (91)	
2	6 (6,5)	1 (2,4)	7 (5,2)	0,816
3	2 (2,2)	3 (7,1)	5 (3,7)	
Tipo de EI – n° (%)				
Válvula nativa	67 (72,8)	29 (69)	96 (71,6)	0,653
Válvula protética	21 (22,8)	13 (31)	34 (25,4)	0,316
<1 ano após cirurgia cardíaca	8 (8,7)	2 (4,8)	10 (7,5)	0,251
Endocardite infecciosa relacionada ao dispositivo	4 (4,3)	0 (0)	4 (3)	0,309
Válvulas afetadas - n° (%)				0,378
1 válvula	70 (76,1)	32 (76,2)	111 (82,8)	
2 válvulas	12 (13)	6 (14,3)	18 (13,4)	
3 válvulas	1 (1)	0 (0)	1 (0,7)	
Válvula aórtica	53 (57,6)	24 (57,1)	77 (57,5)	0,960
Válvula mitral	30 (32,6)	17 (40,5)	47 (35,1)	0,376
Válvulas do lado direito	16 (17,4)	3 (7,1)	19 (14,2)	0,115
Tipo de infecção – n° (%)				
Endocardite adquirida na comunidade	72 (78,2)	32 (76,2)	104 (77,6)	
EI associada cuidados de saúde	20 (21,7)	10 (23,8)	30 (22,4)	0,790

Continuação

Microbiologia – n° (%)

Endocardite infecciosa com hemocultura negativa	16 (17,4)	13 (31)	29 (21,6)	0,077
Espécie estafilocócica	25 (27,2)	17 (40,5)	42 (31,3)	0,124
<i>Staphylococcus aureus</i>	15 (16,3)	15 (35,4)	30 (22,4)	0,012*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5 (5,4)	1 (2,4)	6 (4,5)	0,665
Outros estafilococos coagulase-negativos	4 (4,3)	1 (2,4)	5 (3,7)	1,000
Espécie Estreptocócica	34 (37)	7 (16,7)	41 (30,6)	0,018*
Estreptococos do grupo Viridans	14 (15,2)	3 (7,1)	17 (12,7)	0,193
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	12 (13)	1 (2,4)	13 (9,7)	0,063
<i>Streptococcus milleri</i>	2 (2,2)	1 (2,4)	3 (2,2)	1,000
Espécies Enterocócicas	12 (13)	4 (9,5)	16 (11,9)	0,560
Bactérias Gram-negativas	2 (2,2)	3 (7,1)	5 (3,7)	0,177
Fungos	2 (2,2)	1 (2,4)	3 (2,2)	1,000
Grupo HACEK	1 (1)	0 (0)	1 (0,7)	1,000

Achados ecocardiográficos – n° (%)

Vegetação	74 (80,4)	32 (76,2)	106 (79,1)	0,776
Regurgitação da válvula	50 (54,3)	19 (45,2)	69 (51,5)	0,539
Destruição da válvula	19 (20,7)	7 (16,7)	26 (19,4)	0,722
Obstrução da válvula	3 (3,3)	5 (11,9)	8 (6)	0,05*
Abscesso	8 (8,7)	10 (23,8)	18 (13,4)	0,009*
Pseudoaneurisma	5 (5,4)	0 (0)	5 (3,7)	0,320
Aneurisma da válvula	3 (3,3)	0 (0)	3 (2,2)	0,554
Fístula Intracardiaca	4 (4,3)	2 (4,8)	6 (4,5)	1,000

Tratamento – n°, (%)

Apenas tratamento médico	52 (56,5)	38 (90,5)	90 (67,2)	< 0,001*
Cirurgia cardíaca	40 (43,5)	4 (9,5)	44 (32,8)	

* Variável estatisticamente significativa. EI: endocardite infecciosa; DP: desvio padrão.

hemocultura negativa, evidência de obstrução valvar na ecocardiografia e evolução clínica com insuficiência cardíaca ou choque séptico. A cirurgia cardíaca foi um fator protetor da mortalidade hospitalar (Quadro 4).

O modelo 2, que incluiu o organismo *Streptococcus gallolyticus*, apresentou desempenho preditivo numericamente mais baixo, como descrito na tabela 5.

Discussão

Os fatores associados ao aumento do risco de mortalidade hospitalar em nossa coorte foram: desenvolvimento de insuficiência cardíaca ou choque séptico, obstrução valvar no ecocardiograma, etiologia do *Staphylococcus aureus*, endocardite negativa para hemocultura e ausência de tratamento cirúrgico.

A taxa de mortalidade hospitalar observada foi de 31,2%, valor ligeiramente superior ao relatado na literatura (15-30%).³⁻⁹

Reconhece-se que um dos principais fatores protetores da mortalidade é a cirurgia cardíaca, e isso foi significativo em nossa coorte.^{3,7,11-13} Diferentemente de outros estudos em que 40 a

50% dos pacientes são submetidos a cirurgia cardíaca,^{4,6,8,11,13,14} em nosso centro apenas 32,8% foram submetidos à cirurgia. Isso pode ser parcialmente justificado pela ausência de um Departamento de Cirurgia Cardíaca em nosso centro, o que pode dificultar e atrasar a discussão apropriada com os cirurgiões cardíacos e, posteriormente, pode influenciar negativamente as taxas de mortalidade hospitalar.

A associação da mortalidade com outros fatores como choque séptico e insuficiência cardíaca encontrados em nossa coorte é bem conhecida e esperada.^{3,5,8,13}

Os fatores microbiológicos que aumentaram o risco de mortalidade hospitalar foram: endocardite relacionada ao *Staphylococcus aureus*, como previsto,^{8,15} e hemocultura negativa para endocardite¹⁴ (possivelmente devido à dificuldade no diagnóstico e administração de terapia oportuna e direcionada no último grupo de pacientes).

A obstrução valvar foi associada a maior mortalidade, e em metade dos pacientes foi relacionada à degeneração da prótese, seguida pela presença de grandes vegetações. Nas duas etiologias, a obstrução valvar pode contribuir para o agravamento da condição clínica do paciente, isto

Tabela 2 – Causas da não indicação de cirurgia cardíaca (31 pacientes)

Causa	Pacientes (n)
Comorbidades significativas:	21
Demência e comprometimento cognitivo com dependência nas atividades da vida diária	5
AVC isquêmico c/ sequelas pós-AVC significativas em pacientes com idade avançada ou comorbidades múltiplas	5
Idade avançada com comorbidades substanciais associadas	4
Pacientes com HIV não aderentes e com más condições clínicas gerais	4
Usuário de drogas intravenosas ativo com más condições clínicas gerais	1
Tumor maligno com prognóstico ruim	1
Alcoolismo grave com danos significativos nos órgãos	1
AVC hemorrágico (1º mês após o evento)	3
Bacteremia ativa em associação com foco infeccioso extracardíaco ativo	3
Morte quase após o diagnóstico (os médicos não tiveram chance de encaminhamento cirúrgico)	3
Diagnóstico pós-autópsia	1

AVC: acidente vascular cerebral.

Tabela 3 – Desfechos adversos durante a hospitalização e valor de P da análise univariada dos preditores de mortalidade hospitalar

Variável	Sobreviventes da EI (n = 92)	Não sobreviventes da EI (n = 42)	Total de casos de EI (n = 134)	Valor de p
Mortalidade hospitalar – n° (%)			42 (31,3)	
Desfechos adversos durante a hospitalização – n° (%)				
Insuficiência cardíaca	38 (41,3)	27 (64,3)	65 (48,5)	0,014*
Infecção não controlada localmente/complicação perianular	39(42,4)	16 (38,1)	55 (41)	0,639
Eventos embólicos	30 (32,6)	21 (50)	51 (38,1)	0,054
Choque séptico	8 (8,7)	19 (45,2)	27 (20,1)	< 0,001*

* Variável estatisticamente significativa. EI: endocardite infecciosa.

Tabela 4 – Modelo multivariável de regressão logística de preditores de mortalidade hospitalar – Modelo final (incluindo todas as espécies estreptocócicas)

Variável	Odds ratio (OR)	IC95%	p	Nagelkerke R ²
Insuficiência cardíaca prévia	3,88	0,90-16,70	0,069	
Febre	0,41	0,17-1,45	0,167	
<i>Staphylococcus aureus</i>	6,47	1,07-39,09	0,042*	
Espécie Estreptocócica	2,96	0,40-21,72	0,286	
Hemoculturas negativas	9,14	1,42-58,77	0,02*	
Obstrução valvar na ecocardiografia	8,57	1,11-66,25	0,039*	
Abscesso em ecocardiografia	4,14	0,89-19,21	0,07	0,622
Insuficiência cardíaca	4,98	1,31-18,92	0,018*	
Choque séptico	20,26	4,04-102,74	< 0,001*	
Eventos embólicos	1,98	0,53-7,36	0,309	
Cirurgia cardíaca	0,14	0,03-0,65	0,012*	
AUROC	< 0,001	0,88-0,97	0,926	

* Variável estatisticamente significativa. IC: intervalo de confiança.

Tabela 5 – Modelo multivariável de regressão logística dos preditores de mortalidade hospitalar - Modelo 2 (incluindo o organismo *Streptococcus gallolyticus*)

Variable	OR	IC95%	p	Nagelkerke R ²
Insuficiência cardíaca anterior	3,48	0,80-15,13	0,097	0,614
Febre	0,46	0,13-1,56	0,211	
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,05	0,87-19,00	0,076	
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	0,94	0,05-17,76	0,965	
Hemoculturas negativas	5,32	1,14-24,92	0,034*	
Obstrução valvar na ecocardiografia	11,97	1,27-112,91	0,030*	
Abscesso em ecocardiografia	3,73	0,84-16,62	0,085	
Insuficiência cardíaca	4,80	1,27-18,23	0,021*	
Choque séptico	16,03	3,59-71,53	< 0,001*	
Eventos embólicos	1,90	0,51-7,05	0,340	
Cirurgia cardíaca	0,17	0,04-0,72	0,017*	
AUROC	< 0,001	0,88-0,97	0,923	

* Variável estatisticamente significativa. IC: intervalo de confiança.

é, com insuficiência cardíaca, com sintomas congestivos ou baixo débito cardíaco, os quais podem levar à disfunção de múltiplos órgãos e à morte.

A valva aórtica foi a mais afetada (57,5%), diferentemente de outras séries em que a mais afetada foi a valva mitral.⁹ A EI do lado direito foi observada em 14,2%, valor superior aos 5 a 10% relatados.^{11,16} Isso pode ter ocorrido devido à maior incidência de consumidores de drogas ilícitas (13,4%) em comparação com outras séries,^{3,7-9,17} o que pode ser justificado pelas características culturais e sociais de nossa população, o que também pode contribuir para a maior taxa de mortalidade observada.

A endocardite valvar protética ocorreu em 25%, na faixa descrita na literatura (10 a 30%).^{3,7,8,13,14}

A EI associada à assistência médica representa até 30% dos casos de EI,^{8,13} e neste estudo ocorreu em 22,4%. Os agentes das espécies estafilocócica e estreptocócica foram os microrganismos mais isolados (cerca de 30%), conforme esperado.^{3,7,8,15} A hemocultura negativa para EI ocorreu em 21,6%, proporção que se sobrepõe aos dados encontrados na literatura (2,1- 35%).^{8,14,18}

O ecocardiograma transesofágico (ETE) foi realizado em 88% dos pacientes. Os demais pacientes não tinham condições clínicas para realizar um ETE ou morreram antes da realização do exame. Os dois principais achados ecocardiográficos foram vegetações (79,1%) e regurgitação valvar (51,5%).

Devido à falta de PET/TC 18F-FDG e disponibilidade de SPECT/TC com leucócitos radiomarcados em nosso centro, apenas 1 paciente realizou PET/TC 18F-FDG (em outro centro), e nenhum realizou SPECT/TC com leucócitos radiomarcados.

Conforme esperado, a insuficiência cardíaca foi o principal evento adverso observado durante a internação (48,5%).^{3,8}

Complicações, tempo de internação e mortalidade permanecem altas na EI,¹ e nossos dados destacam esses fatos.

Este estudo identificou os aspectos de alto risco em pacientes com endocardite em nossa coorte. A identificação precoce desses pacientes pode ser útil na melhora dos desfechos, através do manejo mais próximo e com a realização mais rápida de cirurgia cardíaca, quando indicada.

Esses resultados são importantes não apenas para os médicos, já que destacam os fatores de risco de morte, mas também para os cirurgiões cardíacos, pois demonstraram o bom impacto no prognóstico da cirurgia cardíaca.

É importante continuar com investigações adicionais para identificar outros fatores que possam minimizar os níveis de mortalidade da EI, além de utilizar os tratamentos mais conhecidos.

Limitações

Este estudo teve um desenho retrospectivo e as informações foram limitadas a prontuários médicos. A ausência de dados sistematicamente coletados (como medidas ecocardiográficas), derivada do desenho do estudo, impossibilitou estimar com maior profundidade o impacto da EI em outras importantes variáveis da saúde.

Este estudo também foi realizado em um único centro sem cirurgia cardíaca no local, e a variação regional no diagnóstico, tratamento e microbiologia local da EI podem ter influenciado os resultados impedindo a robustez das conclusões. É improvável que o poder do tamanho amostral tenha sido adequado para avaliar a mortalidade hospitalar e os fatores de risco. O viés de referência, particularmente em pacientes não aceitos para cirurgia cardíaca, precisa ser reconhecido como uma limitação.

Conclusões

De acordo com nossos dados, os fatores de risco para mortalidade hospitalar foram: desenvolvimento de insuficiência cardíaca ou choque séptico, evidência de obstrução valvar no ecocardiograma, etiologia do *Staphylococcus aureus* ou hemocultura negativa para endocardite. O tratamento invasivo

por cirurgia diminuiu significativamente o risco de mortalidade. Esses resultados são importantes para todos os interessados, e enfatizam a importância de uma equipe multidisciplinar para o tratamento da endocardite (com especialistas em Medicina Interna, Cardiologia, Microbiologia, Doenças Infecciosas, Cirurgia Cardíaca), a fim de abordar todas as características associadas ao aumento da mortalidade.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Cruz I, Broa AL; Obtenção de dados: Marques A, Cruz I, Alegria S, Gomes AC, Broa AL; Análise e interpretação dos dados: Marques A, Cruz I, Gomes AC, Broa AL; Análise estatística: Marques A, Caldeira D, Broa AL; Redação do manuscrito: Marques A, Caldeira D, Alegria S; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Caldeira D, João I, Pereira H.

Referências

1. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012; 379(9819):965–75.
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes Manuel J, Bongioni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis (ESC). *Eur Heart J*. 2015. 36(44):3075–123.
3. Kraljic V, Ivancic S, Gezman P, Barsic B. Association Between Cardiac Surgery and Mortality Among Patients with Infective Endocarditis Complicated by Sepsis and Septic Shock. *Shock*. 2018;49(5):536–42.
4. Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, Crapis M, Carosi G, Scotton PG, et al. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. *Infection*. 2012; 40(5):527–35.
5. Olmos C, Vilacosta I, Fernandez C, Lopez J, Sarria C, Ferrera C, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *European Heart Journal*. 2013; 34(26):1999–2006.
6. 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.
7. Ferreira JP, Gomes F, Rodrigues P, Abreu MA, Maia JM, Bettencourt P, et al. Left-sided infective endocarditis: Analysis of in-hospital and medium-term outcome and predictors of mortality. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(10):777–84.
8. Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, Nencioni C, Valentini S, Guerrini F, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(1):27–35.
9. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):463–73.
10. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med*. 1994;96(3):200–9.
11. Mihos CG, Capoulade R, Yucel E, Picard MH, Santana O. Surgical Versus Medical Therapy for Prosthetic Valve Endocarditis: A Meta-Analysis of 32 Studies. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(3):991–1004.
12. Anantha Narayanan M, Mahfood Haddad T, Kalil AC, Kanmanthareddy A, et al. Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2016;102(12):950–7.
13. Lalani T, Chu VH, Park LP, Cecchi E, Corey GR, Durante-Mangoni E, et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med*. 2013;173(16):1495–504.
14. Díez-Villanueva P, Muñoz P, Marín M, Bermejo J, de Alarcón González A, Fariñas MC, et al. Infective endocarditis: Absence of microbiological diagnosis is an independent predictor of in-hospital mortality. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 1;220:162–5.
15. Asgeirsson H, Thalme A, Weiland O. Staphylococcus aureus bacteraemia and endocarditis - epidemiology and outcome: a review. *Infect Dis (Lond)*. 2017;50(3):1–18.
16. Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J, Freedman TL, Vlahov D. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. *J Infect Dis*. 2002;185(12):1761–6.
17. Wurcel AG, Anderson JE, Chui KK, Skinner S, Knox TA, Snyderman DR, et al. Increasing infectious endocarditis admissions among young people who inject drugs. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(3):ofw157.
18. Lamas CC, Fournier PE, Zappa M, Brandao TJ, Januario-da-Silva CA, Correia MG. Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical comparison between blood culture-negative and blood culture-positive cases. *Infection*. 2016;44(4):459–66.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Garcia Orta sob o número de protocolo 31/2017. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.



Endocardite Infecciosa: Ainda uma Doença Mortal

Infective Endocarditis: Still a Deadly Disease

Cristiane da Cruz Lamas^{1,2,3} 

Coordenação de Ensino e Pesquisa, Instituto Nacional de Cardiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Centro Hospitalar, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO),³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Fatores de Risco para Mortalidade Hospitalar na Endocardite Infecciosa

A importante questão da mortalidade intra-hospitalar em endocardite infecciosa (EI) é discutida por Marques et al.,¹ A mortalidade intra-hospitalar na coorte *International Collaboration in Endocarditis* (ICE) (2000-2005) foi de 18%,² semelhante à taxa de 17% na grande coorte europeia publicada recentemente,³ inaceitavelmente altas, considerando que a maioria dos pacientes incluídos era de países desenvolvidos e registros voluntários.

No presente artigo, a mortalidade hospitalar foi de 42/134 (31,3%), superior ao esperado. Os fatores de risco identificados para mortalidade intra-hospitalar foram etiologia por *Staphylococcus aureus*, hemoculturas negativas, evidência de obstrução valvar no ecocardiograma, insuficiência cardíaca secundária à EI e choque séptico. A cirurgia cardíaca foi um fator protetor para mortalidade. Para mim, a mensagem mais importante é “a cirurgia cardíaca foi um fator protetor para mortalidade”. Isso foi demonstrado em vários estudos.¹⁻⁶

O tratamento cirúrgico é necessário em aproximadamente metade dos pacientes com EI devido a complicações graves, das quais a insuficiência cardíaca (aguda ou crônica agudizada) é a mais frequente, ocorrendo em 40 a 60% dos casos.⁷ Representa a indicação mais comum de cirurgia em EI de válvula nativa esquerda. A cirurgia pode precisar ser realizada em caráter de emergência (dentro de 24 horas) ou de urgência (dentro de alguns dias, 7 dias), independentemente da duração do tratamento com antibióticos, ou após 1 ou 2 semanas de tratamento com antibióticos.⁷ Embora não esteja claro qual é o melhor momento,^{6,8} certamente antes do instalação da insuficiência cardíaca aguda parece ser uma boa hora.⁹

Uma revisão sistemática e uma meta-análise avaliaram artigos em que foram realizadas intervenções cirúrgicas precoces versus tardias ou tratamento conservador para EI.⁵ A definição utilizada para cirurgia valvar precoce nesta publicação foi a realização de cirurgias com 20 dias ou menos de diagnóstico de EI ou durante a hospitalização inicial. A mortalidade por todas as causas foi mencionada em 21 estudos e, no grupo que foi submetido à cirurgia precoce, foi significativamente menor do que no grupo sem intervenção cirúrgica precoce

(OR 0,61, IC 95% 0,50 a 0,74, $p < 0,001$). A heterogeneidade foi alta entre os estudos incluídos. No entanto, em relação à mortalidade intra-hospitalar, um total de 11 estudos relatou-a e não houve diferença significativa entre os grupos de cirurgia precoce e terapia convencional.⁵

Wang et al.,⁸ abordaram a questão do momento da cirurgia em pacientes com diagnóstico definitivo de EI do lado esquerdo, de acordo com os critérios de Duke modificados que foram submetidos a cirurgia cardíaca durante a hospitalização-índice.⁸ Essa foi uma coorte prospectiva do estudo ICE-PLUS e avaliou 485 pacientes submetidos à cirurgia durante a mesma hospitalização. É importante observar que os casos de EI relacionados a dispositivo foram excluídos da análise, assim como acidente vascular cerebral hemorrágico antes da cirurgia, EI nosocomial e realização da cirurgia mais de 60 dias após a hospitalização. Um modelo de regressão logística multivariada foi adequado para calcular um escore de propensão (probabilidade) para o tratamento cirúrgico precoce. A mediana do tempo até a cirurgia foi de 7 dias (IQR 2-15). Pacientes submetidos à cirurgia mais precocemente apresentaram uma porcentagem menor de insuficiência cardíaca preexistente (antes do diagnóstico de EI), mas uma taxa mais alta de insuficiência cardíaca aguda; não foi encontrada diferença na sobrevida em 6 meses entre os quartis (Quartil 1, dia da cirurgia 0 ou 1; Q2, dia 2 a 6; Q3 dia 7 a 15; Q4 mais de 15 dias) do tempo cirúrgico. O risco de mortalidade em 6 meses foi maior nos pacientes submetidos à cirurgia nos primeiros 2 dias após a hospitalização ou transferência. Os autores concluíram que o uso rotineiro de cirurgia muito precoces para qualquer indicação não é apoiado pelos dados atuais.⁸

O estudo EURO-ENDO envolveu uma coorte prospectiva de 3.116 pacientes adultos (2.470 da Europa), nos anos de 2016 a 2018 com diagnóstico de EI provável ou definitivo.³ A cirurgia cardíaca foi indicada em 2.160 (69,3%) pacientes, mas no final, foi realizada em apenas 1.596 (73,9%), sendo que a mortalidade hospitalar ocorreu em 532 (17,1%) pacientes e foi mais frequente na EI de prótese valvar.⁹ Os preditores independentes de mortalidade foram o índice de Charlson, creatinina > 2 mg/dL, insuficiência cardíaca congestiva, maior diâmetro da vegetação > 10 mm, complicações cerebrais, abscesso e falha na realização da cirurgia, quando indicada. As indicações cirúrgicas foram hemodinâmicas em 46,3% dos casos, embólicas em 32,1% e infecciosas em 64,2% (este último percentual muito diferente de outras grandes séries de EI).

A cirurgia foi realizada de maneira emergencial em 6,7%, como urgência em 24,8%, além da 1ª semana em 32% e de maneira eletiva em 36,5%. Ter uma indicação para cirurgia e não ser submetido a ela foi o grupo com maior mortalidade no

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Endocardite/complicações; Endocardite/cirurgia; Mortalidade Hospitalar; Comorbidades; Choque Séptico; Ecocardiografia/métodos.

Correspondência: Cristiane da Cruz Lamas •

Rua das Laranjeiras, 374, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: cristianelamas@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190809>

estudo e constituiu a principal mensagem do artigo. É importante ressaltar que o principal motivo para a não realização da cirurgia foi a morte dos pacientes antes da cirurgia (53%).³

Está claro que é importante encaminhar precocemente para avaliação cirúrgica por uma equipe experiente no tratamento da endocardite e realizar a cirurgia em tempo hábil. O prazo entre a indicação cirúrgica e a cirurgia foi de 2 semanas no artigo de Marques et al.¹ Apenas um terço dos pacientes foi operado e 2/3 dos pacientes não tiveram indicação de cirurgia devido a comorbidades significativas.¹

Em um estudo observacional multicêntrico sobre EI, o tratamento cirúrgico para EI foi realizado em 733 pacientes, o que representou 57% de todos os pacientes e 76% dos pacientes com indicação cirúrgica.⁶ A média da idade foi 57 anos para pacientes submetidos à cirurgia, estatisticamente diferente em comparação aos 68 anos para aqueles que não foram submetidos à cirurgia. Os pacientes submetidos à cirurgia tiveram maior probabilidade de apresentar nova insuficiência mitral ou aórtica moderada ou grave, perfuração valvar ou abscesso e embolização. Por outro lado, pacientes que não foram submetidos ao tratamento cirúrgico para EI tiveram maior probabilidade de apresentar comorbidades, como doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca anterior, diabetes mellitus e doença renal moderada / grave (os achados de comorbidades são semelhantes³) e de ter infecção causada por *S. aureus*. A mortalidade intra-hospitalar foi de 26% vs. 14,8% e mortalidade em 6 meses foi de 31,4% vs. 17,5% entre os pacientes que não foram submetidos à cirurgia em comparação com os que foram submetidos, respectivamente. Os motivos da não realização da cirurgia para aqueles que tinham indicações cirúrgicas foram um prognóstico ruim, independentemente do tratamento (33,7%), instabilidade hemodinâmica (19,8%), óbito antes da cirurgia (23,3%), acidente vascular cerebral (22,7%) e sepse (21,0 %). A sepse foi o fator único associado ao manejo não cirúrgico da EI por *S. aureus* em comparação com outras causas microbiológicas, e a mediana do escore STS-IE para pacientes que não tinham EI por *S. aureus* foi maior (32) em comparação com 24 em pacientes não-*S. aureus*, com significância estatística.

No estudo de Marques et al.,¹ como esperado, o choque séptico foi associado à mortalidade, com um OR de 20. A sepse continua sendo um desafio, com taxas de mortalidade muito altas em todo o mundo, principalmente quando associada ao choque.¹⁰ As principais medidas terapêuticas são abordadas na *Surviving Sepsis Campaigns*, das quais a versão mais recente reforça a rapidez no início de fluidos intravenosos, coleta de hemoculturas, início de antibióticos apropriados logo após isso, medidas de lactato e, principalmente, início das drogas vasoativas prontamente (em 1 hora) se os fluidos intravenosos não normalizarem a pressão arterial e os níveis de lactato.¹¹

Apesar dos benefícios da cirurgia na sobrevivência, muitas mortes ocorrem após a cirurgia, e os escores prognósticos

da cirurgia valvar na EI foram debatidos nos últimos anos. As taxas de mortalidade no estudo EUROENDO³ mostram que, a mortalidade hospitalar pós-cirurgia cardíaca foi de 170/532 (32%) no geral, 74/187 (39,6%) se fosse EI protética, e 79/286 (27,6%) se fosse EI de válvula nativa. Um pequeno estudo recente de nossa equipe incluiu 154 pacientes submetidos a cirurgia para EI de 2006 a 2016; eram em sua maioria do sexo masculino (66,9%) e a média de idade era de $42,7 \pm 15$ anos.¹² Valvopatia reumática estava presente em 31,2%; os microrganismos isolados mais frequentemente foram estreptococos do grupo *viridans* (29,9%), seguidos por culturas negativas em 26,6% dos pacientes. A principal indicação cirúrgica foi insuficiência cardíaca (65,6%), e a mortalidade hospitalar foi de 17,5%. Na análise multivariada, as variáveis consideradas estatisticamente significantes para óbito foram bloqueio atrioventricular, choque cardiogênico, diabetes mellitus insulino dependente, Gram-negativos não HACEK como etiologia da EI e uso de inotrópicos. A sensibilidade calculada para isso foi de 88,9% e a especificidade, de 91,8%; a AUC foi de 0,97. Isso foi chamado de escore INC-Rio e um aplicativo para foi criado para Android (endocarditeinc.org).

No presente estudo,¹ a EI com hemocultura negativa foi associada à mortalidade; uma publicação do nosso grupo mostrou que, embora não houvesse diferença na mortalidade para EI com hemocultura positiva e EI com hemocultura negativa, esta última estava associado a mais insuficiência cardíaca, que é o principal fator associado à morte na EI e o principal motivo para indicar cirurgia cardíaca na maioria das séries.¹³

Em conclusão, o trabalho de Marques et al, apesar de limitado em suas inferências devido à natureza de estudo retrospectivo, de centro único, é importante, pois chama a atenção dos cardiologistas para a questão da mortalidade muito alta associada a EI, principalmente em um centro sem cirurgia cardíaca. A mensagem importante é dada: a EI do lado esquerdo é frequentemente uma doença cirúrgica, e um “endocarditis team” é mais rápido em reconhecer e tratar melhor essa condição, especialmente no que diz respeito à indicação de cirurgia, esperamos que no momento mais apropriado.

Agradecimentos

Agradeço ao Dr. Carlos Rochitte, Editor-chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, pela oportunidade de debater endocardite infecciosa nesta prestigiada revista, e aos meus colegas do Instituto Nacional de Cardiologia por sua parceria no “endocarditis team” e no Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares.

Fontes de Financiamento

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ); bolsa Jovem Cientista do Nosso Estado, # E26/202.782/2015).

Referências

1. Marques A, Cruz I, Caldeira D, Alegria S, Gomes AC, Broa AL et al. Risk Factors for In-Hospital Mortality in Infective Endocarditis. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(1):1-8.
2. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: The International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169(5):463-73.
3. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2019;40(39):3222-32.
4. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet.* 2012; 379(9819):965-75.
5. Anantha Narayanan M, Mahfood Haddad T, Kalil AC, Kanmanthareddy A, Suri RM, Mansour G, et al. Early versus late surgical intervention or medical management for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2016;102(12):950-7.
6. Chu VH, Park LP, Athan E, Delahaye F, Freiburger T, Lamas C, et al. Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Circulation.* 2015 Jan 13;131(2):131-40.
7. Habib G, Lancellotti P, Antunes Manuel J, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis (ESC). *Eur Heart J.* 2015. 36(44):3075-123.
8. Wang A, Chu V, Athan E, Delahaye F, Freiburger T, Lamas C, et al. Association between the timing of surgery for complicated, left-sided infective endocarditis and survival. *Am Heart J.* 2019 Apr;210:108-16.
9. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for Infective Endocarditis: who and when? *Circulation.* 2010;121(9):1141-52.
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;215(8):801-10.
11. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):925-8.
12. Martins ABB. Avaliação do desempenho de escores de prognóstico de cirurgia cardíaca em pacientes submetidos à troca valvar por endocardite infecciosa no Instituto Nacional de Cardiologia, anos de 2006 a 2016. Dissertação. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Cardiologia; 2016.
13. Lamas CC, Fournier PE, Zappa M, Brandao TJ, Januario-da-Silva CA, Correia MG et al. Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical comparison between blood culture-negative and blood culture-positive cases. *Infection.* 2016;44(4):459-66.



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

Determinantes da Desproporção de Prótese Aórtica em Hospital de Atendimento de Saúde Pública Brasileiro: Pacientes Grandes ou Próteses Pequenas?

Determinants of Aortic Prosthesis Mismatch in a Brazilian Public Health System Hospital: Big Patients or Small Prosthesis?

Maria Estefania Otto,¹ Fernando Antibas Atik,¹ Marcelo do Nascimento Moreira,¹ Luiz Carlos Madruga Ribeiro,¹ Bianca Corrêa Rocha de Mello,¹ Joyce Gomes Elias Lima,¹ Maiara Sanchez Ribeiro,¹ Ana Carolina Pereira Matos Domingues,¹ Reyna Pinheiro Calzada,¹ Armindo Jreige Jr.,¹ Larissa Lucas Schloicka,¹ Philippe Pibarot²

Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (ICDF),¹ Brasília, DF – Brasil

Québec Heart & Lung Institute - Valvular Heart Diseases,² Quebec – Canadá

Resumo

Fundamento: A desproporção entre o tamanho da prótese aórtica-paciente (DPP) está associada a maior mortalidade.

Objetivo: Determinar a frequência e avaliar variáveis pré-operatórias associadas à DPP acentuada no cenário da saúde pública em hospital terciário.

Métodos: 316 pacientes submetidos à troca valvar aórtica (TVA), com ecocardiograma realizado nos primeiros 30 dias após cirurgia, foram analisados retrospectivamente. A área de orifício efetivo indexado (AOEi) da prótese foi utilizada para classificar os pacientes em três grupos de acordo com a DPP, considerando o índice de massa corporal (IMC): DPP acentuada (AOEi) < 0,65 cm²/m², DPP discreta a moderada (AOEi, 0,65 cm²/m² – 0,85 cm²/m²) e sem DPP (iEOA > 0,85 cm²/m²) para IMC < 30 kg/m² e DPP acentuada (AOEi) < 0,55 cm²/m², discreta a moderada (AOEi, 0,55 cm²/m² – 0,70 cm²/m²) e sem DPP (AOEi > 0,7 cm²/m²) para IMC > 30 kg/m². Significância estatística foi considerada com p < 0,05.

Resultados: A AOEi foi obtida em 176 pacientes. A frequência de DPP acentuada foi de 33,4% e moderada de 36,2%. Pacientes com DPP acentuada foram mais jovens e com maior IMC, mas menor diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo (DVSVE). As variáveis independentes que podem predizer DPP acentuada são: gênero masculino, IMC > 25 kg/m², idade < 60 anos, DVSVE < 21 mm e etiologia reumática com área sob a curva ROC de 0,82.

Conclusão: A frequência de DPP acentuada é alta em uma população brasileira submetida à TVA no Sistema Público de Saúde. Os principais determinantes de DPP acentuada são: valvulopatia reumática, gênero masculino, IMC alto, idade < 60 anos e menor DVSVE. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):12-22)

Palavras-chave: Próteses Valvulares Cardíacas/cirurgia; Percepção de Tamanho; Índice de Massa Corporal; Cuidados Pré-Operatórios; Cuidados Pós-Operatórios; Ecocardiografia/métodos.

Abstract

Background: Prosthesis-patient mismatch (PPM) is associated with worse outcomes.

Objective: Determine the frequency and evaluate preoperative variables independently associated with severe PPM in a tertiary hospital focused on Public Health Care.

Methods: A total of 316 patients submitted to aortic valve replacement, who had echocardiography performed within the first 30 days after surgery, were retrospectively analyzed. The indexed effective orifice area (iEOA) of the prosthesis was used to classify the patients into three groups, according to PPM, considering body mass index (BMI): severe PPM (iEOA) < 0.65 cm²/m², mild to moderate PPM (iEOA, 0.65 cm²/m² – 0.85 cm²/m²) and without PPM (iEOA > 0.85 cm²/m²) for a BMI < 30 kg/m² and severe PPM (iEOA) < 0.55 cm²/m², mild to moderate (iEOA, 0.55 cm²/m² – 0.70 cm²/m²) and without PPM (iEOA > 0.7 cm²/m²) for a BMI > 30 kg/m². Statistical significance was considered when p < 0.05.

Results: iEOA was obtained in 176 patients. The frequency of severe and moderate PPM was 33.4% and 36.2%, respectively. Severe PPM patients were younger and had larger BMI, but smaller left ventricular outflow tract diameter (LVOTD). The independent variables used to predict severe PPM were male gender, BMI > 25 kg/m², age < 60 years, LVOTD < 21 mm, and rheumatic etiology with an area under the ROC curve of 0.82.

Conclusion: The frequency of severe PPM is high in a Brazilian population representative of the Public Health System, and it is possible to predict PPM from preoperative variables such as rheumatic valvular disease, gender, BMI, age and LVOTD. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):12-22)

Keywords: Heart Valve Prosthesis/surgery; Size Perception; Body Mass Index; Preoperative Care; Postoperative Care; Echocardiography/methods.

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

Correspondência: Maria Estefania Otto •

Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (ICDF) - AOS 02 Bloco B Apto 604. CEP 70660-022, Brasília, DF – Brasil

E-mail: mariaestefaniaotto@gmail.com

Artigo recebido em 19/10/2018, revisado em 06/02/2019, aceito em 10/03/2019

DOI: 10.5935/abc.20190231

Introdução

O conceito de desproporção entre tamanho de prótese e paciente (DPP) após a troca de valva aórtica (TVA) ocorre quando a área do orifício efetivo indexado para superfície corpórea (AOEi) da prótese inserida é pequena em relação ao tamanho do paciente.¹ A DPP foi descrita pela primeira vez em 1978,² quando foi estabelecido seu impacto negativo na morbidade, mortalidade e remodelamento ventricular esquerdo.³⁻⁶ Gradientes transprotéticos em pacientes com DPP variam com o débito cardíaco, que por sua vez é determinado pela área de superfície corporal (ASC) e a relação de AOEi e gradiente de pressão é curvilínea. Portanto, AOEi menores que $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ geram gradientes mais altos com consequências para o ventrículo esquerdo (VE).²

A incidência de DPP é variável na faixa de 20 a 70% para DPP moderada e 5 a 20% para DPP acentuada.^{2,3} DPP acentuada é associada com aumento de 1,8 vezes na mortalidade,³ tanto precoce^{7,8} como tardia;⁵⁻⁸ especialmente em pacientes com disfunção de VE preexistente.^{5,7} A DPP está associada à redução da capacidade funcional, menor regressão da massa do VE e degeneração acelerada das próteses biológicas.⁶

Vários fatores foram associados à ocorrência de DPP acentuada, tais como idade avançada,³ gênero feminino,⁴ maior ASC e índice de massa corporal (IMC), presença de diabetes, hipertensão arterial, anel valvar aórtico pequeno ($< 21 \text{ mm}$)⁵ e implante de biopróteses.⁶

Existem poucos estudos sobre a incidência e impacto da DPP no Brasil. Oliveira et al. observaram 17% dos pacientes com $\text{iAOEi} < 0,75 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ sem aumento da mortalidade durante 10 anos de seguimento.⁹ No entanto, algumas características interessantes são específicas da população brasileira, como a maior prevalência de febre reumática, frequência alta de pacientes com ASC pequena e implante de próteses com AOEi não relatadas nos valores de referência fornecidos nas diretrizes das sociedades médicas.^{1,10} Além disso, a análise dos fatores pré-operatórios que predizem a ocorrência de DPP é essencial para a sua prevenção.^{11,12}

O objetivo deste estudo foi avaliar a frequência de DPP numa população representativa tratada pelo Sistema Público de Saúde no Brasil e identificar os fatores pré-operatórios associados à ocorrência de DPP acentuada.

Métodos

Neste estudo transversal retrospectivo realizado de janeiro de 2011 a julho de 2016, incluímos pacientes com idade superior a 18 anos submetidos à TVA cirúrgica. Os pacientes que evoluíram para óbito antes do primeiro ecocardiograma pós-operatório ou com dados clínicos e ecocardiográficos incompletos foram excluídos. O consentimento informado foi obtido de cada paciente e o protocolo do estudo está em conformidade com as diretrizes éticas da Declaração de Helsinki de 1975. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Pesquisa do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal.

Todos os indivíduos foram submetidos à TVA cirúrgica e ao ecocardiograma transtorácico (ETT) no prazo de 30 dias após a cirurgia. Trezentos e dezesseis (316) pacientes preencheram os critérios de inclusão. No entanto, os dados de AOEi para

determinar o grau de DPP estavam disponíveis somente para 176 pacientes. Os dados de área do orifício efetivo indexado não foram encontrados no laudo de 140 pacientes, apesar de terem sido procurados para cálculo em imagens no servidor do hospital. O cálculo desse valor tornou-se obrigatório no nosso Laboratório de Ecocardiografia após a publicação da diretriz europeia de próteses.¹

A avaliação ecocardiográfica foi realizada seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (SAE), obtendo imagens bidimensionais de Doppler pulsátil e contínuo, com os sistemas de ultrassom Philips HDI 5000, HD 7, iE33 ou GE E9, utilizando o transdutor multifrequencial de 2-5 Hz. O volume do átrio esquerdo e a fração de ejeção (FE) foram obtidos pelo método de Simpson (para FEVE $< 53\%$) ou Teicholz (para FEVE $\geq 53\%$). A massa do VE foi calculada pela fórmula de Devereux (medida a partir do modo M ou bidimensional) e indexada pela ASC.¹³ Os diâmetros do VE foram obtidos pelo modo M ou bidimensional.¹³ O diâmetro da via de saída do VE (DVSVE) foi avaliado no plano antes da valva aórtica.^{1,10,14} Os gradientes de pico e médio, a razão da integral velocidade-tempo (VTI) da via de saída do VE e prótese aórtica e o cálculo de AOEi foram realizados de acordo com as recomendações da SAE. $\text{AOEi} = (\text{área VSVE} \times \text{VTI VSVE}) / \text{VTI aórtico}$.^{1,10} O EOA calculado foi indexado pela ASC calculado pela fórmula de Dubois e Dubois $\text{ASC} = (\text{Peso } 0,425 \times \text{Altura } 0,725) \times 0,007184$ e foi usado para identificar o grau de DPP.^{1,5}

Definições do PPM

Definição #1: A DPP é definida como acentuada se AOEi for $< 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, moderada se AOEi estiver entre $0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ e $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ e ausente se AOEi $> 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.

Definição #2: Ajustada para o IMC por recomendação da Diretriz Europeia.¹ Nessa definição, são utilizados pontos de corte mais baixos de AOEi para pacientes com $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$. DPP moderada se AOEi for $< 0,70 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ e acentuada se AOEi $< 0,55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.

Definição #3: DPP acentuada é definida com base no gradiente transprotético médio $> 20 \text{ mmHg}$.

Foram testadas três definições diferentes para a DPP nesta população de estudo para verificar qual delas identificaria melhor as variáveis independentes que determinam desproporção.

Análise Estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas em média e desvio padrão e as categóricas em números absolutos e porcentagens com intervalos de confiança, quando necessário. As médias dos três grupos com DPP foram comparadas com "One-Way" ANOVA, após o teste de normalidade de Shapiro-Wilk, e com comparação de médias pelo teste de Tukey. Para variáveis categóricas foi utilizado teste de Qui-quadrado para comparação das proporções ou frequências. A associação entre as variáveis pré-operatórias e a ocorrência de DPP acentuada foram analisadas por meio da regressão de Poisson com modelo de variância robusta. Na análise univariada, avaliou-se a associação entre cada variável independente e a ocorrência de DPP. Aquelas que apresentaram $p < 0,1$ foram selecionadas para entrada na análise multivariada.

Os modelos de análise multivariável foram construídos pela exclusão consecutiva de uma variável de cada vez, por apresentar o maior valor de p do teste de Wald, conforme descrito por Hosmer e Lemeshow. Os dados para modelos multivariáveis foram completos para 148 pacientes.

Uma análise da curva ROC foi realizada para avaliar a capacidade de predição do valor do modelo multivariado para DPP acentuada. A curva ROC foi aplicada somente no modelo de definição com maior número de variáveis independentes que, no caso, foi a Definição #2.

As análises foram conduzidas pelo software SAS 9.4 e $p < 0,05$ foi considerado significativo para análises gerais.

Resultados

Frequência e Comparação de Grupos com DPP

DPP acentuada e moderada ocorreram em 33,4% e 36,2% dos pacientes, respectivamente. As Tabelas 1 e 2 comparam as características clínicas e ecocardiográficas dos 3 grupos. Apesar de 19% (34 pacientes de 176 com dados de DPP) dos pacientes apresentarem etiologia reumática, poucos apresentavam lesão mitral significativa e foram submetidos a procedimento concomitante (tabela 1). Houve a perda de dados de AOEi em 140 pacientes que apresentavam gradiente médio de $18,7 \pm 7$ mmHg e pico $32,1 \pm 5$ mmHg. Pacientes com DPP acentuada eram mais

jovens e apresentavam maior ASC e IMC, menor DVSVE e maior prevalência de cardiopatia reumática. Houve uma baixa incidência de ampliação da via de saída do VE na cirurgia em todos os grupos. A Tabela 3, que mostra os tipos e números de próteses implantadas, foi apresentada de forma descritiva de acordo com o tipo, número e categoria de DPP. Havia um amplo espectro de tipos e tamanhos de próteses utilizadas na TVA, o que impossibilita a análise da associação entre tipo de prótese, número da prótese e grau de DPP. Os dados da Tabela 3 são muito esparsos para permitir qualquer modelo estatístico. A bioprótese de Saint Jude foi implantada em 58% dos pacientes (é a mais frequente), mas não há uma representação estatística.

Determinantes pré-operatórios de DPP acentuada

Determinantes de DPP acentuada de acordo com a definição # 1 (EOA indexado $< 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)

Na análise univariada (Tabela 4), houve associação entre DPP acentuada e as seguintes variáveis: idade < 60 anos, $\text{ASC} > 1,74 \text{ m}^2$, $\text{IMC} > 25 \text{ Kg/m}^2$, $\text{DVSVE} < 2,1 \text{ cm}$, doença reumática, como a etiologia da doença valvar aórtica, e não ampliação da VSVE. Ao se analisar de forma multivariada as mesmas variáveis, com exceção da ampliação da VSVE, as mesmas se mantiveram significativas. O indicador de tolerância para multicolinearidade foi de 0,78, indicando que não há forte multicolinearidade entre as variáveis independentes.

Tabela 1 – Características clínicas para DPP (176 pacientes Definição #2)

	Sem DPP 30.4%(54)	DPP Moderada 36.2% (64)	DPP Acentuada 33.4% (58)	p
Idade (Anos)	$55 \pm 17^+$	$60 \pm 15^+$	$52 \pm 16^+$	0,033
Gênero fem/masc %	11/19	15/21,2	14/20,4	0,78
ASC (m^2)	$1,70 \pm 0,24$	$1,71 \pm 0,17^+$	$1,8 \pm 0,21^+$	0,016
IMC (kg/m^2)	$25 \pm 3,37$	$26 \pm 4,42^+$	$27 \pm 5,17^+$	0,03
PAS (mmHg)	$120 \pm 15^+$	$117 \pm 18^+$	$111 \pm 15^+$	0,03
PAD (mmHg)	$72 \pm 14^+$	$66 \pm 11^+$	68 ± 13	0,028
FC bpm	83 ± 14	83 ± 14	87 ± 13	0,26
HAS%	17,6	22,1	17,6	0,54
Diabetes%	2,8	5,1	4,6	0,77
RM%	6,3	8	4	0,25
Doença Renal	1	2	1	0,4
Ampliação VSVE %	1,7	1,1	3,4	0,27
Cirurgia valvar mitral %	0	1,14	0,57	0,63
Etiologia da Valvopatia (%)				0,0033
Reumática	4(9,5)	8(14,55) [*]	22(43,1) [*]	
Degenerativa	21(50)	29(52,8)	19(37,3)	
Congênita (Bicúspide)	11(26,2)	10(8,2)	7(13,7)	
Dilatação da aorta	6(14,3)	8(14,6)	3(5,9)	
Tipo de prótese Biol/Mec %	24/6,4	31/5,2	31,4/2	0,27

⁺ $p < 0,05$ entre sem DPP e DPP moderada. ^{*} $p < 0,05$ entre DPP moderada e acentuada. DPP: desproporção prótese-paciente; ASC: área de superfície corpórea; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; HAS: hipertensão arterial sistêmica; RM: revascularização miocárdica; VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo; Biol: biológica; Mec: mecânica.

Tabela 2 – Dados de Ecocardiograma pós-operatórios de acordo com a DPP (176 pacientes- Definição# 2)

	Sem DPP 30.4% (54)	DPP Moderada 36.2% (64)	DPP Acentuada 33.4% (58)	p
FEVE %	57 ± 14%	60 ± 14%	58 ± 14%	0,75
Vmax Ao cm/s	273 ± 15 [†]	306 ± 25 [†]	335 ± 18 [*]	< 0,002
Gradiente pico (mmHg)	30 ± 14 [†]	37 ± 14 [†]	45,1 ± 20 [*]	< 0,0001
Gradiente médio (mmHg)	18 ± 8 [†]	21 ± 8 [†]	28 ± 13 [*]	< 0,0001
AOE cm ²	1,78 ± 0,43 [†]	1,3 ± 0,2 [†]	0,52 ± 0,1 [*]	< 0,0001
AOEi cm ² /m ²	1,05 ± 0,17 [†]	0,73 ± 0,06 [†]	0,51 ± 0,1 [*]	< 0,0001
VTI VSVE/VTI VAo	0,49 ± 0,1 [†]	0,41 ± 0,07 [†]	0,33 ± 0,08 [*]	< 0,0001
DVSVE (cm)	2,15 ± 0,3 [†]	2,02 ± 0,24 [†]	1,92 ± 0,22 [*]	0,04
Massa VE indexada g/m ²	115 ± 42	119 ± 38	117 ± 35	0,84
Volume do AE index ml/m ²	32 ± 12	33 ± 10	33 ± 12	0,72
Aorta Ascendente cm	3,6 ± 0,72	3,6 ± 0,74	3,5 ± 0,56	0,29

[†] p < 0,05 Entre sem DPP e DPP moderada. * p < 0,05 Entre DPP moderada e acentuada. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AOE: área do orifício efetivo da prótese aórtica; AOEi: área do orifício indexado da prótese aórtica; VTI: integral velocidade-tempo; VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo; VAo: valva aórtica; DVSVE: diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.

Determinantes da PPM acentuada, de acordo com a definição # 2 (AOEi < 0,65 cm²/m² para pacientes com IMC < 30 kg/m² e AOEi < 0,55 cm²/m² para IMC > 30 kg/m²)

Além das variáveis independentes descritas na análise acima, utilizando o valor de corte < 0,65 cm²/m² para DPP acentuada, encontramos o gênero masculino como um determinante independente da DPP acentuada quando o IMC é considerado como um parâmetro para reclassificação. No entanto, a ASC não foi mais uma variável independente dentro desse novo modelo. A análise univariada e multivariada é mostrada na Tabela 5.

Determinantes da DPP acentuada, de acordo com a definição # 3 (gradiente médio da prótese > 20 mmHg e iEOA < 0,65 cm²/m²)

Nessa definição, apenas a idade < 60 anos e o DVSVE < 2,1 cm foram independentemente associados à DPP acentuada. A análise completa está descrita na Tabela 6.

Modelo matemático para previsão de DPP acentuada a partir de variáveis pré-operatórias

Testamos o modelo preditivo para DPP acentuada utilizando a Definição # 2, por sua precisão em identificar maior número de variáveis independentes. A área abaixo da curva ROC foi de 0,82 (Figura 1).

Além disso, para calcular o risco individual de um paciente desenvolver DPP acentuada, foi construído um modelo matemático resumido por uma fórmula baseada na análise de regressão logística multivariada (Tabela 7). Essa fórmula permite o cálculo de risco individual de DPP para cada paciente antes da cirurgia (Tabela 7 e Figura 1).

Discussão

Um dos principais achados deste estudo é que a frequência de DPP acentuada, após a TVA, é alta em uma população

representativa do Sistema Público de Saúde no Brasil. DPP acentuada nesse estudo foi de 33% em comparação com até 20% previamente descritas.^{6,15} Oliveira et al. descreveram menor prevalência de DPP em pacientes brasileiros com anel aórtico pequeno (16,8%). No entanto, seus pontos de corte para a definição de DPP foram diferentes do presente estudo.⁹ Outro achado significativo é que a estenose aórtica degenerativa ainda é a principal causa de valvopatia aórtica em nosso estudo (50%). No entanto, a etiologia reumática é relativamente alta em comparação com os dados de países desenvolvidos (19%)^{5,7} e, no nosso meio, é uma variável independente no risco de DPP acentuada.

Características da DPP acentuada

Assim como em outros estudos,^{15,16} pacientes com DPP acentuada apresentaram ASC e IMC maiores e DVSVE menores.^{6,15} Os pacientes com DPP acentuada, em nosso estudo, eram mais jovens e do gênero masculino, em comparação com os de estudos anteriores, onde a maior prevalência de desproporção foi em mulheres.^{5,7,8,15,17} Esse achado poderia ser explicado pela inclusão da regurgitação aórtica na nossa casuística para explicar o gênero masculino e pela proporção significativa de pacientes com etiologia reumática para explicar a frequência em pacientes mais jovens.

Determinantes da DPP acentuada

Uma aplicação prática muito importante desses achados é a identificação de variáveis pré-operatórias independentes que determinam o risco de DPP acentuada. A partir dessas variáveis, é possível determinar o risco individual do paciente desenvolver DPP acentuada antes da cirurgia. Esse modelo pode ser usado para identificar pacientes com alto risco de DPP grave e implementar estratégias preventivas.^{18,19}

Presença de IMC maior (> 25 kg/m²), gênero masculino, menor diâmetro da VSVE (< 2,1 cm), idade ≤ 60 anos e etiologia reumática foram determinantes para o alto risco de DPP acentuada. Com base no cálculo do risco de DPP, estratégias

Tabela 3 – Tipo e número das próteses implantadas e frequência

Tipos de Próteses	Número	Sem DPP	DPP Moderada	DPP acentuada
Labcor Biologica	19	0	1	0
	25	5	1	0
Carpentier Edwards	19	0	0	1
	21	1	3	0
	23	3	1	2
	25	0	2	0
	27	0	0	0
St Jude Biologica	18	0	1	0
	19	1	1	1
	21	5	8	12
	23	8	20	21
	25	5	7	3
St. Jude Mecânica	27	6	1	3
	19	2	1	1
	21	0	3	1
	23	2	2	1
	25	1	2	1
Mecânica sem tipo*	27	1	0	1
	18	0	0	1
	19	0	0	1
	23	0	1	1
	25	2	0	0
Biológica sem tipo*	27	0	1	0
	28	0	1	0
	19	0	1	0
	21	0	3	2
	23	6	2	1
Hancock Biologica	25	1	0	1
	27	0	1	1
	23	0	0	2
Biocor Biologica	25	0	0	1
	27	0	0	1
	23	1	0	0
Medtronic Mecânica	21	1	0	0

*Tabela descritiva das próteses implantadas no estudo. * Não havia descrição do tipo de prótese em prontuário ou descrição cirúrgica.*

preventivas devem ser contempladas, incluindo ampliação da VSVE, implante de próteses valvares com desempenho hemodinâmico superior com procedimento cirúrgico ou transcater. ^{11,15,18,19} No presente estudo, o implante transcater de bioprótese é controverso, já que suas indicações são apropriadas para pacientes com risco cirúrgico alto, pacientes

mais idosos e com índice de fragilidade elevado. Esse estudo também levanta a importância de melhorar o desempenho hemodinâmico das próteses implantadas no Sistema de Saúde Público brasileiro. Entretanto, os custos com determinadas próteses no sistema público de saúde podem ser inviáveis para se alcançar o tratamento de uma população mais abrangente.

Tabela 4 – Análise multivariada de Poisson para DPP acentuada (Definição #1; AOEi < 0,65 cm²/m²; n = 148 pacientes)

Variáveis	PR Bruta		PR Ajustada	
	PR (IC 95%)	p	PR (IC 95%)	p
Gênero		0,7982		-
Feminino	1	-	-	-
Masculino	1,06 (0,67-1,67)	0,7982	-	-
Idade		0,0078		0,0134
< 60 anos	1,98 (1,20-3,29)	0,0078	2,06 (1,16-3,67)	
≥ 60 anos	1	-	1	-
Área de Superfície Corpórea		0,0571		0,0176
≤ 1,74 m ²	1	-	1	-
> 1,74 m ²	1,56 (0,99-2,46)	0,0571	1,65 (1,09; 2,50)	
Índice de Massa Corpórea		0,0168		0,0030
< 25 Kg/m ²	1	-	1	-
> 25 Kg/m ²	1,80 (1,11-2,91)	0,0168	1,89 (1,24-2,87)	
Diagnóstico Principal		0,6092		-
Estenose	1,28 (0,78-2,12)	0,3283	-	-
Regurgitação	1	-	-	-
Balanceada	1,11 (0,48-2,55)	0,8039	-	-
Etiologia da doença valvar		0,0009		0,0028
Reumática	3,50 (1,21-10,11)	0,0206	4,00 (1,49-10,77)	0,0060
Degenerativa	1,56 (0,52-4,67)	0,4262	2,17 (0,79-5,97)	0,1331
Congênita (bicúspide)	1,82 (0,57-5,81)	0,3107	1,78 (0,63-5,01)	0,2779
Dilatação da raiz da aorta	1	-	1	-
Reoperação		0,3379		-
Não	1	-	-	-
Sim	1,29 (0,76-2,19)	0,3379	-	-
Hipertensão Arterial		0,1400		-
Não	1,39 (0,90-2,14)	0,1400	-	-
Sim	1	-	-	-
Diabetes		0,4760		-
Não	1	-	-	-
Sim	1,23 (0,69-2,20)	0,4760	-	-
Revascularização Miocárdica		0,1013		-
Não	1,87 (0,88-3,95)	0,1013	-	-
Sim	1	-	-	-
Tipo de Prótese		0,1398		-
Biológica	1,98 (0,80-4,93)	0,1398	-	-
Mecânica	1	-	-	-
Ampliação da VSVE		0,0374		-
No	1,86 (1,04-3,34)	0,0374	-	-
Yes	1	-	-	-
Massa indexada do VE		0,0902		-
≤ 127 g/m ²	1,48 (0,94-2,32)	0,0902	-	-
> 127 g/m ²	1	-	-	-
Fração de ejeção		0,1093		-
≤ 64%	1,44 (0,92-2,25)	0,1093	-	-
> 64%	1	-	-	-
DVSVE		0,0069		< 0,0001
≤ 2,1 cm	2,15 (1,23-3,74)	0,0069	2,88 (1,71-4,84)	
> 2,1 cm	1	-	1	-

AOEi: área do orifício efetivo indexado; PR: prevalência relativa; IC: intervalo de confiança; VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo; DVSVE: diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.

Artigo Original

Tabela 5 – Análise multivariada de Poisson para DPP acentuada (Definição #2: AOEi < 0,65 cm²/m² para IMC < 30 kg/m² e < 0,55 cm²/m² para IC ≥ 30 kg/m²; n = 148 pacientes)

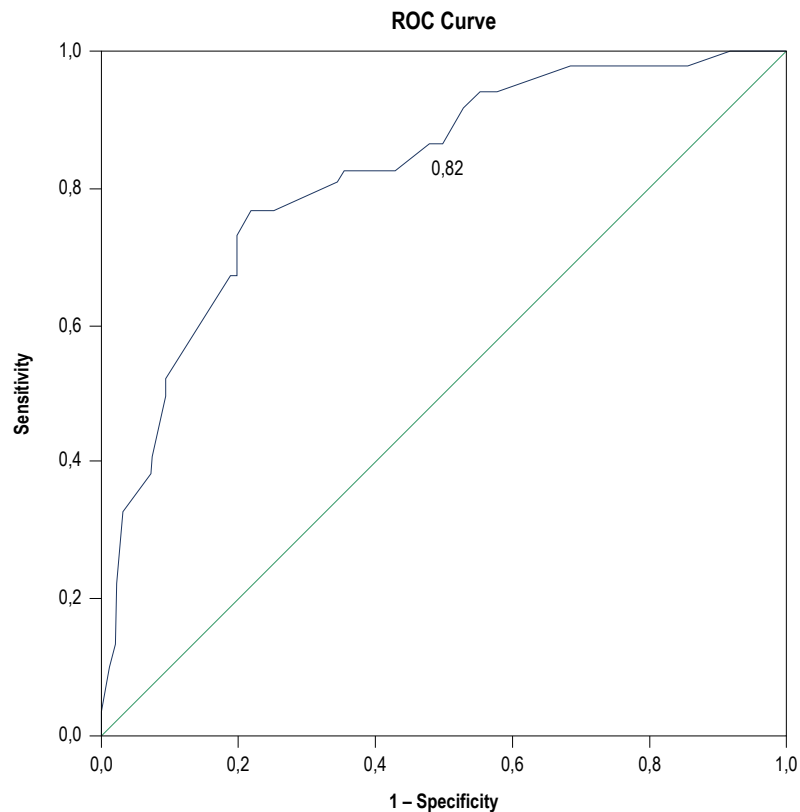
Variáveis	PR Bruta		PR Ajustada	
	PR (IC 95%)	p	PR (IC 95%)	p
Gênero		0,6856		0,0255
Feminino	1	-	-	-
Masculino	1,10 (0,68-1,79)	0,6856	1,67 (1,06-2,61)	
Idade		0,0057		0,0025
< 60 anos	2,17 (1,25-3,75)	0,0057	2,6 (1,4-4,84)	
≥ 60 anos	1	-	1	-
Área de Superfície Corpórea		0,2015		
≤ 1,74 m ²	1	-	-	-
> 1,74 m ²	1,36 (0,85-2,19)	0,2015		-
Índice de Massa Corpórea		0,0657		0,0034
< 25 Kg/m ²	1	-	1	-
> 25 Kg/m ²	1,59 (0,97-2,61)	0,0657	1,95 (1,25-3,06)	
Diagnóstico Principal		0,7166		-
Estenose	1,25 (0,73-2,13)	0,4152	-	-
Regurgitação	1	-	-	-
Balanceada	1,19 (0,51-2,76)	0,6850	-	-
Etiologia da doença valvar		0,0010		0,0030
Reumática	3,33 (1,15-9,67)	0,0267	3,29 (1,22-8,92)	0,0190
Degenerativa	1,56 (0,52-4,67)	0,5545	1,95 (0,69-5,50)	0,2079
Congênita (bicúspide)	1,82 (0,57-5,81)	0,4244	1,32 (0,44-3,98)	0,6245
Dilatação da raiz da aorta	1	-	1	-
Reoperação		0,1909		-
Não	1	-	-	-
Sim	1,43 (0,84-2,44)	0,1909	-	-
Hipertensão Arterial		0,0820		-
Não	1,51 (0,95-2,39)	0,0820	-	-
Sim	1	-	-	-
Diabetes		0,9325		-
Não	1	-	-	-
Sim	0,97 (0,48-1,97)	0,9325	-	-
Revascularização Miocárdica		0,0815		-
Não	2,1 (0,91-4,82)	0,0815	-	-
Sim	1	-	-	-
Tipo de Prótese		0,1993		-
Biológica	1,82 (0,73-4,53)	0,1993	-	-
Mecânica	1	-	-	-
Ampliação da VSVE		0,0186		-
No	2,03 (1,13-3,68)	0,0186	-	-
Yes	1	-	-	-
Massa indexada do VE		0,2952		-
≤ 127 g/m ²	1,29 (0,80; 2,06)	0,2952	-	-
> 127 g/m ²	1	-	-	-
Fração de ejeção		0,0517		-
≤ 64%	1,61 (1,00; 2,60)	0,0517	-	-
> 64 %	1	-	-	-
DVSVE		0,0042		< 0,0001
≤ 2,1 cm	2,45 (1,33-4,52)	0,0042	3,58 (2,01-6,39)	
> 2,1 cm	1	-	1	-

AOEi: área do orifício efetivo indexado; PR: prevalência relativa; IC: intervalo de confiança; VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo; DVSVE: diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 6 – Análise multivariada de Poisson para DPP acentuada (Definição #3: gradiente médio transprotético > 20 mmHg, n = 148 pacientes)

Variáveis	PR Bruta		PR Ajustada	
	PR (IC 95 %)	p	PR (IC 95%)	p
Gênero		0,5995		-
Feminino	1	-	-	-
Masculino	1,17 (0,65-2,13)	0,5995	-	0,0004
Idade		0,0019		0,0004
< 60 anos	3,33 (1,56-7,12)	0,0019	3,94(1,85-8,39)	
≥ 60 anos	1	-	1	-
Área de Superfície Corpórea		0,7720		-
≤ 1,74 m ²	1	-	-	-
> 1,74 m ²	1,09 (0,62-1,92)	0,7720		
Índice de Massa Corpórea		0,2905		-
< 25 Kg/m ²	1	-	1	-
> 25 Kg/m ²	1,37 (0,76-2,47)	0,2905	-	-
Diagnóstico Principal		0,4620		-
Estenose	1,54 (0,77-3,06)	0,2178	-	-
Regurgitação	1	-	-	-
Balanceada	1,48 (0,53-4,14)	0,4531	-	-
Etiologia da doença valvar		0,0035		-
Reumática	4,00 (1,04-15,43)	0,0441		
Degenerativa	1,35 (0,33-5,55)	0,6728		
Congênita (bicúspide)	2,12 (0,5-9,07)	0,3087		
Dilatação da raiz da aorta	1	-	-	-
Reoperação		0,4442		-
Não	1	-	-	-
Sim	1,31 (0,65-2,63)	0,4442	-	-
Hipertensão Arterial		0,1297		-
Não	1,55 (0,88-2,73)	0,1297	-	-
Sim	1	-	-	-
Diabetes		0,7270		-
Não	1	-	-	-
Sim	0,85 (0,34-2,13)	0,7270	-	-
Revascularização Miocárdica		0,1715		-
Não	1,95 (0,75-5,08)	0,1715	-	-
Sim	1	-	-	-
Tipo de Prótese		0,5560		-
Biológica	1,32 (0,52-3,35)	0,5560	-	-
Mecânica	1	-	-	-
Ampliação da VSVE		0,0427		-
No	2,19 (1,03-4,66)	0,0427	-	-
Yes	1	-	-	-
Massa indexada do VE		0,7019		-
≤ 127 g/m ²	1,12 (0,63-1,97)	0,7019	-	-
> 127 g/m ²	1	-	-	-
Fração de ejeção		0,0409		-
≤ 64%	1,87 (1,03-3,4)	0,0409	-	-
> 64%	1	-	-	-
DVSVE		0,1198		0,0138
≤ 2,1 cm	1,68 (0,87-3,21)	0,1198	2,2 (1,17-4,14)	0,0138
> 2,1 cm	1	-	1	-

AOEi: área do orifício efetivo indexado; PR: prevalência relativa; IC: intervalo de confiança; VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo; DVSVE: diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.



Área abaixo da curva

Área	Erro padrão	Sig. assintomática ^b	Intervalo de confiança	
			mínimo	máximo
0,824	0,037	0,000	0,751	0,897

Figura 1 – Acurácia da curva ROC para o modelo de análise multivariada DPP acentuada: Definição #2.

Tabela 7 – Fórmula para risco individual de DPP e coeficiente para cada variável: cálculo de probabilidade de desproporção (Definição #2)

Parâmetro		Estimativa
Intercepta		-5,54
Idade	< 60	1,75
Gênero Masculino		0,79
DVSVE	≤ 2,1	2,25
IMC	≥ 25 Kg/m ²	1,12
Etiologia da Doença Valvar Aórtica	Congênita (bicúspide)	0,41
Etiologia da Doença Valvar Aórtica	Degenerativa	1,10
Etiologia da Doença Valvar Aórtica	Reumática	2,15

$$\text{Probabilidade de DPP acentuada} = \frac{1}{1 + e^{(-5,54 + 1,75 \text{ idade} + 0,79 \text{ masculino} + 2,25 \text{ DVSVE} + 1,12 \text{ IMC} + 0,41 \text{ Etiol Cong} + 1,1 \text{ Etiol deg} + 2,15 \text{ Etiol Reum})}}$$

DPP desproporção prótese-paciente; DVSVE: diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo; IMC: índice de massa corpórea; Etiol Cong: Etiologia Congênita; Etiol Deg: etiologia degenerativa; Etiol Reum: Etiologia Reumática.

Observação: Para determinar a probabilidade individual utilizando a equação, deve-se reportar à matriz da tabela 7. Se a variável estiver presente, por exemplo, se um paciente tiver < 60 anos, deve-se substituir a variável idade pelo valor 1 e multiplicar pelo coeficiente. Porém, se o paciente tiver > 60 anos, substituir por zero (0).

Potenciais Limitações e Forças do Estudo

Em relação as principais limitações do estudo podemos relacionar que este foi um estudo retrospectivo. É importante enfatizar que houve perda de dados da AOEi em 45% da população estudada (o principal parâmetro para a diferenciação de DPP), o que pode gerar viés e aumentar a prevalência da DPP acentuada. O tipo de prótese empregada não foi encontrado em alguns pacientes, apesar de exaustivamente procurado em prontuário. Não há dados de acompanhamento clínico e ecocardiográfico de longo prazo disponíveis para avaliar o efeito da DPP acentuada nos desfechos. No entanto, é o primeiro estudo a mostrar uma alta frequência de DPP após TVA no Sistema de Saúde Público brasileiro. Além disso, nosso estudo foi capaz de construir um modelo matemático para prever o risco de DPP e encontrar variáveis independentes pré-operatórias relacionadas à implantação de próteses pequenas. Mais estudos são necessários para aplicar e validar este modelo em outras populações.

Conclusão

A DPP acentuada aórtica é frequente entre os pacientes operados no Sistema Público de Saúde brasileiro. Os determinantes pré-operatórios independentes da DPP acentuada nessa população foram: IMC alto, gênero masculino, menor DVSVE, idade mais jovem e etiologia reumática para valvopatia. Desenvolvemos um modelo matemático que incluiu essas variáveis pré-operatórias para prever o risco de DPP acentuada antes da cirurgia. Este modelo pode ser útil para implementar estratégias preventivas prospectivas em pacientes identificados como alto risco de DPP. Temos que evitar próteses pequenas em pacientes grandes.

Referências

1. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, Edvardsen T, Delgado V, Dulghero R, et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(6):589-90.
2. Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation*. 1978;58(1):20-4.
3. Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RL, Pibarot P, Mack MG, Takkenbert JJ, et al. The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1518-29.
4. Pibarot P, Dumesnil JG. Valve prosthesis-patient mismatch, 1978 to 2011: from original concept to compelling evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(13):1136-9.
5. Mohty D, Malouf JF, Girard SE, Schaff HV, Grill DE, Enriquez-Sarano ME, et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival in patients with small St Jude Medical mechanical prostheses in the aortic position. *Circulation*. 2006;113(3):420-6.
6. Dayan V, Vignolo G, Soca C, Paganini JJ, Brusich D, Pibarot P. Predictors and outcomes of prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8):924-33.
7. Blais C, Dumesnil JG, Baillot R, Simard S, Doyle D, Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation*. 2003;108(8):983-8.
8. Mannacio V, Mannacio L, Mango E, Antignano A, Mottola M, Caparrotti S, et al. Severe prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement for aortic stenosis: Analysis of risk factors for early and long-term mortality. *J Cardiol*. 2017;69(1):333-9.
9. de Oliveira JLR, Arnoni RT, dos Santos MA, Almeida AF, Issa M, Arnoni AS, et al. Long-term Mortality Predictors in Patients with Small Aortic Annulus Undergoing Aortic Valve Replacement with a 19- or 21-mm Bioprosthesis. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2016;31(4):275-80.
10. 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.
11. Castro LJ, Arcidi JM Jr, Fisher AL, Gaudiani VA. Routine enlargement of the small aortic root: a preventive strategy to minimize mismatch. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(1):31-6.
12. Dotta F, Torres M, Manfro W, Guaragna JCVC, Caramoni P, Albuquerque LC, et al. Patient-prosthetic aortic valve mismatch: definition, impact and prevention. *Rev Bras Ecocardiogr*. 2007;20(4):34-8.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Otto ME, Atik FA, Lima JGE, Pibarot P; Obtenção de dados: Otto ME, Moreira MN, Ribeiro LCM, Mello BCR, Domingues ACPM, Calzada RP, Schloicka LL, Ribeiro MS, Jreige Jr. A; Análise e interpretação dos dados: Otto ME, Atik FA, Moreira MN, Mello BCR, Domingues ACPM, Calzada RP, Schloicka LL, Pibarot P, Ribeiro MS, Jreige Jr. A; Análise estatística: Otto ME, Atik FA, Ribeiro LCM, Lima JGE, Calzada RP, Ribeiro MS, Jreige Jr. A; Obtenção de financiamento: Otto ME; Redação do manuscrito: Otto ME, Atik FA, Pibarot P; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Otto ME, Atik FA, Moreira MN, Ribeiro LCM, Mello BCR, Lima JGE, Domingues ACPM, Calzada RP, Schloicka LL, Pibarot P.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal sob o número de protocolo 061/2010. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

13. 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.
14. 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.
15. Dahou A, Mahjoub H, Pibarot P. Prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2016;18(11):67.
16. Guo L, Zheng J, Chen L, Li R, Ma L, Ni Y, et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on short-term outcomes after aortic valve replacement: a retrospective analysis in East China. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12(1):42.
17. Daneshvar SA, Rahimtoola SH. Valve prosthesis-patient mismatch (VP-PM): a long-term perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(13):1123-35.
18. Theron A, Pinto J, Grisoli D, Griffiths K, Salaun E, Jaussaud N, et al. Patient-prosthesis mismatch in new generation trans-catheter heart valves: a propensity score analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(2):225-33.
19. Oh JK, Zorn GL 3rd. Prosthesis-patient mismatch: another reason for TAVR? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8):934-6.



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

Desproporção Paciente-Prótese após Troca Valvar Aórtica: Encontrando Preditores para a Prevenção

Prosthesis-Patient Mismatch Following Aortic Valve Replacement: Finding Predictors for Prevention

Flávio Tarasoutchi¹

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

Minieditorial referente ao artigo: Determinantes da Desproporção de Prótese Aórtica em Hospital de Atendimento de Saúde Pública

Brasileiro: Pacientes Grandes ou Próteses Pequenas?

A desproporção entre o tamanho de uma bioprótese aórtica e o paciente (desproporção paciente-prótese - DPP) é uma entidade pouco estudada, e pode estar associada a resultados pós-operatórios adversos, com comprometimento na qualidade de vida e pior prognóstico entre aqueles com DPP grave.¹

Impacto da desproporção paciente-prótese

Atualmente, a principal indicação de cirurgia valvar, em pacientes com valvopatia aórtica anatomicamente importante, ocorre pelo surgimento de sintomas, dado o presumido benefício da redução de morbimortalidade desta intervenção nesse contexto.²⁻⁴ Dessa maneira, a presença de DPP após o implante cirúrgico de uma bioprótese aórtica faz com que não ocorra a esperada redução da sintomatologia, tão pouco da mortalidade, minimizando assim o ganho que tal procedimento invasivo poderia gerar ao paciente.⁵ Portanto, necessitamos de ferramentas para prever o risco de DPP e assim implementar estratégias que possam prevenir tal entidade. Esse cenário foi avaliado por Otto et al.⁶ na edição atual dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

A DPP é definida ecocardiograficamente por uma área do orifício efetivo indexada (AOEi) $\leq 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ e considerada importante quando $\leq 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.⁷ Como tal parâmetro é indexado pela superfície corpórea, indivíduos com índice de massa corpórea $\geq 35 \text{ kg}/\text{m}^2$ têm valores de referências menores ($\leq 0,70 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ e $\leq 0,55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, respectivamente) para evitar superestimar a gravidade anatômica em tais pacientes.⁸ Sua prevalência tem grande variabilidade, sendo descrita em até 70% na DPP moderado e 20% quando importante.⁵

Estudo atual

Neste estudo, os autores demonstraram uma incidência de DPP acentuada de 33,4% numa população representativa tratada pelo Sistema Público de Saúde no Brasil, significativamente maior que a descrita em outros trabalhos.⁵

Palavras-chave

Valva Aórtica/cirurgia; Próteses Valvulares Cardíacas/efeitos adversos; Biopróteses; Percepção de Tamanho; Qualidade de Vida; Ecocardiografia/métodos.

Correspondência: Flávio Tarasoutchi •

Rua Domingos Lopes da Silva, 575/62. CEP 05641-030, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: tarasout@uol.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.201907>

Tal fato pode ser justificado pelo delineamento do estudo, mas também por se tratar de uma população caracteristicamente diferente, com predomínio de pacientes jovens e com etiologia reumática.

Além disso, os autores criaram um modelo para predição de DPP acentuada, contendo os seguintes parâmetros: idade, gênero masculino, diâmetro de via de saída de ventrículo esquerdo $\leq 2,1 \text{ cm}$, índice de massa corpórea e etiologia da doença valvar. Um escore específico para tal predição, contendo fatores pré-operatórios, é de extrema relevância para reconhecermos pacientes nos quais há necessidade de intervenções diferenciadas e evitar a DPP. Em pacientes idosos com estenose aórtica degenerativa, o implante de bioprótese aórtica transcater (TAVI) é uma possibilidade com provável benefício. Existem evidências de que a incidência de DPP em pacientes submetidos à TAVI seja menor que nos pacientes submetidos à cirurgia convencional, principalmente naqueles com diâmetro do anel aórtico pequeno.⁹ No momento, existe um trial randomizado multicêntrico (Transcatheter Aortic Valve Replacement Versu Surgical Aortic Valve Replacement for Treating Elderly Patients With Severe Aortic Stenosis and Small Aortic Annuli: A Prospective Randomized Study - The VIVA Trial; NCT03383445) comparando, em pacientes idosos e com anel pequeno (diâmetro médio do anel aórtico $< 22 \text{ mm}$), o implante de TAVI e a cirurgia convencional para testar tal hipótese.⁹

Já nos indivíduos jovens e reumáticos, como os do estudo atual, restam alternativas terapêuticas cirúrgicas, como ampliação do anel aórtico, próteses de implante supra-anular, próteses sem sutura (*sutureless*) e próteses sem *stent*/suporte (*stentless*). Entretanto, a literatura ainda é escassa em relação a esse tema e estudos randomizados são aguardados para a definição do melhor tratamento dentre estes.¹⁰

O estudo atual traz algumas limitações. O desenho transversal retrospectivo e a exclusão de aproximadamente metade da população inicial devido à perda de dados fazem com que as informações de prevalência de DPP possam estar superestimadas e reiteram a necessidade de estudos prospectivos sobre o tema.

Conclusão

A predição da DPP importante continua sendo um dilema. O trabalho de Otto et al.⁶ traz informações relevantes sobre essa entidade em uma população selecionada do Sistema Público de Saúde brasileiro. Novos estudos prospectivos são necessários a melhor compreensão da DPP e também para validação do escore proposto.

Referências

1. Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation*. 1978;58(1):20-4.
2. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AldO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: abordagem das lesões anatomicamente importantes. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 109(6):1-34.
3. 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. *Eu Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
4. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 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.
5. Dayan V, Vignolo G, Soca G, Paganini JJ, Brusich D, Pibarot P. Predictors and outcomes of prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8):924-33.
6. Otto FA, Moreira MN, Ribeiro LCM, Mello BCR, Lima JGE, Ribeiro MS, et al. Determinantes da desproporção de prótese aórtica em hospital de atendimento de saúde pública brasileiro; pacientes grandes ou próteses pequenas? *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(1):12-22.
7. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, Edvardsen T, Delgado V, Dulgheru R, et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J. Cardiovasc Imaging*. 2016;17(6):589-90.
8. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, Piazza N, Van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1438-54.
9. Pibarot P, Weissman NJ, Stewart WJ, Hahn RT, Lindman BR, McAndrew T, et al. Incidence and sequelae of prosthesis-patient mismatch in transcatheter versus surgical valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: a PARTNER trial cohort-A analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(13):1323-34.
10. Freitas-Ferraz AB, Tirado-Conte G, Dagenais F, Ruel M, Al-Atassi T, Dumont E, et al. Aortic Stenosis and Small Aortic Annulus: Clinical Challenges and Current Therapeutic Alternatives. *Circulation*. 2019;139(23):2685-702.



Efeito Sinérgico da Gravidade da Doença, de Sintomas de Ansiedade e da Idade Avançada sobre a Qualidade de Vida de Pacientes Ambulatoriais com Insuficiência Cardíaca

Synergistic Effect of Disease Severity, Anxiety Symptoms and Elderly Age on the Quality of Life of Outpatients with Heart Failure

José Henrique Cunha Figueiredo,¹ Gláucia Maria Moraes de Oliveira,¹ Basílio Bragança Pereira,¹ Ana Elisa Bastos Figueiredo,² Emília Matos Nascimento,³ Marcelo Iorio Garcia,¹ Sergio Salles Xavier¹

Universidade Federal do Rio de Janeiro – Cardiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Fundação Oswaldo Cruz,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Centro Universitário Estadual da Zona Oeste,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome multifatorial com repercussões sobre a qualidade de vida (QV).

Objetivo: Investigar os principais fatores que interagem e pioram a qualidade de vida de pacientes ambulatoriais com IC.

Métodos: Estudo transversal observacional com 99 pacientes, de ambos os sexos, atendidos no ambulatório de IC de um hospital universitário, todos com uma fração de ejeção reduzida (<40%) pela ecocardiografia. Os participantes foram avaliados usando-se um questionário sociodemográfico, um questionário clínico, o Minnesota Living with Heart Failure (MLWHF), e Hospital Anxiety and Depression scale (HADS). QV foi a variável de desfecho. Foram usados dois modelos de análise multivariada, a regressão beta (paramétrica) e a árvore de regressão (não paramétrica), considerando um $p < 0,05$ e $0,05 < p < 0,10$ para significância estatística e clínica, respectivamente.

Resultados: A análise por regressão beta mostrou que os sintomas de depressão e ansiedade pioraram a QV de pacientes com IC, bem como o sexo masculino, idade inferior a 60 anos, nível educacional mais baixo, renda familiar mensal menor, internações recorrentes e comorbidades tais como doenças cardíacas isquêmicas e hipertensão arterial. A árvore de regressão confirmou que as classes funcionais da NYHA III e IV pioraram todas as dimensões do MLWHF, interagindo com sintomas de ansiedade, e influenciando direta ou indiretamente, a presença de pior escore total e dimensão emocional do MLWHF. Internações anteriores, na dimensão emocional, e idade inferior a 60 anos, na dimensão geral, associaram-se com ansiedade e classe funcional NYHA, piorando também a QV dos pacientes com IC.

Conclusão: IC com fração de ejeção reduzida associou-se com pior resultado do MLWHF. Sintomas de ansiedade, internação prévia e idade mais jovem também associaram-se com pior MLWHF. O conhecimento desses fatores de risco pode, portanto, orientar a avaliação e o tratamento dos pacientes com IC. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):25-32)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Ansiedade/diagnóstico; Hospitalização; Qualidade de Vida; Idade; Volume Sistólico.

Abstract

Background: Heart failure (HF) is a multifactorial syndrome with repercussions on quality of life (QoL).

Objectives: To investigate the main interacting factors responsible to worsen quality of life of outpatients with HF.

Methods: Cross-sectional observational study with 99 patients of both genders, attending a HF outpatient clinic at a university hospital, all with a reduced ejection fraction (<40%) by echocardiography. They were evaluated using sociodemographic and clinical questionnaires, the Minnesota Living with Heart Failure (MLWHF), and the Hospital Anxiety and Depression scale (HADS). QoL was the outcome variable. Two multivariate models were used: the parametric beta regression analysis, and the non-parametric regression tree, considering $p < 0.05$ and $0.05 < p < 0.10$ for statistical and clinical significance, respectively.

Results: Beta regression showed that depression and anxiety symptoms worsened the QoL of HF patients, as well as male sex, age younger than 60 years old, lower education level, lower monthly family income, recurrent hospitalizations and comorbidities such as ischemic heart diseases and arterial hypertension. The regression tree confirmed that NYHA functional class III and IV worsen all dimensions of MLWHF by interacting with anxiety symptoms, which influenced directly or indirectly the presence of poorer total score and emotional dimension of MLWHF. Previous hospitalization in the emotional dimension and age younger than 60 years in general dimension were associated with anxiety and NYHA functional class, also worsening the QoL of HF patients.

Conclusion: HF with reduced ejection fraction was associated with poorer MLWHF. Anxiety symptoms, previous hospitalization and younger age were also associated with worsened MLWHF. Knowledge of these risk factors can therefore guide assessment and treatment of HF patients. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):25-32)

Keywords: Heart Failure; Anxiety/diagnosis; Hospitalization; Quality of Life; Age; Systolic Volume.

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

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

Universidade Federal do Rio de Janeiro – R. Prof. Rodolpho P. Rocco, 255 – 8º. Andar – Sala 6, UFRJ. CEP 21941-913, Cidade Universitária, RJ – Brasil

E-mail: glauciam@cardiol.br, glauciamoraesoliveira@gmail.com

Artigo recebido em 06/08/2018, revisado em 21/01/2019, aceito em 07/01/2019

DOI: 10.5935/abc.20190174

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é a principal causa de morbidade e mortalidade por doença cardíaca, e é mais comum em indivíduos com idade de 60 anos ou mais.¹ A IC compromete a saúde do indivíduo, com consequências físicas, psicológicas e sociais. A IC é uma síndrome que afeta profundamente a qualidade de vida (QV) dos pacientes, predispondo-os a internações recorrentes,² e a altas taxas de morbidade e mortalidade, como observado no estudo de Framingham.³

Em um estudo⁴ com 204 pacientes com IC, os autores observaram que 46% dos pacientes atendidos no ambulatório apresentavam sintomas de depressão e de ansiedade no momento basal. Após cinco anos de acompanhamento dos pacientes, mesmo com o controle da gravidade da doença e de outros fatores de risco, os sintomas depressivos ainda estavam associados com desfechos como hospitalização e morte.⁵ Ao analisar os pacientes com dificuldade de tomar medicamentos, os autores observaram que esses pacientes apresentaram sintomas mais graves de IC e pior QV, o que pode ser explicado, em parte, pela coexistência de depressão e estados psicológicos como disforia e ansiedade.⁶

A associação entre depressão, sintomas físicos e QV de pacientes com IC foi observada por Bekelman et al.,⁷ em um estudo transversal com 60 pacientes ambulatoriais. Foi mais comum observar pacientes com depressão e ansiedade após apresentarem dispneia (OR 5,28, $p < 0,05$), e aqueles que apresentaram mais sintomas de depressão também apresentaram mais sintomas de IC ($p < 0,0001$) e pior QV. Outro estudo com pacientes que foram diagnosticados com IC concluiu que a depressão estava associada com um pior estado de saúde, e foi um forte preditor de internação e pior sintomas de IC, estado funcional e QV.⁸

Os sintomas físicos são afetados por depressão e ansiedade, conforme relatado em um estudo⁹ que mostrou que variáveis psicológicas afetaram a QV e os sintomas de IC de maneira comparável. Em uma análise de regressão múltipla, sintomas físicos, idade, status de emprego, e ansiedade foram os melhores preditores de QV após três meses de acompanhamento. Depressão, controle percebido da IC, status de emprego e idade mais jovem foram preditores do comprometimento físico após três meses. A grande pergunta, ainda sem resposta, é como essas variáveis interagem e pioram a QV dos pacientes, e quanto elas comprometem a abordagem terapêutica de diferentes graus de disfunção ventricular.

Assim, foram coletados dados sociodemográficos, de sintomas de ansiedade e de depressão, de uso de medicamentos, de internações hospitalares anteriores, e de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) para investigar quais fatores estão associados e interagem para piorar a QV dos pacientes com IC.

Métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho sob o número de protocolo 104/2010. Os pacientes assinaram o termo de consentimento para participar do estudo, o qual incluiu uma série observacional e transversal de casos consecutivos. Os pacientes incluídos apresentavam IC com FEVE < 40 ¹⁰ e classe funcional da New York Heart Association (NYHA) I a IV, e tinham idade ≥ 20 anos.

Pacientes com IC causada por disfunção valvar e causas reversíveis, e pacientes que não puderam ser entrevistados devido a síndromes psiquiátricas, disfunção cognitiva avaliada clinicamente, ou perda auditiva foram excluídos. Todos os participantes foram recrutados no ambulatório de IC do Departamento de Cardiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro entre março de 2011 e setembro de 2012. Cento e vinte pacientes foram entrevistados individualmente e uma amostra de 99 pacientes de ambos os sexos preencheram os critérios de inclusão.

Todos os participantes preencheram um questionário sociodemográfico, um questionário clínico, a versão brasileira do *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLWHF),^{11,12} e *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS).^{13,14}

O questionário sociodemográfico avaliou idade, sexo, renda familiar mensal (em dólar), educação (anos de estudo) classificada em “analfabeto”, educação 1 (< 5 anos), educação 2 (6-12 anos) e educação 3 (> 12 anos), estado civil (casado) e suporte familiar. O questionário clínico considerou a classe funcional da NYHA, comorbidades tais como fibrilação atrial, insuficiência renal crônica, diabetes mellitus e hipertensão arterial; uso de medicamentos como betabloqueadores, espironolactona, inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina, nitrato, hidralazina; internações anteriores e FEVE.

O MLWHF é um questionário estruturado de QV para pacientes com IC, que foi traduzido e validado para a população brasileira.^{11,12} As perguntas são relacionadas a como o paciente se sentiu nos últimos 30 dias anteriores ao preenchimento do questionário. O MLWHF é composto por 21 perguntas que abordam a percepção do bem estar físico (fortemente correlacionado com dispneia e fadiga), emocional (correlacionado com aspectos emocionais e sociais), e geral (correlacionado com questões financeiras, efeitos colaterais da medicação e estilo de vida), e seus escores variam de 0 a 40, de 0 a 25 e de 0 a 40, respectivamente. Escores mais altos indicam uma pior QV.

A HADS foi desenvolvido especificamente para populações clinicamente doentes e se baseia no humor, depressão e anedonia, e exclui sintomas físicos, tais como distúrbio do sono, fadiga, e dor no corpo, os quais podem ser confundidos com sintomas de outras doenças. O questionário é composto de 14 questões, cada pergunta com quatro respostas possíveis. Consiste em duas subescalas – ansiedade e depressão – cada uma com sete itens. As respostas referem-se a como os pacientes se sentiam nos últimos sete dias, e a soma de cada subescala varia de 0 a 21. A HADS foi traduzido e validado em uma versão brasileira, utilizando-se um ponto de corte ≥ 8 , em amostras de pacientes clinicamente doentes.^{13,14} Para as análises, esse ponto de corte foi considerado indicador de depressão e ansiedade, as quais foram referidas neste estudo como “sintoma de depressão e ansiedade”. Essa variável foi dicotomizada em “possível ansiedade” (8 a 11) e “provável ansiedade” (12 a 21), e o mesmo para “possível depressão” e “provável depressão”.

As variáveis de desfecho foram as dimensões do MLWHF – Escore total, Física, Emocional e bem estar geral – e as variáveis independentes foram as variáveis sociodemográficas, as variáveis clínicas, os sintomas de ansiedade e de depressão, medicamentos em uso, internações anteriores, e FEVE.

Artigo Original

Análise estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas em média $\pm$ desvio padrão (variáveis com distribuição normal), ou mediana e primeiro e terceiro quartis (variáveis sem distribuição normal). A normalidade dos dados foi testada pelo teste de normalidade de *Shapiro-Wilk*. A comparação entre os grupos NYHA = I/II e NYHA = III/IV foi feita pelo teste *t* de Student não pareado para variáveis contínuas com distribuição normal, *Wilcoxon rank sum test* para variáveis contínuas sem distribuição normal, e o teste binomial para variáveis categóricas.

O escore total, e as dimensões física, emocional e geral do MLwHF foram as variáveis de desfecho. A associação das variáveis descritas acima com os desfechos e dimensões de QV foi avaliada usando um modelo paramétrico de regressão beta e uma árvore de regressão não paramétrica.¹⁵ A regressão beta é um modelo novo, desenvolvido pelos autores brasileiros Sílvia Ferrari e Francisco Cribari, utilizada quando o desfecho for uma variável contínua que varia no intervalo (0,1). A árvore de regressão, além de seu poder preditivo e de fácil interpretação visual, é também muito útil para identificar possíveis interações entre variáveis preditivas, inclusive em situações de interações inesperadas, como no nosso caso. Os nós finais resultam no *boxplot* das variáveis de desfecho.^{16,17} Foi utilizado o pacote *Betareg*¹⁸ do programa R.¹⁹ nas análises. Valores de $p < 0,05$ e $0,05 < p < 0,10$ foram considerados de significância estatística e relevância clínica, respectivamente.

Dados de 99 pacientes foram analisados; dois pacientes não apresentavam dados de FEVE, e três não apresentavam dados de renda familiar mensal. Os dados faltantes foram repostos considerando o MCAR (*missing completely at random*) como mecanismo de perda desses dados, ou seja, totalmente ao acaso.²⁰ Para facilitar a leitura das figuras, as escalas do MLwHF foram ajustadas para variarem de 0 a 100 (0, 1) e os escores foram invertidos, de modo que os escores mais altos corresponderiam a uma melhor QV.

Resultados

A Tabela 1 descreve as características da amostra dividida de acordo com a classe funcional NYHA. Valores mais baixos de FEVE e de todas as dimensões do MLwHF foram significativamente mais comuns nos pacientes com classe funcional NYHA III e IV. Por outro lado, apoio familiar, ausência de comorbidades tais como diabetes mellitus, fibrilação atrial, insuficiência renal crônica e a não utilização de espironolactona, nitrato ou furosemida foram significativamente mais frequentes nos pacientes com classe funcional NYHA I e II.

Os resultados da análise por regressão beta estão apresentados na Tabela 2. Vale destacar que a variável preditora classe funcional da NYHA apresentou associação estatisticamente significativa com todas as variáveis de desfechos, mostrando que a QV dos pacientes, em todas suas dimensões, foi influenciada pelos sintomas físicos da IC. Os sintomas de ansiedade também se associaram com todos os desfechos, exceto a dimensão bem-estar geral. Sintomas de depressão se associaram com a dimensão emocional, demonstrando que os sintomas

psicológicos afetaram a QV dos pacientes nesta amostra. A ocorrência de internação hospitalar prévia piorou a QV dos pacientes ambulatoriais com IC em relação a aspectos emocionais e físicos. O uso de medicamentos tais como betabloqueadores, IECA e furosemida associou-se com pior MLwHF em diferentes dimensões. A dimensão bem-estar geral do MLwHF diminuiu com menor renda familiar dos pacientes. Vale mencionar que todos os modelos de regressão beta apresentaram um coeficiente de determinação R^2 de aproximadamente 50% (Figura 1: A-50, B-48, C-56, D-44), o que significa que as variáveis prognósticas explicam 50% da variação do desfecho ou das variáveis dependentes.

A árvore de regressão, modelo não paramétrico, também avaliou a associação do conjunto das variáveis preditoras com cada variável de desfecho (Figura 1). Os resultados desse modelo estão de acordo com o modelo beta mostrado na Tabela 2, além de fornecer informações acerca de interações entre variáveis independentes. A Figura 1 ilustra os efeitos de uma pior classe funcional da NYHA sobre todas as dimensões do MLwHF. Os sintomas de ansiedade contribuíram direta ou indiretamente para um escore total mais baixo e piora da dimensão emocional no MLwHF. O mesmo foi observado para a variável internações anteriores na dimensão emocional, indicando uma interação com as classes funcionais NYHA I e II. Na dimensão bem-estar geral, as classes funcionais NYHA I e II associaram-se com pior MLwHF se os pacientes tivessem idade inferior a 60 anos. Devido à inversão do sistema de pontuação, a interpretação das árvores de regressão considera que os valores mais altos de cada variável de desfecho correspondem a uma melhor QV. Em outras palavras, poderíamos exemplificar que a melhor QV foi observada em pacientes com classe funcional da NYHA I, sem sintomas de ansiedade (Figura 1A: escore total, 14 pacientes, 14,1%), pacientes com classe NYHA I (Figura 1B: dimensão Física, 19 pacientes, 19,2%), pacientes com classe funcional NYHA I ou II pacientes sem sintomas de ansiedade ou hospitalização prévia (Figura 1C: dimensão emocional, 27, 27,3%), e pacientes com classe funcional NYHA I ou II com idade superior a 59 anos (Figura 1D: dimensão bem-estar geral, 32 pacientes, 32,3%). Nós criamos um pseudocoefficiente de determinação R^2 para a árvore de regressão, resultando em coeficientes de 30% e 40% aproximadamente (Figura 1: A-42, B-29, C-44, D- 29).

Discussão

A originalidade deste estudo consiste nos métodos aplicados à pergunta em questão. A árvore de regressão é uma regressão não paramétrica, útil para a predição, e para obter dados não só a partir das variáveis relevantes, mas também das importantes interações entre essas variáveis. Na regressão tradicional, podemos obter as variáveis relevantes, porém é necessário definirmos quais interações nós consideramos relevantes. Na árvore de regressão, o algoritmo do *Data Mining* verificou, a partir dos dados existentes, quais variáveis e quais interações são as mais importantes, favorecendo um melhor entendimento das complexas relações observadas na prática clínica.

Tabela 1 – Características dos pacientes divididos pela classe funcional NYHA

	Total	NYHA = I / II	NYHA = III/IV	p *
Número de pacientes	99 (100%)	59 (59,60%)	40 (40,40%)	0,0699
Idade				
Média ± DP	61,05 ± 10,88	59,85 ± 10,65	62,83 ± 11,11	0,1829
Renda familiar mensal				
Mediana (1º; 3º quartil)	914,28 (594,61; 1294,61)	892,3 (594,61; 1564,10)	923,07 (602,56; 1102,56)	0,3978
Fração de ejeção				
Média ± DP	35,58 ± 9,18	37,27 ± 8,7	33,1 ± 9,4	0,0258*
Escore total do MLWHF				
Mediana (1º; 3º quartil)	27 (10,5; 47,0)	17 (5; 32,5)	45 (31,5; 55,0)	< 0,0001***
Bem-estar físico do MLWHF				
Mediana (1º; 3º quartil)	14 (3; 21)	6 (2; 17,5)	20 (15; 25)	< 0,0001***
Bem-estar emocional do MLWHF				
Mediana (1º; 3º quartil)	6 (2; 13)	3 (0,5; 10,5)	10,5 (5,75; 15,25)	0,0001***
Bem-estar geral do MLWHF				
Mediana (1º; 3º quartil)	7 (3,0; 14,5)	4 (1; 8)	11 (8; 19)	< 0,0001***
Homens	61(100%)	38 (62,30%)	23 (37,70%)	0,0722
Escolaridade				
Analfabetos	6 (100%)	3 (50,00%)	3 (50,00%)	1,0000
<5 anos	37 (100%)	24 (64,86%)	13 (35,14%)	0,0989
6-12 anos	52 (100%)	31 (59,62%)	21 (40,38%)	0,2116
> 12 anos	4 (100%)	1 (25,00%)	3 (75,00%)	0,6250
Casado	64 (100%)	39 (60,94%)	25 (39,06%)	0,1034
Suporte familiar	82(100%)	51 (62,20%)	31 (37,80%)	0,0352*
Empregado	19 (100%)	12 (63,16%)	7 (36,84%)	0,3593
Etiologia isquêmica	39(100%)	21 (53,85%)	18 (46,15%)	0,7493
Ausência de fibrilação atrial	82(100%)	51 (62,20%)	31 (37,80%)	0,0352*
Ausência de insuficiência renal crônica	84(100%)	52 (61,90%)	32 (38,10%)	0,0375*
Ausência de diabetes mellitus	57(100%)	38 (66,67%)	19 (33,33%)	0,0163*
Hipertensão arterial	69(100%)	39 (56,52%)	30 (43,48%)	0,3356
Ausência de internações anteriores	63(100%)	44 (69,84%)	19 (30,16%)	0,0022
Provável ansiedade	15(100%)	10 (66,67%)	5 (33,33%)	0,3018
Possível ansiedade	35(100%)	19 (54,29%)	16 (45,71%)	0,7359
Provável depressão	11(100%)	7 (63,64%)	4 (36,36%)	0,5488
Possível depressão	27(100%)	15 (55,56%)	12 (44,44%)	0,7011
Uso de betabloqueadores	96 (100%)	57 (59,38%)	39 (40,62%)	0,0822
Sem uso de espironolactona	38(100%)	28 (73,68%)	10 (26,32%)	0,0051**
Uso de IECA/BRA	94(100%)	57 (60,64%)	37 (39,36%)	0,0495*
Sem o uso de nitrato/hidralazina	63(100%)	43 (68,25%)	20 (31,75%)	0,0052**
Sem uso de furosemida	25(100%)	18 (72,00%)	7 (28,00%)	0,0433*
Tratamento otimizado	87(100%)	50 (57,47%)	37 (42,53%)	0,1980

*p < 0,001***; p < 0,01**; p < 0,05*. * Teste t de Student (para variáveis contínuas com distribuição normal); teste de Wilcoxon (para variáveis contínuas sem distribuição normal); e teste Binomial (para variáveis categóricas); MLWHF: Minnesota Living with Heart Failure, NYHA: New York Heart Association, IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador de receptor da angiotensina.*

Tabela 2 – Análise de regressão beta e variáveis preditoras

Dimensões de QV do MLWHF	Variáveis preditoras	Estimativa (IC 95%)	p
Escore total	Educação (< 5 anos)	0,734 (0,101; 1,366)	0,023 *
	Educação (6-12 anos)	0,589 (-0,033; 1,211)	0,063
	Educação (> 12 anos)	0,755 (-0,210; 1,720)	0,125
	Renda familiar mensal	0,000 (0,000; 0,001)	0,019 *
	NYHA II	-0,695 (-1,162; -0,229)	0,003 **
	NYHA III	-1,416 (-1,904; -0,928)	< 0,001 ***
	NYHA IV	-1,404 (-2,066; -0,742)	< 0,001 ***
	Hipertensão arterial	0,585 (0,239; 0,931)	0,001 ***
	Internação anterior	-0,553 (-0,898; -0,207)	0,002 **
	Sintomas de ansiedade	-0,593 (-0,997; -0,190)	0,004 **
	Sintomas de depressão	-0,402 (-0,828; 0,025)	0,065
	Uso de betabloqueadores	0,908 (0,064; 1,752)	0,035 *
Físico	Educação (< 5 anos)	1,078 (0,223; 1,934)	0,013 *
	Educação (6-12 anos)	1,077 (0,233; 1,921)	0,012 *
	Educação (> 12 anos)	1,369 (0,124; 2,614)	0,031 *
	NYHA II	-1,087 (-1,658; -0,516)	< 0,001***
	NYHA III	-1,789 (-2,411; -1,167)	< 0,001***
	NYHA IV	-2,439 (-3,326; -1,552)	< 0,001***
	Hipertensão arterial	0,755 (0,307; 1,203)	0,001 ***
	Internação anterior	-0,867 (-1,345; -0,389)	< 0,001***
	Sintomas de ansiedade	-0,967 (-1,404; -0,529)	< 0,001***
	Uso de betabloqueadores	2,018 (0,847; 3,190)	0,001 ***
	Uso de furosemda	0,520(0,031; 1,010)	0,037 *
Emocional	Sexo masculino	0,538 (0,145; 0,932)	0,007 **
	Educação (< 5 anos)	0,725 (-0,088; 1,539)	0,080
	Educação (6-12 anos)	0,747 (-0,042; 1,535)	0,063
	Educação (> 12 anos)	1,135 (-0,099; 2,369)	0,071
	Etiologia isquêmica	0,561 (0,132; 0,990)	0,010 **
	NYHA II	-0,229 (-0,78; 0,322)	0,416
	NYHA III	-1,234 (-1,818; -0,65)	< 0,001 ***
	NYHA IV	-0,727 (-1,537; 0,083)	0,079
	Internação anterior	-0,606 (-1,059; -0,152)	0,009 **
	Sintomas de ansiedade	-1,104 (-1,614; -0,595)	< 0,001***
	Sintomas de depressão	-0,879 (-1,420; -0,338)	0,001 ***
	Uso de IECA	-1,424 (-2,312; -0,536)	0,002 **
Geral	Sexo masculino	-0,342 (-0,708; 0,025)	0,068
	Idade	0,030(0,013; 0,047)	< 0,001***
	Renda familiar mensal	0,001 (0,000; 0,001)	0,001 ***
	NYHAII	-0,717 (-1,249; -0,184)	0,008 **
	NYHAIII	-1,717 (-2,259; -1,176)	< 0,001***
	NYHA IV	-1,895 (-2,627; -1,162)	< 0,001***
	Uso de betabloqueadores	1,280(0,323; 2,237)	0,009 **

$p < 0,001^{***}$; $p < 0,01^{**}$; $p < 0,05^{*}$. MLWHF: Minnesota Living with Heart Failure; NYHA: New York Heart Association; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina.

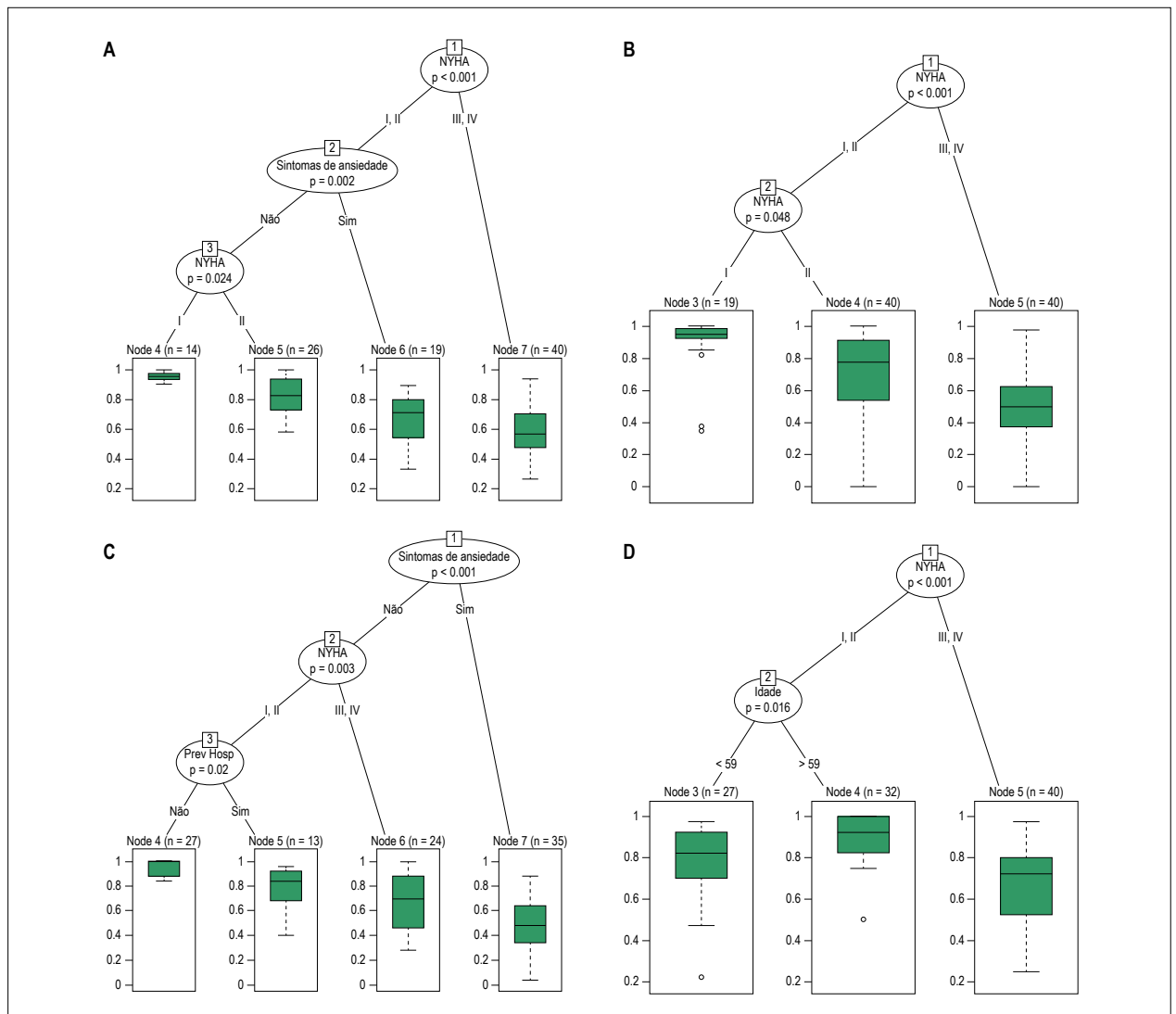


Figura 1– Árvore de regressão (A- escore total, B- Dimensão de bem-estar físico, C- dimensão de bem-estar emocional, D- dimensão de bem-estar geral) ilustrando que classes funcionais da NYHA (New York Heart Association) mais avançadas pioraram todas as dimensões do MLWHF (Minnesota Living with Heart Failure). Os sintomas de ansiedade influenciaram direta ou indiretamente a presença de um pior escore total e pior dimensão de bem-estar emocional do MLWHF. O mesmo foi observado para internação prévia na dimensão de bem-estar emocional, mostrando uma interação com as classes funcionais da NYHA I e II. Na dimensão bem-estar geral, as classes funcionais NYHA I e II associaram-se com pior MLWHF em pacientes com idade inferior a 60 anos. Prev Hosp: Hospitalização prévia.

O estudo encontrou uma associação da função ventricular (representada pela classe funcional da NYHA), sintomas de ansiedade, sexo masculino, idade inferior a 60 anos, nível educacional mais baixo, renda familiar mais baixa, internação hospitalar recorrente, e comorbidades (tais como hipertensão arterial e doenças cardíacas isquêmicas), uso de medicamentos (tais como betabloqueadores, IECA e furosemida) com pior QV de pacientes com IC.

Em um estudo,²¹ os autores exploraram as percepções da QV em pacientes com IC para avaliar limitações na vida diária causadas por sintomas, estado de felicidade e relacionamentos, e encontraram que a QV foi influenciada não só pelo estado físico, psicológico, social e condição econômica negativos, mas também pela condição física, psicológica e social positivas, bem como pelo

comportamento, apesar de não ter sido modificada por educação combinada à intervenção de autocuidado. O presente estudo revelou a associação entre a variável preditora classe funcional NYHA III-IV com todas as variáveis de desfecho, e de sintomas de ansiedade e de depressão com duas das três variáveis de desfecho no modelo beta. Ainda, nosso estudo mostrou que mesmo uma classe funcional NYHA mais baixa (I-II), associada com sintomas de ansiedade e internação prévia, pode piorar a QV, considerando tanto o escore total como a dimensão emocional.

A IC possivelmente é a doença crônica mais devastadora, uma vez que afeta a QV das pessoas em várias dimensões. De fato, outros autores apresentaram evidências de que melhorias nas habilidades de autocuidado podem melhorar os desfechos de pacientes com IC.²²

Artigo Original

Ter consciência do próprio diagnóstico acarreta um impacto profundo sobre os pacientes. Mulligan et al.,⁸ mostraram que, ao abordar o estado de ânimo e as crenças dos pacientes sobre suas doenças e tratamento, houve uma melhora nas dimensões físicas e emocionais do MLWHF e melhora de 55% e 43% nos sintomas de ansiedade e depressão, respectivamente, avaliados pela HADS no período precoce após o diagnóstico de IC. A redução de sintomas de ansiedade associou-se com menor percepção da gravidade da IC e do controle pelo tratamento da doença. A redução dos sintomas da depressão foi atribuída à melhora da classe funcional NYHA, à redução de sintomas, à gravidade percebida da IC, e ao aumento de confiança no tratamento. O presente estudo confirma esses achados de que os sintomas de depressão e de ansiedade contribuem para piora da QV relacionada aos sintomas físicos da IC. O estudo também confirma o fato de que quando pacientes são menos sintomáticos e não apresentam sintomas de ansiedade e interações recorrentes, a QV dos pacientes é melhor.

Em outro estudo,²³ um menor suporte social e mais sintomas depressivos foram preditores independentes de uma pior QV. Ainda, a perspectiva dos pacientes em relação ao suporte familiar e apoio para autonomia, além do conhecimento da família sobre a IC, influenciaram os desfechos psicológicos de sintomas depressivos e QV emocional de pacientes com IC.²⁴ Esses estudos corroboram nossos resultados, uma vez que as pessoas casadas, com suporte familiar, tinham uma percepção positiva do controle da IC, e os sintomas de ansiedade e de depressão afetaram direta e negativamente os sintomas físicos da IC, o que, por sua vez, interferiram com a QV desses pacientes.

Uma metanálise concluiu que os sintomas somáticos/afetivos da depressão associaram-se mais fortemente e consistentemente com mortalidade e eventos cardiovasculares em comparação a sintomas cognitivos/afetivos em pacientes com doença cardíaca.²⁵ Outro estudo²⁶ com 55 pacientes com IC congestiva também mostrou que sintomas depressivos somáticos/afetivos, mas não sintomas depressivos cognitivos ou de ansiedade, associaram-se com pior QV relacionada à saúde e capacidade funcional comportamental, independentemente da idade, condição clínica e funcional, e comorbidades.²⁶ Nossos resultados contrastam com esses achados, uma vez que as classes funcionais NYHA III e IV pioraram todas as dimensões do MLWHF, e os sintomas de ansiedade influenciaram direta ou indiretamente a presença de um pior escore.

Estar disposto a seguir uma dieta pobre em sódio e ter maior apoio social associaram-se significativamente com maiores níveis de controle percebido e melhor QV.²⁷ Um estudo recente²⁸ indicou que sintomas depressivos exerceram um efeito negativo sobre a adesão ao tratamento medicamentoso relacionada à complexidade do regime de tratamento comumente prescrito a pacientes com IC. No presente estudo, também observamos que o uso de betabloqueadores, IECA e furosemida estiveram associados com pior MLWHF em diferentes dimensões, sugerindo ser uma barreira para atingir a adesão ao tratamento medicamentoso.

Porém, não se sabe ao certo como e por quais mecanismos essas associações ocorrem. Provavelmente, fatores fisiológicos

e comportamentais incluindo disfunção endotelial, disfunção plaquetária, inflamação, disfunção do sistema nervoso, e menor envolvimento em atividades que promovem saúde, podem relacionar a depressão e a ansiedade com eventos cardíacos adversos e pior QV na IC.^{29,30}

Este estudo tem algumas limitações. O estudo foi realizado em um único centro, apesar de incentivar o desenvolvimento de estudos futuros em outros centros especializados. Além disso, seu delineamento transversal dificultou a avaliação de possíveis mudanças na QV dos pacientes e de quais fatores contribuíram para tais mudanças, e especulações sobre o prognóstico, que só seriam possíveis em um delineamento longitudinal. Assim, generalizações devem ser feitas com cautela.

Conclusão

Com base nesses resultados, pode-se concluir que uma FEVE reduzida está associada a muitos fatores que comprometem a QV de pacientes ambulatoriais com IC, mesmo em casos menos graves clinicamente, como os pacientes em classe funcional NYHA I ou II. Esses achados podem ajudar na abordagem mais abrangente de pacientes com IC, sugerindo o diagnóstico e tratamento de sintomas de ansiedade, especialmente naqueles com várias internações hospitalares e com idade inferior a 60 anos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Figueiredo JHC, Oliveira GMM, Xavier SS; Obtenção de dados: Figueiredo JHC, Oliveira GMM, Garcia MI; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Figueiredo JHC, Oliveira GMM, Pereira BB, Figueiredo AEB, Nascimento EM, Garcia MI, Xavier SS; Análise estatística: Pereira BB, Figueiredo AEB, Nascimento EM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira GMM, Pereira BB, Figueiredo AEB, Nascimento EM, Garcia MI, Xavier SS.

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 José Henrique Cunha Figueiredo pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho sob o número de protocolo 104/2010. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res*. 2013;113(6):646-59.
2. Ramos S, Prata J, Gonçalves FR, Coelho R. Depression predicts mortality and hospitalization in heart failure: A six-years follow-up study. *J Affect Disord*. 2016 Sep;201:162-70.
3. Mahmood SS, Wang TJ. The epidemiology of congestive heart failure: the Framingham Heart Study perspective. *Glob Heart*. 2013;8(1):77-82.
4. Sherwood A, Blumenthal JA, Trivedi R, Johnson KS, O'Connor CM, Adams KF Jr, et al. Relationship of depression to death or hospitalization in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2007;167(4):367-73.
5. Sherwood A, Blumenthal JA, Hinderliter AL, Koch GG, Adams KF Jr, Dupree CS, et al. Worsening depressive symptoms are associated with adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(4):418-23.
6. Hallas CN, Wray J, Andreou P, Banner NR. Depression and perceptions about heart failure predict quality of life in patients with advanced heart failure. *Heart Lung*. 2011;40(2):111-21.
7. Bekelman DB, Havranek EP, Becker DM, Kutner JS, Peterson PN, Wittstein IS, et al. Symptoms, depression, and quality of life in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2007;13(8):643-8.
8. Mulligan K, Mehta PA, Fteropoulis T, Dubrey SW, McIntyre HF, McDonagh TA, et al. Newly diagnosed heart failure: Change in quality of life, mood, and illness beliefs in the first 6 months after diagnosis. *Br J Health Psychol*. 2012;17(3):447-62.
9. Heo S, Doering LV, Widener J, Moser DK. Predictors and effect of physical symptom status on health-related quality of life in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2015;14(2):137-44.
10. 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.
11. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients' self-assessment of their congestive heart failure: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Fail*. 1987 May;3:198-209.
12. Carvalho VO, Guimarães GV, Carrara D, Bacal F, Bocchi EA. Validação da versão em português do Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(6):444-5.
13. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
14. Botega NJ, Bio MR, Zomignani A, Garcia Jr C, Pereira WA. Transtornos do humor em enfermagem de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Rev Saude Publica*. 1995;29(5):355-63.
15. Ferrari SL, Cribari-Neto F. Beta-Regression for modelling rates and proportions. *J Appl Statistics*. 2004;31(7):799-815.
16. Hothorn T, Hornik K, Zeileis A. Unbiased recursive partitioning: A conditional inference framework. *J Comput Graphical Statistics*. 2006;15(3):651-74.
17. Efron, B, Hastie, T. Computer Age Statistical Inference: Algorithms, Evidence, and Data Science. Cambridge University Press; 2016.
18. Cribari-Neto F, Zeileis A. Beta Regression in R. *J Statistical Software*;2010; 34(2):1-24.
19. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [Cited in 2018 Apr 05]. [Available from: <https://www.R-project.org/>]
20. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K, MICE: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Statistical Software*. 2011;45(3):1-67.
21. Grady KL, de Leon CFM, Kozak AT, Cursio JF, Richardson J, Avery E, et al. Does Self-management Counseling in Patients with Heart Failure Improve Quality of Life? Findings from the Heart Failure Adherence and Retention Trial (HART). *Qual Life Res*. 2014;23(1):31-8.
22. Musekamp G, Schuler M, Seekatz B, Bengel J, Fallner H, Meng K. Does improvement in self-management skills predict improvement in quality of life and depressive symptoms? A prospective study in patients with heart failure up to one year after self-management education. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):51.
23. Chung ML, Mosor DK, Terry A, Lennie TA, Susan K, Frazier SK. Perceived social support predicted quality of life in patients with heart failure, but the effect is mediated by depressive symptoms. *Qual Life Res*. 2013;22(7):1555-63.
24. Stamp KD, Dunbar SB, Clark PC, Reilly CM, Gary RA, Higgins M, et al. Family Context Influences Psychological Outcomes of Depressive Symptoms and Emotional Quality of Life in Patients with Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2014;29(6):517-27.
25. Azevedo RM, Roestn AM, Hoen PW, Jonge P. Cognitive/affective and somatic/ affective symptoms of depression in patients with heart disease and their association with cardiovascular prognosis: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2014;44(13):2689-703.
26. Patron E, Benvenuti SM, Lopriore V, Aratari J, Palomba D. Somatic-Affective, But Not Cognitive, Depressive Symptoms are Associated with Reduced Health-Related Quality of Life in Patients with Congestive Heart Failure Heart failure and health related quality of life. *Psychosomatics*. 2017;58(3):281-91.
27. Heo S, Lennie TA, Pressler SJ, Dunbar SB, Chung ML, Moser DK. Factors Associated with Perceived Control and the Relationship to Quality of Life in Patients with Heart Failure. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2015;14(2):137-44.
28. Goldstein CM, Gathright EC, Gunstad J, Dolansky MA, Redle JD, Josephson R, et al. Depressive symptoms moderate the relationship between medication regimen complexity and objectively measured medication adherence in adults with heart failure. *J Behav Med*. 2017;40(4):602-11.
29. Bradley SM, Rumsfeld JS. Depression and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25(7):614-22.
30. Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2018 Nov;271:132-9.



Qualidade de Vida em Insuficiência Cardíaca: Um Objetivo Importante no Tratamento

Quality of Life in Heart Failure: An Important Goal in Treatment

Brenno Rizerio Gomes¹  e Edimar Alcides Bocchi^{1,2}

Unidade de Insuficiência Cardíaca e Dispositivos de Assistência Circulatória Mecânica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HCFMUSP),¹ São Paulo, SP - Brasil

Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Efeito Sinérgico da Gravidade da Doença, de Sintomas de Ansiedade e da Idade Avançada sobre a Qualidade de Vida de Pacientes Ambulatoriais com Insuficiência Cardíaca

O Brasil é o país com a maior prevalência de transtornos de ansiedade segundo a Organização Mundial da Saúde e figura em 5º lugar em relação à prevalência de depressão.¹ Os transtornos de humor, que englobam ansiedade e depressão, são frequentemente negligenciados na prática clínica,^{2,3} e seu diagnóstico em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) é ainda mais desafiador, tendo em vista a sobreposição de diversos sintomas, como fadiga, perda ponderal e distúrbios do sono.^{4,5}

Nesta edição dos Arquivos, o estudo transversal de Figueiredo et al.,⁶ avaliou em uma população de 99 pacientes com IC de fração de ejeção reduzida, quais variáveis clínicas, sociodemográficas e psicológicas têm maior correlação com a qualidade de vida avaliada pelo *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*. Os principais fatores associados a pior qualidade de vida foram classe funcional avançada de dispnéia (*New York Heart Association* III e IV), internação hospitalar prévia e sintomas de ansiedade. A depressão não foi associada de forma independente à redução de qualidade de vida, porém diversos outros estudos já encontraram essa associação.^{7,8} O estudo revela ainda prevalência alarmante de sintomas de ansiedade nesses pacientes de 50% em comparação a 9,3% na população geral.¹

A interação entre doenças cardiovasculares e transtornos do humor ocorre de forma bidirecional.⁹ Recentemente, foi descrito que o otimismo está associado a menor risco de eventos cardiovasculares e mortalidade por qualquer causa.¹⁰ O risco de se desenvolver IC em pacientes com depressão é 1,5 a 2,6 vezes maior do que na população geral.¹¹ Naqueles indivíduos com diagnóstico de IC, a depressão indica pior prognóstico, e está associada a maiores taxas de hospitalização e mortalidade.¹¹ Possíveis mecanismos para explicar essa associação envolvem a

menor aderência ao tratamento farmacológico e não farmacológico em pacientes com depressão e a maior propensão a hábitos de vida não saudáveis.^{12,13} Quanto mais avançada a classe funcional de dispnéia, piores os sintomas de depressão e a qualidade de vida.^{8,11}

Em relação aos transtornos de ansiedade, indivíduos acometidos também parecem ter maior risco de desenvolver IC ao longo da vida.¹⁴ Naqueles diagnosticados com IC, a presença de ansiedade está associada a pior qualidade de vida,¹⁵ entretanto a correlação com aumento de mortalidade é bem menos estabelecida.^{16,17}

As evidências são limitadas para o tratamento dos transtornos de humor em pacientes com IC. A terapia cognitiva comportamental foi testada em um estudo randomizado com 158 pacientes com diagnósticos de depressão maior e insuficiência cardíaca.¹⁸ A psicoterapia esteve associada a remissão de depressão (46% vs. 19%, NNT = 3,8), além de melhora de qualidade de vida, ansiedade e fadiga.

O tratamento farmacológico de primeira escolha para transtornos do humor consiste nos inibidores seletivos da recaptção de serotonina.^{19,20} Quanto a pacientes com IC de fração de ejeção reduzida, dois estudos randomizados de destaque testaram essas terapias em indivíduos com depressão maior: 1) MOOD-HF,²¹ que incluiu 372 pacientes para receberem escitalopram ou placebo por 3 meses, e 2) SADHART-CHF,²² que incluiu 469 pacientes para receberem sertralina ou placebo por 18 meses. Ambos foram negativos para o desfecho primário, não demonstrando benefício de terapias farmacológicas no tratamento da depressão em pacientes com IC.

Um programa de educação e cuidados estruturados e multidisciplinares para o manejo de IC implementado em 350 pacientes em nosso serviço demonstrou redução em hospitalizações não planejadas²³ e melhora da qualidade de vida principalmente no que tange ao domínio emocional,^{23,24} sugerindo que essa abordagem pode ser benéfica para pacientes com transtornos do humor.

O estudo de Figueiredo et al.,⁶ padece das limitações usuais de uma avaliação unicêntrica, transversal e observacional, e o pequeno número de pacientes impede a tomada de conclusões mais robustas. O desfecho primário avaliado foi a qualidade de vida, mas resta saber, de forma prospectiva, se a ansiedade tem impacto em desfechos clínicos como internações hospitalares ou mortalidade.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Ansiedade/diagnóstico; Hospitalização; Qualidade de Vida; Idoso; Volume Sistólico.

Correspondência: Edimar Alcides Bocchi •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP - Rua Melo Alves, 690 - 4º andar. CEP 01417-010, Cerqueira Cesar, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: dcledimar@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190741>

Em conclusão, o presente artigo de Figueiredo et al.,⁶ reforça a importância de uma abordagem holística para pacientes com IC ao demonstrar que fatores negligenciados como transtornos de ansiedade são

muito prevalentes nessa população e podem impactar a qualidade de vida. O campo do tratamento dos transtornos do humor foi pouco explorado e merece maior atenção em futuros estudos randomizados.

Referências

1. World Health Organization. (WHO). Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva;2017.
2. Ziegelstein RC, Kim SY, Kao D, Fauerbach JA, Thoms BD, McCann U, et al. Can doctors and nurses recognize depression in patients hospitalized with an acute myocardial infarction in the absence of formal screening? *Psychosom Med.* 2005;67(3):393-7.
3. Huffman JC, Smith FA, Blais MA, Beiser ME, Januzzi JL, Frichione GL. Recognition and treatment of depression and anxiety in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2006;98(3):319-24.
4. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). Washington; 2013.
6. Figueiredo JHC, Oliveira GMMd, Pereira BB, Figueiredo AEB, Nascimento EM, Garcia MI, et al. Efeito Sinérgico da Gravidade da Doença, de Sintomas de Ansiedade e da Idade Avançada sobre a Qualidade de Vida de Pacientes Ambulatoriais com Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(1):25-32.
7. Rumsfeld JS, Havranek E, Masoudi FA, Peterson ED, Jones P, Tooley JF, et al. Depressive symptoms are the strongest predictors of short-term declines in health status in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(10):1811-7.
8. Gottlieb SS, Khatta M, Friedmann E, Einbinder L, Katzen S, Baker B, et al. The influence of age, gender, and race on the prevalence of depression in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(9):1542-9.
9. Riba M, Wulsin L, Rubenfire M, Ravindranath D. Psychiatry and heart disease: the mind, brain, and heart. Philadelphia: John Wiley & Sons; 2012.
10. Rozanski A, Bavishi C, Kubzansky LD, Cohen R. Association of Optimism With Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open.* 2019;2(9):e1912200-e.
11. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure: a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(8):1527-37.
12. Strine TW, Mokdad AH, Dube SR, Balluz LS, Gonzalez O, Berry JT, et al. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30(2):127-37.
13. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, Otte C, Moos R, Carney RM, et al. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 2008;300(20):2379-88.
14. Roy SS, Foraker RE, Gorton RA, Mansfield AJ. Posttraumatic stress disorder and incident heart failure among a community-based sample of US veterans. *Am J Public Health.* 2015;105(4):757-63.
15. Heo S, Doering LV, Widener J, Moser DK. Predictors and effect of physical symptom status on health-related quality of life in patients with heart failure. *Am J Crit Care.* 2008;17(2):124-32.
16. Friedmann E, Thomas SA, Liu F, Morton PG, Chapa D, Gottlieb SS, et al. Relationship of depression, anxiety, and social isolation to chronic heart failure outpatient mortality. *Am Heart J.* 2006;152(5):940. e1-e8.
17. Jiang W, Kuchibhatla M, Cuffe MS, Christopher EJ, Alexander JD, Clary GL, et al. Prognostic value of anxiety and depression in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2004;110(22):3452-6.
18. Freedland KE, Carney RM, Rich MW, Steinmeyer BC, Rubin EH. Cognitive behavior therapy for depression and self-care in heart failure patients: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(11):1773-82.
19. Gelenberg A, Freeman M, Markowitz J, Rosenbaum J, Thase M, Trivedi M, et al. Work Group on Major Depressive Disorder. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. 3rd ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association;2010.
20. Ursano RJ, Bell C, Eth S, Friedman M, Norwood A, Pfefferbaum B, et al. Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry.* 2004;161(11 Suppl):3-31.
21. Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, et al. Effect of escitalopram on all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression: the MOOD-HF randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(24):2683-93.
22. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD, et al. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(9):692-9.
23. Bocchi EA, Cruz F, Guimaraes G, Pinho Moreira LF, Issa VS, Ayub Ferreira SM, et al. Long-term prospective, randomized, controlled study using repetitive education at six-month intervals and monitoring for adherence in heart failure outpatients: the REMADHE trial. *Circ Heart Fail.* 2008;1(2):115-24.
24. Cruz FdD, Issa VS, Ayub-Ferreira SM, Chizzola PR, Souza GEC, Moreira LFP, et al. Effect of a sequential education and monitoring programme on quality-of-life components in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(9):1009-15.



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

Competência Clínica no Manejo do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST por Médico Recém-Formado Candidato à Residência Médica

Clinical Competence in ST-segment Elevation Myocardial Infarction Management by Recently Graduated Physicians Applying for a Medical Residency Program

Ugo Stocco Aimoli¹ e Carlos Henrique Miranda¹

Universidade de São Paulo - Campus de Ribeirão Preto - Divisão de Medicina de Emergência do Departamento de Clínica Médica,¹ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Houve importante redução da morbimortalidade do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCSST) com o desenvolvimento das terapias de reperfusão. Para garantir este benefício é importante o diagnóstico precoce e manejo inicial correto. No Brasil, recém-formados do curso de medicina são responsáveis por grande parte dos atendimentos iniciais a estes pacientes.

Objetivo: Avaliar a competência clínica no reconhecimento e manejo inicial do IAMCSST por médico recém-formado candidato à residência médica.

Métodos: Realizada análise do desempenho de 771 candidatos do concurso de acesso direto para residência médica do Hospital das Clínicas da FMRP-USP em estação prática de simulação de atendimento de paciente com IAMCSST com atores profissionais e avaliadores médicos com uma lista de checagem padronizada de acordo com recomendações da diretriz brasileira para manejo desta patologia.

Resultados: O escore de desempenho geral apresentou mediana de 7 e intervalo interquartil de 5,5-8,0. Em relação aos itens avaliados: 83% solicitou monitorização eletrocardiográfica, 57% solicitou inserção de um acesso venoso periférico, 95% administrou ácido acetilsalicílico, 80% administrou segundo antiagregante (inibidor do P2Y₁₂), 66% administrou nitrato, 71% administrou morfina, 69% reconheceu o diagnóstico de IAMCSST, 71% avaliou o tempo de duração da dor, 63% reconheceu a necessidade de transferência imediata, 34% apresentou habilidade de comunicação adequada e somente 25% insistiu na transferência mesmo na ausência de vaga.

Conclusões: O reconhecimento e gerenciamento inicial do IAMCSST precisa ser aprimorado na graduação médica e inserido dentro da realidade da estrutura de rede hierarquizada do sistema de saúde público brasileiro. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):35-44)

Palavras-chave: Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST; Corpo Clínico Hospitalar; Educação Médica; Competência Clínica; Residência Médica.

Abstract

Background: A significant reduction in the morbidity and mortality related to ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) has been achieved with the development of reperfusion therapies. Early diagnosis and correct initial management are important to ensure this benefit. In Brazil, recent graduates in medicine are responsible for a large part of the initial care provided for these patients.

Objective: To assess the clinical competence in the diagnosis and initial treatment of STEMI by newly graduated physicians applying for a medical residency program.

Methods: We assessed the performance of 771 applicants for the direct entry selection process of the FMRP-USP Clinical Hospital Medicine Residency Program, performed in a simulated setting of STEMI, with professional actors and medical evaluators, using a standardized checklist following the recommendations of the Brazilian Guidelines for the management of this disease.

Results: The general performance score presented a median of 7 and an interquartile range of 5.5-8.0. In relation to the items assessed: 83% required ECG monitoring, 57% requested the insertion of a peripheral venous access catheter, 95% administered acetylsalicylic acid, 80% administered a second antiplatelet agent (p2y12 inhibitor), 66% administered nitrate, 71% administered morphine, 69% recognized the diagnosis of STEMI, 71% assessed the pain duration, 63% recognized the need for immediate transfer, 34% showed adequate communication skills and only 25% insisted on the transfer even in case of non-availability of beds.

Conclusions: The initial diagnosis and management of STEMI need to be improved in medical undergraduate courses and inserted into the reality of the hierarchical network structure of the Brazilian Unified Health System (SUS). (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):35-44)

Keywords: ST Elevation Myocardial Infarction; Medical Staff, Hospital; Education, Medical; Clinical Competence; Internship and Residence.

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

Correspondência: Carlos Henrique Miranda •

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Divisão de Medicina de Emergência do Departamento de Clínica Médica -

Rua Bernardino de Campos, 1000. CEP 14040-900, Ribeirão Preto, SP – Brasil

E-mail: chmiranda@fmrp.usp.br

Artigo recebido em 29/10/2018, revisado em 05/03/2019, aceito em 20/03/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180309>

Introdução

Nas últimas décadas houve grande desenvolvimento no tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCSST) com importante redução de sua morbimortalidade, principalmente com o surgimento dos fibrinolíticos e dos procedimentos de angioplastia primária que permitem a recanalização imediata da artéria coronariana comprometida.¹

Contudo, para obtenção deste benefício faz-se necessário o reconhecimento precoce do IAMCSST, através do eletrocardiograma de repouso e a organização para o direcionamento destes pacientes para centros terciários com capacidade de realização destas terapias de reperfusão.²

Dentro do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro que é hierarquizado em níveis de atenção, este paciente geralmente é atendido em unidades de pronto-atendimento (UPAS). Devido a inexistência de profissionais médicos dedicados exclusivamente ao atendimento das emergências, grande parte deste atendimento é realizado por médicos recém-formados.³ A menor experiência clínica destes profissionais pode comprometer o diagnóstico e o manejo inicial destes pacientes neste período crítico, onde a agilidade faz toda diferença.⁴

O objetivo desta investigação foi avaliar a competência clínica para o diagnóstico e manejo inicial do IAMCSST por médico recém-formado candidato à residência médica.

Métodos

Estudo transversal, unicêntrico, que utilizou como método de avaliação a simulação com atores profissionais organizada dentro da sistemática do exame clínico objetivo estruturado, mais conhecido através da sigla em inglês OSCE (*Objective Structured Clinical Examination*) para verificação das competências clínicas de médicos recém-formados no manejo do IAMCSST.⁵ Foi construído um cenário de um paciente em atendimento inicial em uma UPA. Este cenário foi desenvolvido simultaneamente para a coleta de dados da pesquisa, assim como, para ser uma das estações da prova prática do concurso público para admissão de médicos residentes de primeiro ano nas diferentes especialidades de acesso direto do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP) no ano de 2016. A prova prática a que se refere esta investigação foi realizada somente pelos candidatos aprovados na primeira fase em prova teórica com questões de múltipla escolha na proporção de 4 candidatos por vaga (exceto para as áreas de infectologia e neurocirurgia a proporção foi 5 candidatos por vaga). A primeira fase apresentou 1.841 candidatos inscritos, destes 1.622 realizaram a prova teórica (primeira fase), 863 candidatos foram aprovados para a prova prática (segunda fase) e 771 candidatos realizaram de fato a estação prática de atendimento do IAMCSST (Figura 1).

Organização do cenário

Antes de iniciar o atendimento o candidato era informado que iria atender um paciente adulto em uma UPA. O cenário foi organizado como um consultório padronizado de atendimento onde se encontrava um

ator devidamente treinado (Anexo B)* deitado em uma maca e uma mesa onde encontra-se sentado um avaliador conectado a um computador que exibia a lista de checagem das competências e atitudes predeterminadas. Dentro da sala, havia uma orientação impressa na parede (Anexo A)* referindo que o paciente em questão havia sido admitido com queixa de dor torácica, sendo que a enfermeira priorizou o seu atendimento e traçou um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações. O ECG com um traçado típico de IAMCSST de parede anterior era fornecido ao candidato (Anexo F)*. Alguns dados da história e exame físico eram previamente fornecidos (dor retroesternal em opressão de início súbito de forte intensidade 8/10 associado a náuseas, nega irradiação e outros sintomas associados, sem outros problemas de saúde, nega uso de qualquer medicamento nas últimas 24 horas, exame físico com saturação de oxigênio de 98% em ar ambiente, pressão arterial de 130 x 80 mmHg e frequência cardíaca de 88 bpm e que não era necessário realizar o exame físico considerando o restante como normal). Neste impresso estava definida duas tarefas a serem executadas pelo candidato: primeiro, definir o diagnóstico principal para o avaliador, segundo, realizar o manejo clínico mais adequado do paciente. O candidato tinha um prazo de cinco minutos para execução destas tarefas. O tempo era cronometrado por sistema automatizado. O ator era treinado a fazer duas questões ativas sequenciais ao candidato somente quando fosse aventado pelo mesmo a necessidade de transferência para um hospital ou centro de cardiologia: “Doutor, por que eu preciso ir para o hospital? E após 10 segundos: “Doutor e se não tiver vaga?

No consultório de atendimento havia uma lista com todos os medicamentos e procedimentos disponíveis naquela UPA (Anexo E)*, e não se dispunha de fibrinolíticos e de angioplastia coronariana no local. Foram organizados 11 consultórios simulados que funcionaram simultaneamente durante a avaliação.

Treinamento dos avaliadores para preenchimento da lista de checagem (*checklist*)

Dezesseis avaliadores, todos médicos experientes, foram treinados para o preenchimento eletrônico da lista de checagem (*checklist*) através de computador existente dentro do cenário simultaneamente a execução da estação pelo candidato. Foi orientado que o avaliador não poderia se comunicar com o candidato, o qual deveria somente seguir as instruções impressas. As orientações utilizadas para o treinamento dos avaliadores estão disponíveis no Anexo C* do apêndice suplementar. Cada candidato foi avaliado somente por um examinador. Para diminuir a heterogeneidade entre os examinadores foi realizado um treinamento imediatamente antes do início da estação prática onde cada item da lista de checagem foi repassado quanto as possibilidades de respostas. Havia um avaliador externo que ficava posicionado no corredor de acesso a todos os consultórios simulados e centralizava qualquer dúvida de interpretação das respostas dos candidatos. A opinião deste avaliador externo era sempre acatada naqueles casos com interpretação duvidosa pelos avaliadores.

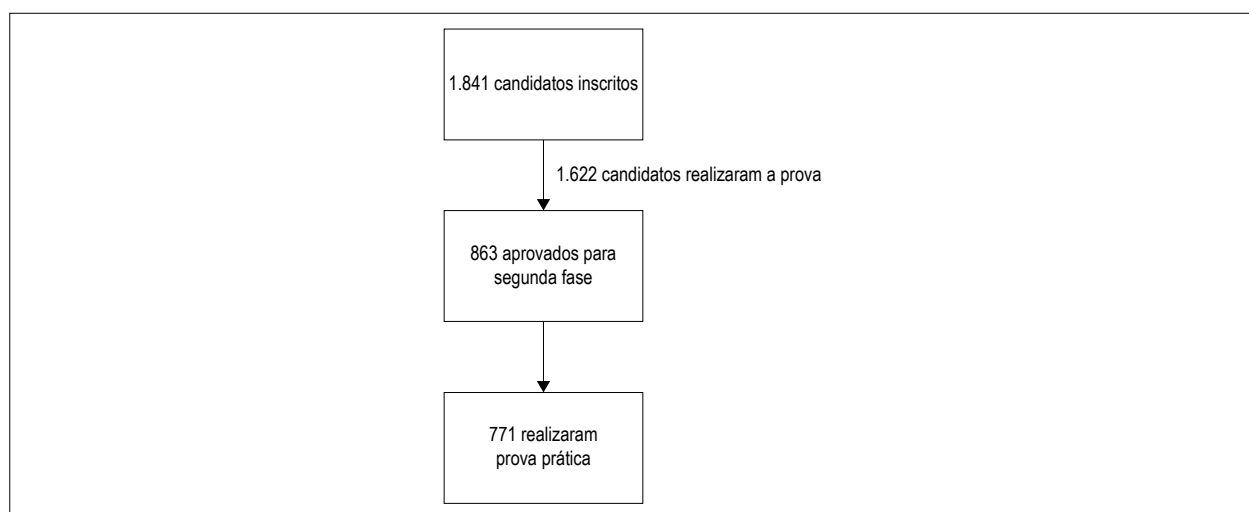


Figura 1 – Fluxograma do número de candidatos participantes nas diferentes etapas do processo seletivo para residência médica.

Desenvolvimento da lista de checagem (checklist)

A lista de checagem foi desenvolvida por um cardiologista experiente no atendimento de pacientes com IAMCSST seguindo a V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre o Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST e revisada por outros cinco médicos experientes.⁶ A lista de checagem abrangeu 12 itens diferentes, sendo seis deles diretamente relacionados ao tratamento (com peso individual de 0,5 pontos e total de 3 pontos): solicitação da monitorização eletrocardiográfica, inserção do acesso venoso periférico, administração de ácido acetilsalicílico, administração de um segundo antiagregante (inibidor P2Y₁₂), administração de nitrato sublingual e administração de morfina (a dose correta destas medicações não era necessária, somente a citação de sua realização). E os seis demais itens foram diretamente relacionados ao diagnóstico e gerenciamento da transferência: reconhecimento do diagnóstico de IAMCSST (peso 2), avaliação do tempo de duração da dor, que é um aspecto importante na determinação de condutas terapêuticas neste caso (peso 1), reconhecimento da necessidade imediata da transferência do paciente (peso 2) para realização da terapia de reperfusão (trombolítico ou angioplastia primária), um item relacionado a habilidades de comunicação com o paciente explicando a doença e o tratamento com linguagem simples e objetiva (peso 1) e um item relacionado ao reforço da necessidade de transferência do paciente para um serviço terciário mesmo na ausência de vagas hospitalares (peso 1), definido como o conceito de vaga zero de acordo com a resolução do Conselho Federal de Medicina nº 2077/14 para as urgências e emergências. Finalmente, um item de avaliação negativa que consistia em ficar aguardando marcadores de necrose miocárdica para a determinação da conduta (redução de 2 pontos da nota). Mais detalhes da lista de checagem podem ser verificados no Anexo C* do apêndice suplementar. A nota variou entre 0-10 pontos, sendo diretamente proporcional a competência clínica observada na abordagem do cenário simulado. Na organização da lista de checagem

considerou-se como itens prioritários o reconhecimento do diagnóstico do IAMCSST (peso 2) e a transferência imediata para terapia de reperfusão (peso 2). Em relação ao diagnóstico correto considerou-se necessário especificar o supradesnível do segmento ST, pois os critérios eletrocardiográficos para este diagnóstico estão muito bem definidos. Considerou-se como parcial a resposta de infarto sem especificar a presença do supradesnível do segmento ST, visto que, mesmo neste caso, o candidato poderia desencadear as condutas terapêuticas preconizadas. Para as demais terapias medicamentosas foram todas incluídas como tratamento adjuvante e considerado o mesmo peso (0,5 pontos) já que todas elas aparecem como classe I de recomendação no atendimento inicial do IAMCSST na última diretriz brasileira.

Dados demográficos e de formação

Estes dados foram adquiridos a partir da ficha de inscrição preenchida pelo candidato: idade, sexo, ano de formatura, estado de origem, faculdade de medicina de origem. Os dados do desempenho na avaliação através da lista de checagem eletrônica foram exportados para planilha do Excel a partir do sistema desenvolvido exclusivamente para execução desta avaliação prática. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de nossa instituição sob o parecer número 838/2017.

Análise estatística

O tamanho amostral correspondeu a todos os candidatos que realizaram a estação na prova prática do concurso do programa de residência médica do HC-FMRP-USP no ano de 2016. Para avaliação da normalidade da distribuição das variáveis foi utilizado o teste de Shapiro Wilk. As variáveis quantitativas com distribuição normal foram expressas em média ± desvio padrão e as demais variáveis quantitativas em mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram expressas em porcentagem. Para comparação entre duas variáveis quantitativas com distribuição normal utilizou-se o teste *t* de Student não pareado e para comparação entre

duas variáveis quantitativas com distribuição não-normal utilizou-se o teste de Mann-Whitney. Para comparação entre duas variáveis categóricas utilizou-se o teste do qui-quadrado. Considerou-se como significativo um p-valor bicaudal $< 0,05$. O software STATA 13.1 (College Station, TX, USA) foi utilizado para análise estatística e construção dos gráficos.

Resultados

As características demográficas dos 771 candidatos que realizaram esta estação simulada são mostradas na Tabela 1. A mediana de idade foi 25 anos (24-27 anos), sendo que a maioria dos candidatos era do sexo masculino (58%). A maior parte era constituída de médicos recém-formados (90%), sendo que 71% tinha menos de um ano de formado e 19% tinham entre 1 e 2 anos de formado. A maioria dos concorrentes era oriunda de faculdade pública (66%) da região sudeste (65%).

Em relação ao desempenho geral dos candidatos foi observada uma mediana de 7 com intervalo interquartil entre 5,5 e 8,0 e uma média de 6,74 com desvio-padrão de 1,93 (Figura 2).

No tocante a cada item da lista de checagem relacionado diretamente ao tratamento foi observado o seguinte resultado: 83% dos candidatos solicitou a monitorização eletrocardiográfica, 57% orientou a inserção de um acesso venoso periférico, 95% administrou ácido acetilsalicílico, 80% ofereceu um segundo antiagregante (inibidor do P2Y₁₂), 66% administrou nitrato sublingual e 71% administrou morfina intravenosa para alívio da dor (Figura 3).

Foi observada a seguinte proporção em relação aos itens da lista de checagem referentes ao diagnóstico e gerenciamento da transferência: 69% dos candidatos reconheceu o diagnóstico de IAMCSST e 28% reconheceu o diagnóstico de infarto, porém não fez referência ao supradesnível do segmento ST. O tempo de duração da dor foi verificado por 71% dos candidatos. A maior parte dos candidatos reconheceu a necessidade de transferência para realização da terapia de reperfusão (63%) e 19% reconheceu esta necessidade, contudo não fez referência ao motivo desta transferência (terapia de reperfusão), 18% não aventou a necessidade de transferência. A habilidade de comunicação foi considerada adequada em 34% dos candidatos (explicou adequadamente sobre a patologia e o tratamento), 32% explicou somente um destes itens (sobre a patologia ou sobre o tratamento) e 34% não abordou nenhum destes dois itens com o paciente. Somente 25% dos candidatos insistiu na transferência para centro terciário mesmo na ausência de vagas hospitalares após a intervenção do ator. Ficar esperando a dosagem do marcador de necrose miocárdica para definição de conduta terapêutica foi observado em 4% dos candidatos (Figura 4).

Comparando-se os candidatos com desempenho superior (escore geral > 7) com aqueles com desempenho inferior (escore geral ≤ 7) não foi observada diferença em relação a idade, tempo de formado e região geográfica de origem. Contudo observou-se maior prevalência do sexo masculino no grupo de menor desempenho (63% vs. 52%; $p = 0,003$) e maior prevalência de origem de faculdade pública no grupo de melhor desempenho (71% vs. 61%; $p = 0,0016$).

Tabela 1 – Características demográficas dos médicos recém-formados participantes da avaliação prática referente ao atendimento do IAMCSST

Características	n = 771 indivíduos
Idade (anos); mediana (IQR)	25 (24-27)
Gênero masculino; n(%)	444 (58)
Anos de formado; n(%)	
< 1 ano	549 (71)
≥ 1-2anos	145 (19)
≥ 2-3 anos	44 (06)
≥ 3-4 anos	12 (01)
≥ 4 anos	21 (03)
Instituição de graduação; n(%)	
Pública	509 (66)
Privada	254 (33)
Estrangeira	8 (01)
Região de origem; n(%)	
Sudeste	499 (65)
Nordeste	173 (22)
Sul	48 (06)
Centro-oeste	33 (04)
Norte	10 (01)
Fora do país	08 (01)

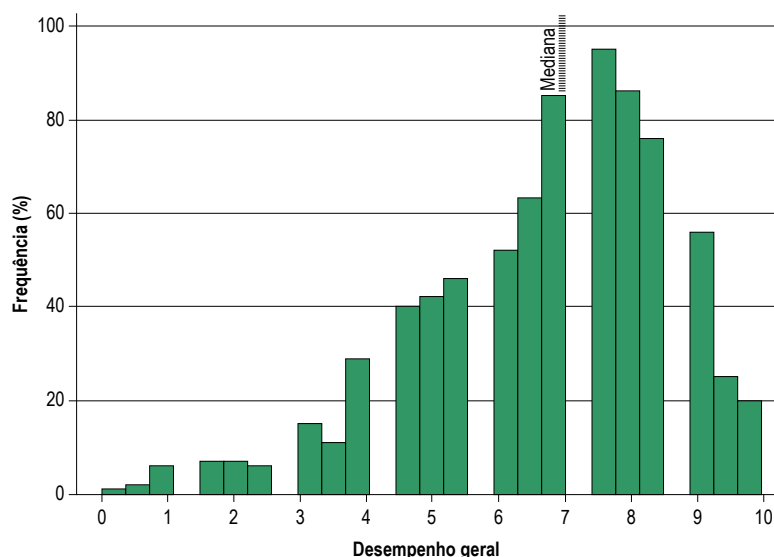


Figura 2 – Histograma de frequência mostrando a distribuição do escore geral obtido pelos médicos recém-formados durante a avaliação prática de estação simulada de atendimento ao IAMCSST.

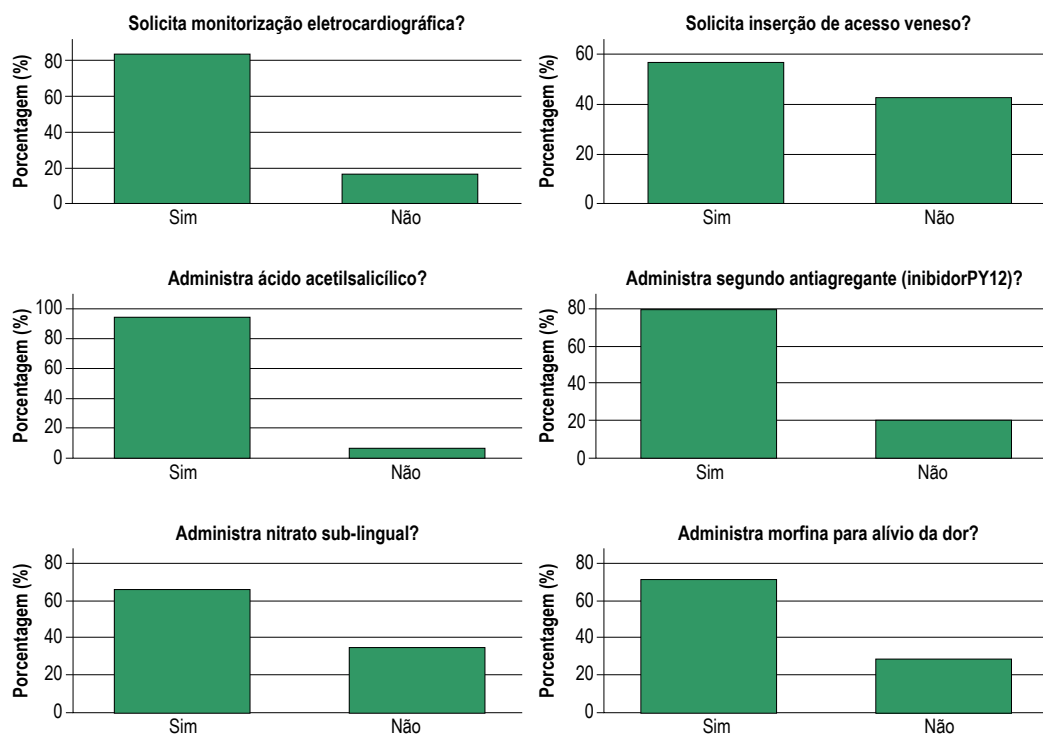


Figura 3 – Gráfico de barras mostrando o desempenho dos médicos recém-formados em cada um dos seis itens da lista de checagem relacionados diretamente ao tratamento durante avaliação prática de estação simulada de atendimento ao IAMCSST.

Comparando-se o desempenho em cada um dos 12 itens da lista de checagem, observou-se uma atuação superior em todos os itens no primeiro grupo, contudo, as diferenças de maior amplitude entre os grupos foram em relação a aspectos do diagnóstico, gerenciamento da transferência e habilidades de comunicação. A prevalência do reconhecimento da

necessidade de transferência imediata foi 100% vs. 31%; $p < 0,0001$, a porcentagem de habilidade de comunicação adequada foi 55% vs. 15%; $p < 0,0001$, o reconhecimento do diagnóstico de IAMCSST foi 89% vs. 51%; $p < 0,0001$ e a insistência para a transferência mesmo na ausência de vaga hospitalar foi 45% vs. 8%; $p < 0,0001$ (Tabela 2).

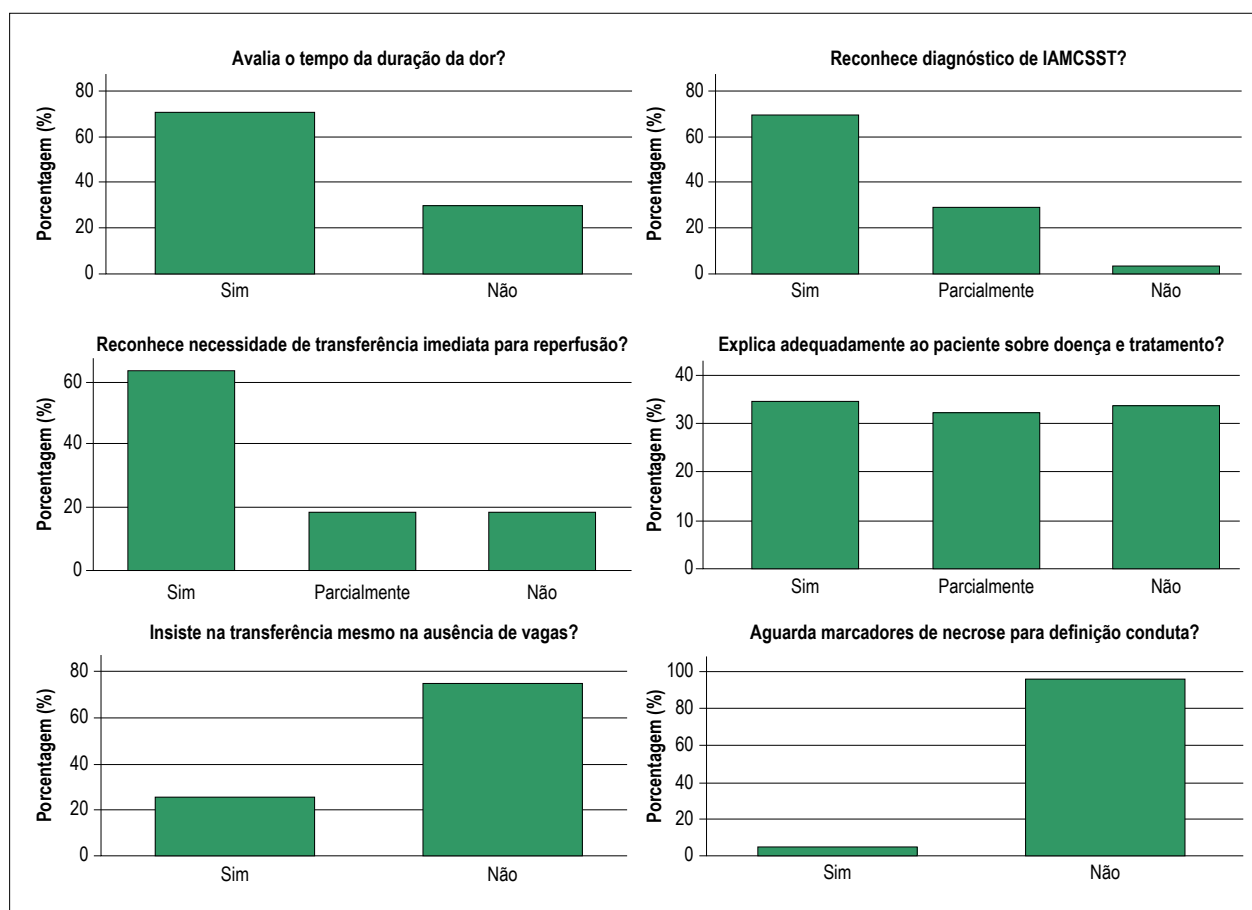


Figura 4 – Gráfico de barras mostrando o desempenho dos médicos recém-formados em cada um dos seis itens da lista de checagem relacionados diretamente ao diagnóstico e gerenciamento da transferência do paciente durante avaliação prática de estação simulada de atendimento ao IAMCSST.

Comparando os 90 candidatos oriundos de nossa instituição com todos os concorrentes das demais instituições, os seguintes resultados foram observados: solicita monitorização eletrocardiográfica (86% vs. 83%; $p = 0,50$), inserção de acesso venoso periférico (81% vs. 54%; $p < 0,0001$), avalia a duração da dor (63% vs. 71%; $p = 0,11$), diagnóstico correto de IAMCSST (76% vs. 68%; $p = 0,20$), administra ácido acetilsalicílico (100% vs. 94%; $p = 0,01$), administra segundo antiagregante (80% vs. 76%; $p = 0,004$), administra nitrato (72% vs. 65%; $p = 0,16$), administra morfina (82% vs. 70%; $p = 0,01$), solicita transferência imediata (82% vs. 61%; $p < 0,0001$), habilidade de comunicação adequada (49% vs. 32%; $p = 0,001$), insiste na transferência mesmo na ausência de vaga (38% vs. 23%; $p = 0,003$).

Discussão

Esta investigação mostra a necessidade de aprimorar o treinamento durante a graduação para o reconhecimento do IAMCSST e, principalmente, para o conhecimento dos fluxos assistenciais na linha de cuidado desta patologia.

Segundo dados do relatório da demografia médica do Brasil, no ano de 2016 houve 18.753 novos registros nos conselhos regionais de medicina, sendo a maioria oriundo da região

sudeste (50% dos inscritos).⁷ Portanto, temos a cada ano, um grande número de jovens médicos egressos das diversas faculdades de medicina no Brasil. Muitos iniciam a prática médica por opção, ou por dificuldades de acesso à programas de residência médica e até mesmo junto com estes programas para complementação de remuneração. Devido a escassez de profissionais dedicados exclusivamente para o atendimento das emergências, o médico recém-formado geralmente assume plantões no pronto-atendimento de emergências.

No Brasil, aproximadamente 50% dos pacientes com IAMCSST recebe terapia de reperfusão,⁸ chegando a percentagem de 20% em hospitais públicos de algumas regiões.⁹ Em registro brasileiro de síndrome coronariana aguda, com inclusão de 2.453 pacientes, observou-se elevada taxa de utilização do ácido acetilsalicílico (97,6%) e inibidor P2Y₁₂ (89,5%) nas primeiras 24 horas, semelhantes as taxas encontradas em nossa investigação, mas entre os pacientes com IAMCSST, somente 35,9% receberam angioplastia primária e 25,3% receberam fibrinolíticos.¹⁰ Vários fatores contribuem para esta taxa reduzida de pacientes recebendo terapia de reperfusão em nosso país, contudo, um destes fatores é a falta de reconhecimento e manejo inadequado por médicos recém-formados no primeiro atendimento.

Tabela 2 – Comparação entre os grupos de desempenho superior (escore geral > 7) e desempenho inferior (escore geral ≤ 7) na avaliação prática simulada referente ao atendimento do IAMCSST

Característica	Escore geral		Diferença Relativa	Valor de p
	> 7 n = 363	≤ 7 n = 408		
Demográficas				
Idade, média ± SD	26 ± 7	26 ± 5		0,99
Idade, anos; mediana(19)	25(24-27)	25(24-27)		
Gênero masculino, n(%)	189(52)	255(63)	-11%	0,0034
Graduação médica				
Tempo finalização, anos; mediana(19)	0(0-1)	0(0-1)		> 0,05
Instituição privada, n(%)	99(27)	155(38)	-11%	0,0016
Instituição pública, n(%)	259(71)	250(61)	+10%	0,0032
Região origem, n(%)				0,792
Sudeste	245(67)	254(62)	+5%	
Nordeste	72(20)	101(25)	-5%	
Sul	24(07)	24(06)	+1%	
Centro-oeste	16(04)	9(02)	+2%	
Norte	3(01)	7(02)	-1%	
Itens da lista checagem, sim; n(%)				
Reconhece necessidade de transferência	363(100)	125(31)	+69%	< 0,0001
Explica adequadamente ao paciente	201(55)	63(15)	+40%	< 0,0001
Reconhece IAMCSST	323(89)	207(51)	+38%	< 0,0001
Insiste na transferência na ausência de vaga	162(45)	31(08)	+37%	< 0,0001
Solicita inserção acesso venoso	245(67)	193(43)	+24%	< 0,0001
Avalia duração da dor	300(83)	244(60)	+23%	< 0,0001
Administra nitrato SL	274(75)	232(57)	+18%	< 0,0001
Administra morfina IV	293(81)	258(63)	+18%	< 0,0001
Administra inibidor do P ₂ Y ₁₂	318(88)	298(73)	+15%	< 0,0001
Solicita monitorização ECG	318(88)	323(79)	+9%	0,0018
Administra ácido acetilsalicílico	355(98)	377(92)	+6%	0,0006
Espera marcadores de necrose para conduta	00(00)	32(08)	-8%	< 0,0001

SD: desvio padrão; ECG: eletrocardiograma; IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST; SL: sublingual; IV: intravenoso.

Difícilmente um IAMCSST não vai ser reconhecido por um cardiologista, mas o médico menos experiente pode ter dificuldades, por outro lado, é mais provável de um paciente com IAMCSST ser atendido nas UPA do SUS por um médico recém-formado que por um médico especialista na área. Portanto, para se aumentar a proporção de pacientes com IAMCSST que recebem terapia de reperfusão no Brasil precisa-se incentivar e aprimorar o ensino desta patologia durante o curso de graduação médica.

Em outra investigação realizada no Brasil, entrevistando 97 pacientes vítimas de infarto agudo do miocárdio, observou-se que somente 33% conseguiram internação hospitalar de imediato, enquanto 67% dos sujeitos passaram por até cinco serviços até conseguirem a internação hospitalar, e entre as principais razões para a falta de hospitalização estava o encaminhamento médico para casa devido o

não reconhecimento deste diagnóstico.¹¹ Ghanem et al.¹² utilizando-se de questionários padronizados aplicados a estudantes de medicina, observaram que somente 22% destes sabiam como ajudar pacientes com infarto do miocárdio.¹² Little et al.,¹³ mostraram que somente 61% dos estudantes do último ano de medicina reconheceram o diagnóstico eletrocardiográfico de um IAMCSST da parede inferior.¹³

A simulação realística foi a metodologia empregada nesta avaliação. Esta é uma importante ferramenta de avaliação de profissionais de saúde, pois permite a realização de inúmeras avaliações dentro de uma mesma sistemática, garantindo a uniformidade, o que seria impraticável em um cenário real e, por outro lado, tenta reproduzir diretamente o ambiente onde usualmente ocorre este atendimento, possibilitando a avaliação do conhecimento, de habilidades e de atitudes.¹⁴ Consideramos esta simulação como de alta fidelidade, pois

foi realizada dentro de um ambiente hospitalar, com atores profissionais devidamente treinados e com o aspecto psicológico do estresse emocional envolvido na execução da avaliação, semelhante, aquele encontrado no cenário real de atendimento a uma emergência. Portanto, a utilização desta metodologia é um ponto forte desta investigação que merece ser destacado, pois apresenta uma maior validade, comparativamente, por exemplo, a aplicação de questionários padronizados.

Esta metodologia é mundialmente difundida e empregada na maioria das escolas médicas nacionais. Deste modo, a maioria dos candidatos está familiarizada com este tipo de avaliação, que não é uma particularidade de nossa instituição. Apesar de um desempenho superior em alguns itens, o padrão de resposta dos candidatos formados em nossa instituição foi muito parecido com os demais concorrentes.

A simulação é uma metodologia ativa de aprendizagem. Neste estudo, ela foi utilizada para avaliação dos candidatos, mas também pode ser utilizada para o ensino médico. Consideramos importante o desenvolvimento de um cenário padronizado de simulação realística no atendimento do IAMCSST ajustado para as particularidades do SUS do Brasil, como foi realizado nesta investigação, pois o mesmo poderá ser reproduzido em outras escolas médicas e utilizado no processo do ensino da abordagem desta importante patologia cardiológica.

Um fato importante que precisa ser enfatizado durante a formação dos alunos de graduação é o aspecto da inserção do paciente dentro de uma rede hierarquizada do SUS, pois além de instituir o tratamento farmacológico adequado e disponível no local de atendimento, é importante a integração com a rede de urgência e emergências para a rápida transferência destes pacientes para centros de referência com condições de realizar a terapia de reperfusão. A maior parte dos alunos lembrou da administração dos antiagregantes plaquetários, por outro lado, uma proporção significativa não reforçou a necessidade de transferência imediata do paciente de maneira adequada como se esperaria em uma situação dessas.

A inexistência de redes assistenciais bem organizadas¹⁴ para o direcionamento dos pacientes com IAMCSST do pronto-atendimento para os hospitais de referência, faz com que o médico do serviço primário tenha um papel central na gestão desta transferência. Somente 25% dos candidatos insistiu na transferência mesmo na ausência de vagas, por isso, é importante a discussão dos cenários clínicos integrados com aspectos gerenciais como da resolução do Conselho Federal de Medicina nº 2077/14 para as urgências e emergências que dispõem sobre o conceito de vaga zero. É muito importante que o aluno de graduação em medicina tenha o entendimento que o tratamento desta patologia é tempo-dependente, e que se pode mudar a história natural desde que o tratamento seja instituído precocemente, e por esta razão, ele deve insistir na transferência de um paciente com esta doença para um centro capaz de fornecer a terapia de reperfusão mesmo na ausência de vagas hospitalares.

O uso da telemedicina pode resolver a dificuldade na interpretação do eletrocardiograma por um médico recém-formado, mas de nada adiantará, se o mesmo não tiver o conhecimento necessário para agilizar a transferência deste paciente dentro dos fluxos assistenciais estabelecidos em cada região.¹⁵

A simulação já foi utilizada para avaliação do desempenho de estudantes de medicina no atendimento de cenários de emergência, como no atendimento do IAMCSST em outros países, porém pelo nosso conhecimento não encontramos nenhum estudo nacional que realizou investigação com metodologia semelhante.

Um estudo mostrou que os alunos de graduação apresentam um pior desempenho no atendimento de um caso simulado de IAMCSST em comparação com outros cenários com pacientes estáveis. Um total de 143 alunos do quarto ano médico, a porcentagem de ações corretas foi 47,8% na estação do IAMCSST significativamente inferior as demais estações ($p < 0,001$).¹⁶ Este fato é observado na prática, pois durante a graduação eles acabam tendo mais contato com pacientes estáveis, enquanto pacientes mais graves são manejados pelos médicos residentes. Por isso, a simulação é considerada uma alternativa interessante para o aprimoramento de competências e habilidades no atendimento de emergências durante a graduação.¹⁷

Em uma interessante investigação comparando a simulação em pequenos grupos associada as atividades didáticas tradicionais e somente as atividades didáticas tradicionais em 291 alunos do quarto ano médico para o manejo de um paciente com IAMCSST observou-se uma significativa melhoria do desempenho dos alunos no grupo da simulação ($53,5 \pm 8,9\%$ vs. $47,4 \pm 9,8\%$; $p < 0,001$) principalmente nos itens relacionados ao exame físico ($48,5 \pm 16,2\%$ vs. $37,6 \pm 13,1\%$; $p < 0,02$) e ao diagnóstico ($75,7 \pm 24,2\%$ vs. $64,6 \pm 25,1\%$; $p < 0,02$).¹⁸

Outro aspecto importante a ser enfatizado com o aluno de graduação é o aprimoramento da habilidade na comunicação, um número pequeno de candidatos (34%) mostrou uma comunicação efetiva com o paciente em relação a doença e ao tratamento preconizado. Muitas vezes, este item é negligenciado no atendimento de emergência, porém é uma etapa fundamental, pois o paciente tem o direito de saber o que está acontecendo e das estratégias de tratamento propostas. Além disso, o acesso a informação pode diminuir o nível de ansiedade e tensão emocional durante o quadro agudo.

Destacamos algumas limitações desta investigação. Primeiro, como somente os candidatos aprovados na primeira fase do concurso (prova teórica) foram submetidos a avaliação prática, deve-se considerar a presença de um viés de seleção. Isto pode ter superestimado o desempenho dos candidatos nesta amostra selecionada e se a mesma avaliação fosse aplicada a uma amostra geral provavelmente o desempenho teria sido inferior ao observado. Contudo, como em algumas especialidades com menor concorrência, praticamente todos os candidatos inscritos foram aprovados para a prova prática, isto pode ter minimizado este efeito. Segundo, foi uma avaliação aplicada em um único centro (unicêntrico), porém havia representantes de diferentes regiões do país, entretanto, com predominância da região sudeste e nordeste, sem uma adequada distribuição amostral proporcional ao número de egressos das diferentes escolas médicas de todo o país. Deste modo, os seus resultados não podem ser extrapolados para todo o território nacional. Terceiro, foi esclarecido que o fibrinolítico não estava disponível no local de atendimento, assim como na maioria destas unidades em nosso país. Deste modo, a transferência imediata

para a terapia de reperfusão esta indicada mesmo na ausência de vagas hospitalares. Concordamos que algumas diferenças podem ser observadas de acordo com a organização da linha de cuidado do IAMCSST em cada localidade brasileira, como, por exemplo, a disponibilização de fibrinolíticos em algumas destas UPAs. Neste caso, sugerimos que o item *Reconhece a necessidade de transferência imediata para terapia de reperfusão* deveria ser desmembrado em dois subitens: administra o fibrinolítico e solicita a transferência imediata para um hospital, pois de qualquer maneira, este paciente deverá ser transferido para um centro com possibilidade de realização de intervenção coronariana,¹⁹ e de fato, nenhuma UPA em nosso país disponibiliza este recurso. Quarto, em relação a lista de checagem, a medicação heparina não foi incluída na mesma. Este fato ocorreu porque durante o atendimento inicial em uma UPA não se sabe para qual estratégia de reperfusão o paciente será encaminhado (fibrinolítico ou angioplastia primária) e dependendo da estratégia alocada o tipo de heparina e a dose preconizada como primeira opção são diferentes e na maioria das vezes, esta medicação é postergada para ser administrada no serviço hospitalar onde a terapia de reperfusão será executada. Apesar de fazer parte do tratamento, os medicamentos, betabloqueador, estatina e inibidor da enzima conversora de angiotensina, não foram incluídos, pois estas medicações não precisam ser prescritas de imediato e poderão ser introduzidas ao longo das primeiras 24 horas. Quinto, devido a restrição de tempo de cada avaliação (5 minutos), alguns tópicos considerados mais importantes pelos avaliadores foram selecionados como o diagnóstico e conduta terapêutica em detrimento de outros relacionados a história clínica e exame físico, fato até mesmo compreensível, visto que, na maioria das vezes o exame físico destes pacientes é pouco alterado. E, por último, esta ferramenta necessita de uma validação externa em outros centros formadores.

Referências

1. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SC, Anderson FA, Jr., Granger CB, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA*. 2007;297(17):1892-900.
2. Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2053-64.
3. O'Dwyer G, Konder MT, Machado CV, Alves CP, Alves RP. The current scenario of emergency care policies in Brazil. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:70.
4. Gibson CM. Time is myocardium and time is outcomes. *Circulation*. 2001;104(22):2632-4.
5. Patricio MF, Juliao M, Fareleira F, Carneiro AV. Is the OSCE a feasible tool to assess competencies in undergraduate medical education? *Med Teach*. 2013;35(6):503-14.
6. Piegas LS, Timermam, A., Feitosa, G.S., Nicolau, J.C., Matos, L.A.P, Andrade, M.D. et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2):1-105.
7. Schefer Mea. Demografia Médica no Brasil 2018. In: Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. São Paulo: Cremesp; 2018.

Conclusão

O ensino da abordagem do IAMCSST precisa ser aprimorado durante a graduação médica enfatizando-se aspectos práticos como a temporalidade para o início do tratamento e dos fluxos assistenciais destes pacientes dentro do sistema único de saúde brasileiro. A simulação realística pode ser uma ferramenta adequada para o aprimoramento destas competências.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Aimoli US, Miranda CH; Análise estatística, Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Miranda CH.

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 HC-FMRP-USP sob o número de protocolo 838/2017. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

8. Lana MLL, Beaton AZ, Brant LCC, Bozzi I, de Magalhaes O, Castro LRA, et al. Factors associated with compliance to AHA/ACC performance measures in a myocardial infarction system of care in Brazil. *Int J Qual Health Care*. 2017;29(4):499-506.
9. Ribeiro AL. The two Brazils and the treatment of acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(2):83-4.
10. Wang R, Neuenschwander FC, Lima Filho A, Moreira CM, Santos ES, Reis HJ, et al. Use of evidence-based interventions in acute coronary syndrome - Subanalysis of the ACCEPT registry. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(4):319-26.
11. Mussi FC, Passos LC, Menezes AA, Caramelli B. [Impediments in access to medical care: experiences of people with acute myocardial infarction]. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2007;53(3):234-9.
12. Ghanem E, Elgazar M, Oweda K, Tarek H, Assaf F, Ahmed El-Husseny MW, et al. Awareness of Basic Life Support among Egyptian Medical Students; a Cross-Sectional Study. *Emerg (Tehran)*. 2018;6(1):e36.
13. Little B, Mainie I, Ho KJ, Scott L. Electrocardiogram and rhythm strip interpretation by final year medical students. *Ulster Med J*. 2001;70(2):108-10.
14. McCaghie WC, Issenberg SB, Cohen ER, Barsuk JH, Wayne DB. Does simulation-based medical education with deliberate practice yield better

- results than traditional clinical education? A meta-analytic comparative review of the evidence. *Acad Med*. 2011;86(6):706-11.
15. Brunetti ND, De Gennaro L, Correale M, Santoro F, Caldarola P, Gaglione A, et al. Pre-hospital electrocardiogram triage with telemedicine near halves time to treatment in STEMI: A meta-analysis and meta-regression analysis of non-randomized studies. *Int J Cardiol*. 2017;232:5-11.
 16. McEvoy MD, Dewaay DJ, Vanderbilt A, Alexander LA, Stille MC, Hege MC, et al. Are fourth-year medical students as prepared to manage unstable patients as they are to manage stable patients? *Acad Med*. 2014;89(4):618-24.
 17. Schroedl CJ, Corbridge TC, Cohen ER, Fakhra SS, Schimmel D, McGaghie WC, et al. Use of simulation-based education to improve resident learning and patient care in the medical intensive care unit: a randomized trial. *J Crit Care*. 2012;27(2):219 e7-13.
 18. DeWaay DJ, McEvoy MD, Kern DH, Alexander LA, Nietert PJ. Simulation curriculum can improve medical student assessment and management of acute coronary syndrome during a clinical practice exam. *Am J Med Sci*. 2014;347(6):452-6.
 19. Siddiqi TJ, Usman MS, Khan MS, Sreenivasan J, Kassas I, Riaz H, et al. Meta-Analysis Comparing Primary Percutaneous Coronary Intervention Versus Pharmacoinvasive Therapy in Transfer Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2018;122(4):542-7.
-
- *Material suplementar**
- Para informação adicional, por favor, clique aqui.



Avaliação da Competência Clínica em Programas de Residência em Cardiologia

Evaluation of Clinical Competence for a Cardiology Residency Program

Sergio Timerman

Instituto do Coração (Incor) do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - Divisão de Cardiologia Clínica - Centro de Simulação e Time de Resposta Rápida, São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Competência Clínica no Manejo do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST por Médico Recém-Formado Candidato à Residência Médica

Nas últimas décadas, a educação médica, principalmente em programas de pós-graduação em cardiologia (PPGC), passou por profundas mudanças, incluindo restrições em horas de serviço.¹ No artigo de referência "To Err Is Human",² o Instituto de Medicina sugere que quase 100.000 pacientes morriam anualmente de erros evitáveis em hospitais, com um milhão adicional de pessoas com sequelas. Esse relatório foi o holofote sobre a importância da segurança do paciente no que se refere a cuidados de saúde.³ Quase ao mesmo tempo, os avanços tecnológicos ultrapassaram as inovações curriculares dos EMPC. Como fazíamos o treinamento em serviço, o método "observe um, faça um e ensine um" era praxe em todos os serviços, porém, à medida que o treinamento avança, os procedimentos tornam-se extremamente mais complexos, com o consequente maior risco. A maioria dos residentes de cardiologia lembra-se da primeira vez em que realizava manobras de ressuscitação, colocação de marca-passo transvenoso e passavam o primeiro Swan-Ganz.⁴ Felizmente, a maioria desses eventos foi concluída sem complicações. No entanto, o nível de preocupação e ansiedade experimentado em relação à segurança do paciente e sua competência para executar essas tarefas é provavelmente tão vívido agora quanto no dia em que o procedimento foi realizado. Apesar da escassez de evidências que sustentam o modelo tradicional de aprendizagem para treinamento,^{5,6} a maioria das revisões que discutem o potencial da educação

baseada em simulação (EBS) em assistência médica avalia as evidências de que o EBS é equivalente ou melhor que esse modelo tradicional.⁷⁻⁹

Nos dias atuais, aos recém-formados e candidatos à Residência Médica, a avaliação de competências clínicas constitui etapa essencial, e deve ser iniciada em sua formação como estudante de Medicina, devendo ser feita pelo professor por meio da observação direta do desempenho em situação real¹⁰. Existem várias formas dessa avaliação formativa e somativa, que avalia as competências clínicas do estudantes e quantifica a evolução do seu desempenho após a realização de situações.^{11,12} O estudo publicado nesta edição, intitulado "Competência Clínica no Manejo do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST por Médico Recém-Formado Candidato à Residência Médica"¹³ tem por objetivo analisar os seguintes quesitos: habilidades na entrevista, habilidades no exame físico, qualidades do profissionalismo (ética), raciocínio clínico, habilidades de orientação, eficiência e competência clínica geral, apontando suas falhas e acertos, configurando uma boa arma na avaliação formativa. O treinamento em simulação também foi amplamente adotado em outras indústrias de "alto risco". Embora os paralelos traçados entre a medicina e a aviação sejam frequentes, é importante reconhecer que o trabalho realizado pelos médicos difere acentuadamente do dos pilotos e, portanto, a natureza da simulação também deve ser diferente. Há um foco considerável em emergências médicas e habilidades práticas de procedimentos, mas com escopo para expandir para outras áreas de atendimento. A contribuição do desempenho cognitivo humano para os resultados dos pacientes é bem reconhecida; a posse do conhecimento e das habilidades técnicas necessárias permanece essencial, mas, além disso, as habilidades não técnicas, como a consciência situacional e a capacidade de sintetizar informações, tomar decisões e se comunicar efetivamente com os membros da equipe durante momentos de estresse e distração também são essenciais. E esse estudo foi importante por essa razão.

Palavras-chave

Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST; Simulação; Internato e Residência; Hospitais; Programas; Eficiência Organizacional; Educação Médica; Competência Clínica.

Correspondência: Sergio Timerman •

Avenida Dr. Eneás e Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: dr.sergiotimerman@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190842>

Referências

1. Nasca TJ, Day SH, Amis ES Jr., for the ACGME Duty Hour Task Force. The new recommendations on duty hours from the ACGME Task Force. *N Engl J Med*. 2010;363(2):e3.
2. Kohn L, Corrigan J, Donaldson M. *To Err Is Human: Building a Safer Health System* (IOM). Washington, DC: National Academy Press; 2000.
3. Westerdahl DE. The Necessity of High-Fidelity Simulation in Cardiology Training Programs. *J Am Coll Cardiovasc*. 2017;67(11):175-8.
4. Gordon MS, Ewy GA, Forker AD, Gessner IH, Mayer JW. A cardiology patient simulator for continuing education of family physicians. *J Fam Pract*. 1981;13(3): 353-6.
5. Gaba DM. The future vision of simulation in health care. *Qual Saf Health Care*. 2004 Oct 13; Suppl 1:i2-10.
6. Dreyfus H, Dreyfus S. *The psychic boom: flying beyond the thought barrier*. California: University Berkely Operations Research Centre; 1979.
7. NQB. Human Factors in Healthcare. A Concordat from the National Quality Board. 2013. [Internet]. [Cited in 2018 Dec 12]. Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/11/nqb-hum-fact-concord.pdf>
8. George JC, Dangas GD. Maintenance of certification in interventional cardiology revisited. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:461-2. doi:10.1016/j.jcin.2010.03.001.
9. Lipner RS, Messenger JC, Kangilaski R, Baim DS, Holmes DR Jr, Williams DO, et al. A technical and cognitive skills evaluation of performance in interventional cardiology procedures using medical simulation. *Simul Healthc*. 2010;5(2):65-74.
10. Beaubien JM, Baker DP. The use of simulation for training teamwork skills in health care: how low can you go? *Qual Saf Health Care*. 2004; 13(Suppl 1):i51-i56.
11. Quilici A, Abrão K, Timerman, S, Gutierrez F. *Simulação Clínica, do Conceito a Aplicabilidade* –São Paulo: Ed. Atheneu; 2017
12. Robinson C, McCann, K, Freeman, P, Beasley, R. The New Zealand national junior doctors' strike: implications for the provision of acute hospital medical services. *Clin Med*. 2008; 8(3): 272- 5.
13. Aimoli US, Miranda CH. Competência Clínica no Manejo do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST por Médico Recém-Formado Candidato à Residência Médica. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(1):35-44.



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

Avaliação de Perfis Lipídicos Infanto-Juvenis Solicitados nas Unidades Básicas de Saúde em Campinas/SP, Brasil: Um Estudo Laboratorial Transversal

Evaluation of Lipid Profiles of Children and Youth from Basic Health Units in Campinas, SP, Brazil: A Cross-Sectional Laboratory Study

Érica Ivana Lázaro Gomes,¹^{ID} Vanessa Helena de Souza Zago,² Eliana Cotta de Faria¹

Universidade Estadual de Campinas - Patologia Clínica,¹ Campinas, SP – Brasil

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

Resumo

Fundamento: Dentre as dislipidemias, a hipercolesterolemia é considerada o principal fator de risco para doenças cardiovasculares em adultos. Na infância e adolescência, a elevação de colesterol total (CT) e colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) associam-se positivamente a marcadores de aterosclerose, entretanto, a triagem sistemática para dislipidemias nestes grupos é um tema controverso.

Objetivos: Caracterizar as frequências, tipos e gravidade de dislipidemias em crianças e adolescentes atendidos nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) mantidas pelo SUS em Campinas/SP.

Métodos: A partir do convênio com a Secretaria Municipal de Saúde de Campinas foram obtidos resultados consecutivos de perfis lipídicos séricos (n = 312.650) de indivíduos de ambos os sexos (n = 62.530), com idade entre 1 dia e 19 anos, entre 2008 e 2015. Grupos etários e dislipidemias foram classificados conforme recomendações da literatura. O nível de significância estatístico considerado significativo foi de $p < 0,05$.

Resultados: As frequências observadas de CT, triglicérides (TG), LDL-C e não HDL-C (NHDL-C) aumentados foram, respectivamente 33%, 40%, 29% e 13% e de redução do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) 39%, no total, sendo maiores no sexo feminino e nas regiões sudoeste e sul da cidade, mais vulneráveis do ponto de vista socioeconômico; já em infantes a de TG, e nos adolescentes a de HDL-C prevaleceram.

Conclusões: A alta frequência e a regionalização das dislipidemias em crianças e adolescentes apontam para a necessidade de ações específicas no manuseio e tratamento destas no âmbito do sistema público de saúde em Campinas. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):47-56)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Dislipidemias; Hipercolesterolemia; Criança; Adulto Jovem; Sistema Único de Saúde; Adolescente; Testes Laboratoriais.

Abstract

Background: Among dyslipidemias, hypercholesterolemia is considered the main risk factor for cardiovascular diseases in adults. In childhood and adolescence, elevated total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) are positively associated with atherosclerosis markers, however, systematic screening for dyslipidemias in these groups is a controversial topic.

Objective: To characterize the frequencies, types and severity of dyslipidemias in children and adolescents attended at the Basic Health Units managed by SUS in Campinas/SP.

Methods: After an agreement with the Municipal Health Department of Campinas, consecutive results of serum lipid profiles (n = 312,650) of individuals of both sexes (n = 62,530) aged between 1 day old and 19 years were obtained, from 2008 to 2015. Age groups and dyslipidemias were classified according to recommendations in the literature. The statistical significance level adopted was the probability value (p) of 0.05 or less.

Results: The observed frequencies of increased TC, triglycerides (TG), LDL-C and non-HDL-C (NHDL-C) were 33%, 40%, 29% and 13% respectively, and of reduced high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) the frequency was 39%. The frequencies, in general, were greater in females and in the southwest and south regions of the city, whose populations are more vulnerable from the socioeconomic point of view; on the other hand, in children and adolescents, the frequencies of TG and HDL-C prevailed, respectively.

Conclusions: The high frequency and regionalization of dyslipidemias in children and adolescents indicate the need for specific actions in the handling and treatment of such diseases by the public health system of Campinas. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):47-56)

Keywords: Cardiovascular Diseases; Dyslipidemias; Hypercholesterolemia; Child; Young Adult; Unified Health System; Adolescent; Laboratory Test.

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

Correspondência: Eliana Cotta de Faria •

Universidade Estadual de Campinas - Patologia Clínica - Rua Tessália Vieira de Camargo, 126. CEP 13083-887, Cidade Universitária Zeferino Vaz Campinas, SP – Brasil
E-mail: cottadefaria@gmail.com

Artigo aceito em 29/06/2018, revisado em 12/02/2019, aceito em 10/03/2019

DOI: 10.5935/abc.20190209

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) representam uma das principais causas de morbimortalidade no Brasil e no mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2015 as DCV representaram 31% de óbitos no mundo.¹ No Brasil, 29% dos óbitos foram devido as DCV segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia.²

As dislipidemias têm um papel bem estabelecido no que se refere ao risco cardiovascular em adultos, assim como a hipertensão arterial, diabetes melito, história familiar precoce de doença arterial coronariana e tabagismo. Frequentemente estas situações clínicas estão associadas à comorbidades como sobrepeso, obesidade, hábitos alimentares inadequados e sedentarismo^{1,3} com graves consequências sobre a saúde individual e pública.⁴

Crianças e adolescentes representam 34% da população brasileira, um contingente absoluto de 57,1 milhões de pessoas.⁵ Há evidências de que concentrações elevadas de colesterol total (CT) e colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) na infância e adolescência estejam associadas a desfechos ateroscleróticos em adultos jovens. Ainda neste contexto, Napoli et al.,⁶ evidenciaram estrias gordurosas no período de vida intrauterino, sendo mais pronunciadas em gestantes com hipercolesterolemia.

Diferentemente da Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias (DBD), a triagem lipídica universal acima de dois anos quando comparada com a de crianças que apresentam fatores de risco,³ foi recomendada, a partir de outros estudos, por Zachariah e Johnson⁷ por ter uma sensibilidade diagnóstica maior em 30 a 60%. No Brasil, existem poucos estudos populacionais envolvendo dislipidemias na infância e adolescência.⁸ Ademais, destaca-se o *Estudo dos Riscos Cardiovasculares em Adolescentes-ERICA*, de abordagem nacional, abrangendo uma população de 80.000 jovens entre 12 e 17 anos.⁸

Estudo prévio em nosso laboratório caracterizou dislipidemias graves em população infanto-juvenil em um segmento hospitalar público em Campinas.⁹ Entretanto, ainda existem lacunas no que diz respeito à sua caracterização em termos regionais. Assim, este estudo teve como objetivo caracterizar as frequências, tipos e gravidade de dislipidemias em crianças e adolescentes atendidos nas UBS em Campinas-SP.

Métodos

Este estudo tem caráter transversal e retrospectivo. Para sua execução, foram obtidos bancos de dados de resultados mensais de perfil lipídico, encaminhados periodicamente ao Laboratório de Lípidos da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP por meio de convênio acadêmico com a Secretaria Municipal de Saúde de Campinas.

Entre os anos de 2008 e 2015 foram obtidos 312.650 resultados de exames laboratoriais séricos, de 62.530 indivíduos de ambos os sexos, com idades entre um dia e 19 anos, que compareceram às UBS da cidade de Campinas-SP para atendimento médico-ambulatorial. Estas UBS estão distribuídas em cinco regiões ou distritos de saúde da cidade.

Foram incluídos apenas os indivíduos que tiveram o perfil lipídico sérico determinado, e os seguintes parâmetros: CT,

triglicérides (TG), LDL-C, colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e não HDL-C (NHDL-C). Estas análises foram realizadas por métodos enzimático-colorimétricos e/ou homogêneo direto para o LDL, seguindo as normas de controle de qualidade da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica, incluindo a etapa da coleta de sangue nas UBS. O NHDL-C foi calculado.¹⁰ Durante o período do estudo foi utilizado um único analisador químico, o Modular® Analytics Evo (Roche Diagnostics, Burgess Hill, West Sussex, Reino Unido), e reagentes da Roche Diagnostics® (Mannheim, Alemanha).

As dislipidemias foram classificadas bioquimicamente de acordo com os valores de corte para a idade preconizados pela atual DBD³ como: aumentos isolados de LDL-C, de TG, de NHDL ou reduções de HDL-C; as mistas, definidas como combinações lipídicas de LDL-C e TG aumentados e/ou LDL-C aumentado e HDL-C reduzido e/ou TG aumentados e HDL-C reduzido.

Para os infantes (crianças de um dia a 23 meses de idade), utilizamos os valores referenciais de Kwiterovich PO,¹¹ uma vez que para esse grupo etário não há recomendações descritas pelas DBD exceto para o TG que apresenta valores na DBD para o grupo de 0-9 anos. Para o NHDL-C em todos os grupos etários foram utilizados os valores desejáveis e não desejáveis (<123 e ≥144) de Kwiterovich PO, também pela ausência desta recomendação na DBD.

Para determinar os grupos de crianças (2-11 anos) e adolescentes (12 a 19 anos) foram utilizadas as definições do Estatuto Brasileiro da Criança e Adolescente (Lei nº 8.069/90 atualizada com a Lei nº 12.010 de 2009) com adaptação do limite superior para adolescentes em função da DBD, e as recomendações nesta descritas, entre dois e 19 anos.³ Os valores de corte (mg/dL) utilizados como desejáveis e não desejáveis seguiram como mostrado na Tabela 1.

Os perfis lipídicos também foram avaliados quanto as concentrações de LDL-C ≥ 190 mg/dL, sem hipertrigliceridemia concomitante, para caracterização laboratorial de possíveis casos de hipercolesterolemia familiar (HF).¹⁰

A cidade de Campinas está situada no interior de São Paulo e tem aproximadamente 1,1 milhões de habitantes¹² possuindo 63 UBS distribuídas em cinco distritos de saúde: Leste (L), Noroeste (NO), Norte (N), Sudoeste (SE) e Sul (S).¹³

Análise estatística

As variáveis, quer contínuas ou categóricas, foram analisadas por meio de testes descritivos e comparativos nos programas SPSS 24.0 (SPSS Inc., USA) e SAS 9.4 (Inc, Cary, NC, USA). Instituiu-se para as análises um único e primeiro resultado de perfil lipídico completo no período do estudo (2008-2015), pela razão de que alguns perfis lipídicos eram únicos e outros vários ao longo do estudo.

Foram realizados testes para verificação da normalidade da distribuição dos dados (Kolmogorov-Smirnov). Em seguida, os grupos foram comparados pelos testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis com pós-teste Bonferroni, sendo os dados apresentados como mediana e intervalos interquartis para as variáveis contínuas e teste Qui-Quadrado (χ^2) com o pós-teste para comparações múltiplas em tabelas de contingência baseadas em permutações para as categóricas. Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$.

Tabela 1 – Valores de referência para lipídeos e lipoproteínas em crianças e adolescentes

Variáveis Lipídicas	Valores (mg/dL)		
	Desejáveis	Não desejáveis (1 dia a 23 meses)	Não desejáveis (2 a 19 anos)
CT	< 170	≥ 200	≥ 170
LDL-C	< 110	≥ 130	≥ 110
NHDL-C	<123	≥ 144*	-
TG			
0-9 anos	< 75	≥100	≥ 75**
10-19 anos	< 90	≥130	≥ 90
HDL-C	> 45	<35	≤ 45

Valores de referência para 1d a 23meses: **TG ≥ 75 conforme atual DBD; *NHDL-C ≥ 144 1d a 19a. CT: colesterol total; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicérides; HDL-C: colesterol da Lipoproteína de alta densidade; NHDL-C: não HDL-C.

Resultados

A Figura 1 mostra a distribuição dos cinco distritos de Saúde de Campinas com os respectivos números observados para resultados de exames utilizados, de indivíduos avaliados e suas frequências percentuais: Leste: 41.075 e 8.215 (13%); Noroeste: 61.900 e 12.380 (20%); Norte: 52.975 e 10.595 (17%); Sudoeste: 79.305 e 15.861 (25%) e Sul: 77.395 e 15.479 (25%). A metade dos exames foi originária das regiões sudoeste e sul.

Na Tabela 2 está apresentada a caracterização demográfica dos indivíduos incluindo a origem dos atendimentos clínico-laboratoriais.

Os resultados das análises descritivas e comparativas estão mostrados nas Tabelas 3 e 4.

Evidencia-se na Tabela 3 que entre os grupos etários, para os infantes o CT, TG, LDL-C, NHDL-C foram mais altos entre os grupos. O TG foi semelhante em crianças e adolescentes e o HDL-C apresentou mediana maior nas crianças em relação aos demais. Em relação ao sexo, o grupo feminino apresentou valores mais altos.

Quando comparados por grupo de idade, os resultados também mostraram diferenças significativas para os parâmetros avaliados em ambos os sexos.

Na tabela 4, evidencia-se que na região leste houve resultados mais altos para CT em comparação às outras regiões. Para as concentrações de LDL-C na região leste os resultados foram maiores do que a noroeste, sudoeste e sul; os valores de NHDL-C também foram mais altos nesta região em relação a sul e menores na noroeste em relação às demais.

Nas regiões leste, norte e sudoeste a trigliceridemia foi mais alta do que na região noroeste e nas regiões leste e sudoeste maior do que na sul. O HDL-C na região sudoeste foi menor do que nas demais e maior na região leste em relação à sul.

As frequências de dislipidemias, total e suas razões por sexo são evidenciadas na Tabela 5.

As dislipidemias mais frequentes foram aumentos isolados de TG e redução de HDL-C. Por sexo, as frequências de dislipidemias foram maiores no sexo feminino.

A Figura 2 apresenta as frequências de dislipidemias por idade. Observou-se que os infantes apresentaram maiores

frequências de TG, NHDL-C aumentados e de dislipidemias isoladas bem como a maior prevalência da combinação de LDL-C e TG aumentados.

Quanto às crianças, observaram-se maiores níveis de CT e LDL-C, e da combinação de TG aumentado e HDL-C reduzido; também houve maior frequência de no mínimo um tipo de dislipidemia mista. Já os adolescentes apresentaram maior número de resultados de HDL-C reduzido.

A Figura 3 apresenta as frequências de dislipidemias por regiões de Campinas.

As dislipidemias foram mais frequentes na região sudoeste de Campinas com relação às demais.

Discussão

O desenvolvimento da placa aterosclerótica está diretamente associado com o aumento de lipoproteínas NHDL-C e evidências sugerem que os fatores de risco cardiovascular encontrados na infância, como as dislipidemias, podem contribuir para a doença aterosclerótica ainda na infância e adolescência, assim como na vida adulta.¹⁴

Neste sentido, o consórcio em andamento *The International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium*¹⁵ tem como objetivo comum avaliar a associação da presença de fatores de risco na infância com os desfechos de morbidade e mortalidade por DCV no adulto. Resultados preliminares mostraram que a dislipidemia pediátrica prediz a dislipidemia¹⁶ e também a maior espessura íntimo-medial de carótidas¹⁷ em adultos. Além disso, a presença de fatores de risco desenvolvidos a partir dos nove anos de idade foi preditiva de aterosclerose subclínica em adultos.¹⁸

No presente estudo, 67% dos resultados dos perfis lipídicos indicaram a presença de pelo menos um único tipo de dislipidemia bioquimicamente classificada. Este resultado é maior do que o observado em outros trabalhos nacionais: um deles, por exemplo, realizado na região nordeste do Brasil entre 2011 e 2012, envolvendo crianças e adolescentes (6-18 anos) e no qual se observou a frequência de 62% de dislipidemias à custa de aumentos de CT e/ou TG e/ou de LDL-C e/ou reduções de HDL-C.¹⁹ Outro estudo, realizado na cidade de Londrina/PR com adolescentes (11-16 anos), demonstrou que 61% dos indivíduos apresentaram

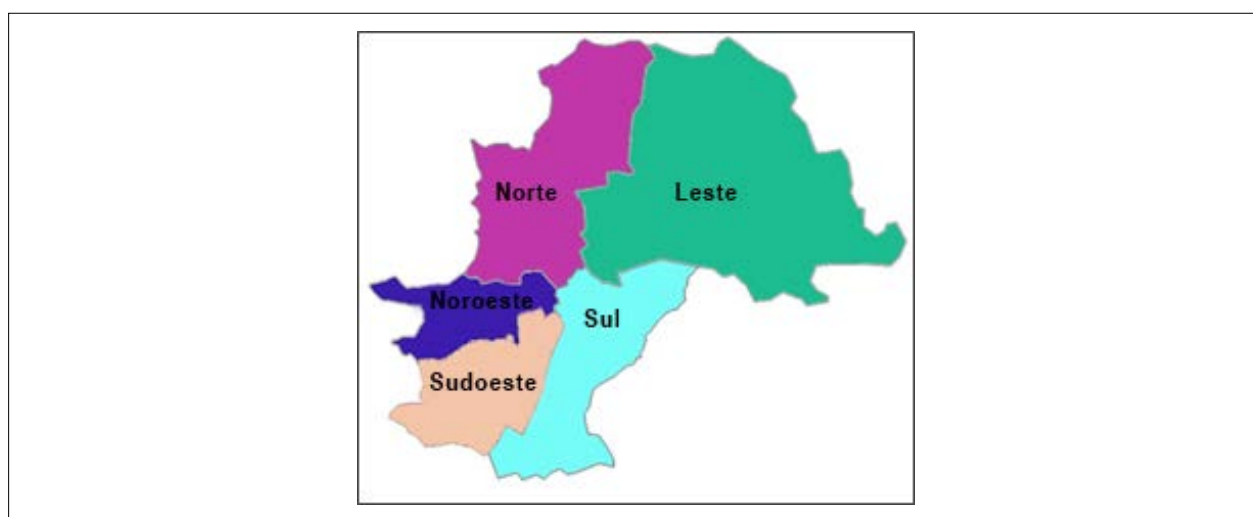


Figura 1 – Área correspondente aos distritos de saúde inseridos no mapa da cidade de Campinas. Fonte: Secretaria de saúde de Campinas.¹³

Tabela 2 – Características demográficas de todos e por sexos e idades

Características	Número de indivíduos	Frequências no total (%)
Total	62.530	100
Sexo		
F	34.932	56
M	27.598	44
Idade		
Infantes	660	1
F	399	0,6
M	261	0,4
Crianças	25.501	41
F	13.219	21
M	12.282	20
Adolescentes	36.369	58
F	21.314	34
M	15.055	24

N: número; F: sexo feminino; M: sexo masculino.

dislipidemias (CT e/ou TG e/ou LDL-C elevados e/ou HDL-C reduzidos).²⁰ Ainda, em 2007 um estudo em escolares (10-14 anos) de Recife/PE descreveu pelo menos um tipo de dislipidemia em 63,8% dos avaliados.²¹

Outros trabalhos realizados em países norte e sul americanos mostraram frequências menores. Nos Estados Unidos²² entre 2011 e 2014, em indivíduos de idades entre seis e 19 anos relatou 21% de dislipidemias (aumentos de CT e/ou NHDL-C elevados e/ou HDL-C reduzidos).

Já em Santiago/Chile²³ (2009-2011) em 2.900 indivíduos de 10 a 14 anos, 32% de dislipidemias (CT e/ou TG e/ou LDL-C elevados e/ou HDL-C reduzidos) foram observadas. A prevalência maior no presente estudo pode ter sido causada

em parte por menores valores de corte utilizados pela diretriz nacional³ em relação às internacionais.^{19,20}

Nas análises realizadas para se avaliar o efeito do sexo, as dislipidemias foram mais frequentes para todos os parâmetros lipídicos no sexo feminino e esses resultados condizem com estudos nacionais²⁴ e internacionais.²⁵ De fato, as variações nas concentrações séricas de lipoproteínas são inerentes a estes indivíduos frente aos estágios de desenvolvimento e, consequentemente, às variações dos hormônios sexuais.²⁶

Alguns estudos indicam que os estrógenos aumentam o HDL-C devido em parte à sua ação na redução da atividade da lipase hepática (LH) e aumento de receptores *ATP-binding cassette transporter A1* (ABCA1).²⁷ Além disso, diminuem as concentrações de LDL-C²⁷ por regularem positivamente os receptores de LDL exercendo um efeito benéfico no perfil de lipoproteínas.²⁸

Já os andrógenos aumentam a atividade da LH, levando a um efeito inverso:²⁷ o HDL-C apresenta-se reduzido, enquanto o LDL-C aumenta. Em contraposição, Zhang et al.,²⁹ indicaram que a testosterona pode estar associada a alterações no receptor SR-B1 e na atividade da LH, facilitando a captação seletiva de HDL e exercendo um papel anti-aterogênico.²⁹

As comparações por faixas etárias revelaram que os infantes apresentaram maiores níveis de TG, NHDL-C e combinação de LDL-C e TG assim como uma alta frequência de dislipidemias individuais; poucos trabalhos reportam estes dados até os dois anos de idade pela própria dificuldade da coleta de sangue e instabilidade metabólica nesta fase de crescimento rápido antes dos 24 meses de vida.³⁰ Além disso, a alta frequência de hipertrigliceridemia ocorreria pelo aleitamento e pela falta de jejum alimentar. A atual DBD define o valor de corte de TG sem jejum para a faixa de 0 a 9 anos (≥ 85 mg/dL). Avaliando esta interferência, aplicamos este valor de corte, e os resultados mostram uma frequência menor, 56% ao invés de 67% (≥ 75 mg/dL, com jejum).

Neste contexto, também vale destacar que segundo as diretrizes nacionais,¹⁰ recomenda-se determinar o perfil lipídico em crianças e adolescentes quando: i) avós, pais, irmãos e primos

Artigo Original

Tabela 3 – Perfis lipídicos: medianas e intervalos interquartis de todos e estratificados por sexo e idade

Grupos	Lípides (mg/dL)	Total	Feminino	Masculino	p*	p†
Todos	CT	156 (137-178)	158 (139-179) [†]	154 (135-176)		0,000
	TG	76 (57-103)	78 (59-105) [†]	73 (54-100)		0,000
	LDL-C	95 (78-114)	96 (79-114) [†]	93 (77-112)		0,000
	HDL-C	49 (41-57)	49 (42-57) [†]	48 (41-57)		0,000
	NHDL-C	106 (88-127)	107 (89-128) [†]	104 (86-125)		0,000
Infantes (I)	CT	172 (151-202) *	177 (153-206) [†]	167 (147-193)	0,000	0,019
	TG	91 (67-131) *	94 (68-132)	87 (64-119)	0,000	0,068
	LDL-C	108 (88-132) *	110 (88-134)	105 (88-128)	0,000	0,138
	HDL-C	46 (39-56)	47 (39-58)	45 (38-53)		0,063
	NHDL-C	125 (101-150)*	128 (101-153)	119 (102-147)	0,000	0,108
Crianças (C)	CT	162 (143-182)	162 (143-182)	161 (143-182)		0,901
	TG	75 (56-103)	79 (60-109) [†]	71 (53-97)		0,000
	LDL-C	99 (83-118)	100 (84-118) [†]	99 (83-117)		0,013
	HDL-C	50 (42-58) *	49 (41-57)	51 (43-60) [†]	0,000	0,000
	NHDL-C	110 (93-130)	111 (94-131) [†]	109 (92-129)		0,000
Adolescentes (A)	CT	153 (133-174)	155 (136-177) [†]	147 (128-168)		0,000
	TG	76 (57-102)	76 (58-103) [†]	74 (56-102)		0,000
	LDL-C	91 (75-110)	93 (77-111) [†]	88 (72-107)		0,000
	HDL-C	48 (41-56)	49 (42-58) [†]	46 (39-54)		0,000
	NHDL-C	102 (84-123)	105 (86-125) [†]	99 (82-120)		0,000

F: sexo feminino; M: sexo masculino; CT: colesterol total; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicérides; HDL-C: colesterol da Lipoproteína de alta densidade; NHDL-C: não HDL-C. (†) Mann-Whitney, F vs. M; p < 0,05. (*) Kruskal Wallis Post-hoc Bonferroni, I vs C vs A = CT, LDL-C, NHDL-C - I>C>A; TG - I>C = A; HDL-C - C>A>I, p < 0,05; Variáveis contínuas apresentadas como medianas e intervalos interquartis.

Tabela 4 – Perfis lipídicos: medianas e intervalos interquartis de todos por regiões de campinas

Lípides (mg/dL)	Leste (L)	Noroeste (NO)	Norte (N)	Sudoeste (SO)	Sul (S)	p
CT	158 (139-179) *	155 (136-177)	157 (138-178)	156 (136-177)	156 (137-177)	0,000
TG	77 (58-105) *	74 (56-101)	76 (57-103)	77 (58-105) *	75 (56-103)	0,000
LDL-C	96 (79-115) *	94 (77-113)	95 (79-114)	94 (78-113)	95 (78-113)	0,000
HDL-C	49 (42-58)	49 (41-57)	49 (42-57)	48 (41-56) *	49 (41-57)	0,000
NHDL-C	107 (89-128) *	104 (86-125)	106 (88-127)	106 (88-127)	105 (88-126)	0,000

CT: colesterol total; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicérides; HDL-C: colesterol da Lipoproteína de alta densidade; NHDL-C: não HDL-C. (*) Kruskal-Wallis Post-hoc Bonferroni, CT - L > demais; N > NO/SO; TG - L/N/SO>NO; L/SO>S; LDL-C - L>NO/SO/S; N>NO; HDL-C - L>S; SO < demais; NHDL-C - L>S; NO < demais; p < 0,05. Variáveis contínuas apresentadas como medianas e intervalos interquartis.

de primeiro grau apresentam dislipidemia, principalmente grave ou com manifestação de aterosclerose prematura; ii) na presença de sinais clínicos de dislipidemias; na presença de outros fatores de risco cardiovascular; iii) com acometimento por outras patologias e iv) na utilização de contraceptivos, imunossupressores e outras drogas que possam levar a dislipidemias.³¹ Sendo assim, espera-se que outros fatores, aqui não coletados, que potencialmente justificariam estas variações.

Quanto às crianças, o CT e LDL-C elevados foram de 40 e 35%, respectivamente. Este aumento de CT é semelhante ao de um estudo de 2009 com 217 indivíduos (84 obesos), na faixa etária de 2-9 anos de Campina Grande/PB, que

variou de 37 a 46%.³² Ainda, este resultado de CT em crianças condiz com dados do estudo *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) onde foi observada em indivíduos de 4-19 anos elevação das concentrações de CT na faixa etária de 9-11 anos, diminuindo posteriormente durante o desenvolvimento puberal.³³

Ramos et al.,³² reportaram que o aumento de LDL-C variou de 14 a 14,8% em crianças (não obesas e obesas), achado menor do que o de nosso estudo (35%). Porém, o valor de corte utilizado em nosso estudo é menor do que o da referida população. Adicionalmente, resultados semelhantes foram observados em um estudo realizado no México com crianças

Tabela 5 – Frequências de dislipidemias isoladas e mistas: todos e por sexos

Dislipidemias	N	Todos (%)	N	F (%)	N	M (%)	Razões de frequências (%) (F/M)	p
Dislipidemias isoladas	41.689	67	23.572	38*	18.117	29	1,3	0,000
CT↑	20.759	33	12.213	19*	8.546	14	1,4	0,000
TG↑	24.703	40	14.527	23*	10.176	16	1,4	0,000
LDL-C↑	18.299	29	10.594	17*	7.705	12	1,4	0,000
HDL-C↓	24.210	39	13.120	21*	11.090	18	1,2	0,000
Não HDL-C↑	7.847	13	4.665	8*	3.182	5	1,5	0,000
Dislipidemias Mistas	20.205	32	11.682	19*	8.523	14	1,4	0,000
LDL-C↑e TG↑	10.903	17	6.485	10*	4.418	7	1,5	0,000
HDL-C↓ e TG ↑	12.978	21	7.270	12	5.708	9	1,3	0,692
HDL-C↓ e LDL-C↑	6.960	11	3.901	6	3.059	5	1,3	0,742

F: sexo feminino; M: sexo masculino; CT: colesterol total; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicérides; HDL-C: colesterol da Lipoproteína de alta densidade; NHDH-C: não HDL-C. Teste de Qui-Quadrado (χ^2); F vs M; $p < 0,05$.

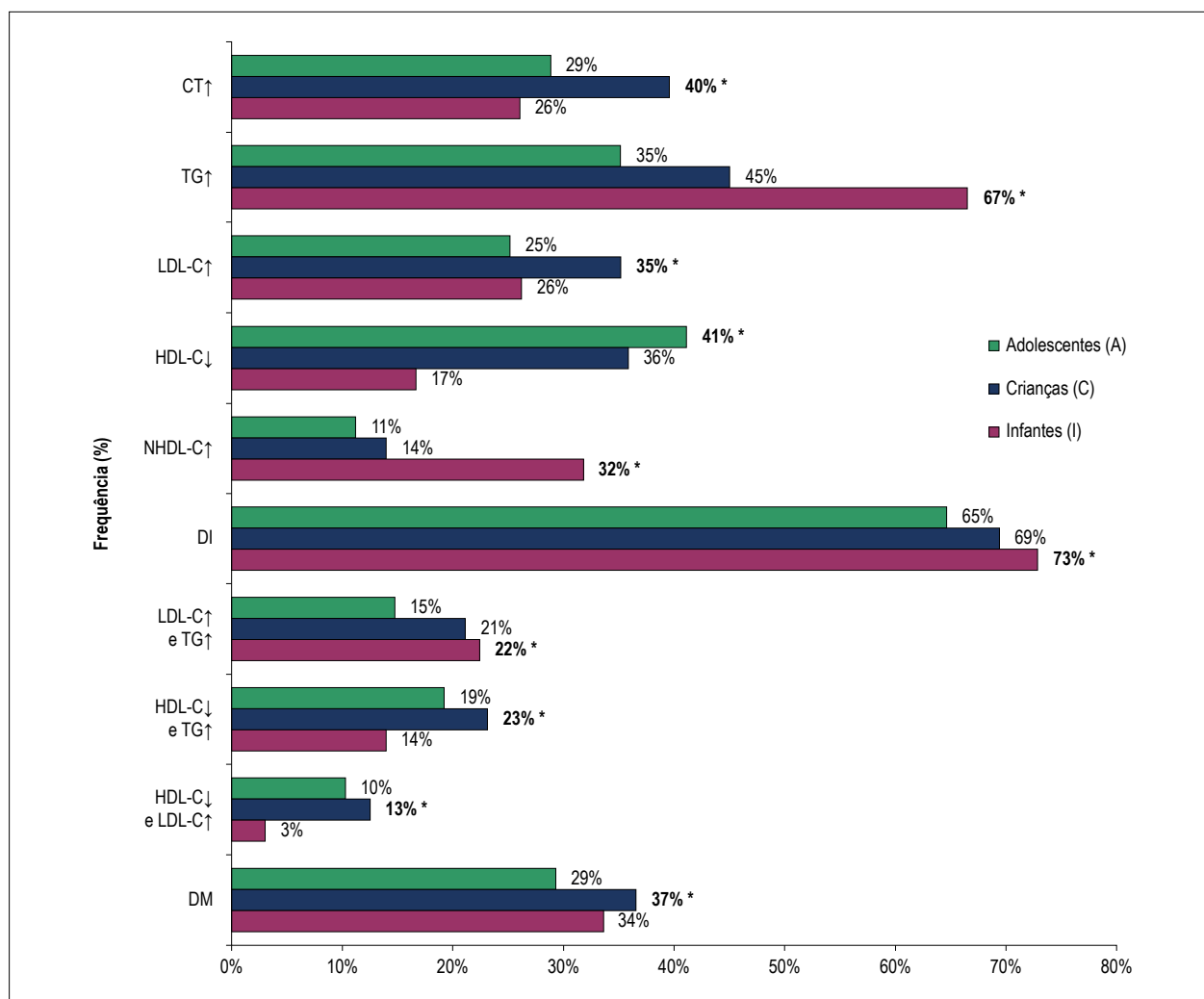


Figura 2 – Frequências de dislipidemias isoladas e mistas por idade. CT: colesterol total; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicérides; HDL-C: colesterol da Lipoproteína de alta densidade; NHDH-C: não HDL-C; DI: Dislipidemias isoladas; DM: Dislipidemias mistas; *Teste de Qui-Quadrado(χ^2); I vs C vs A; $p < 0,05$; Pós-teste para comparações múltiplas em tabelas de contingência baseado em permutações: CT↑, LDL-C↑ - C>A = I; TG↑, NHDH-C↑ - I>C>A; HDL-C↓ A>C>I; HDL-C↓ e TG↑ e HDL-C↓ e LDL-C↑ - C>A>I; DI, LDL-C↑ e TG↑, DM - A<C = I; $p < 0,05$.

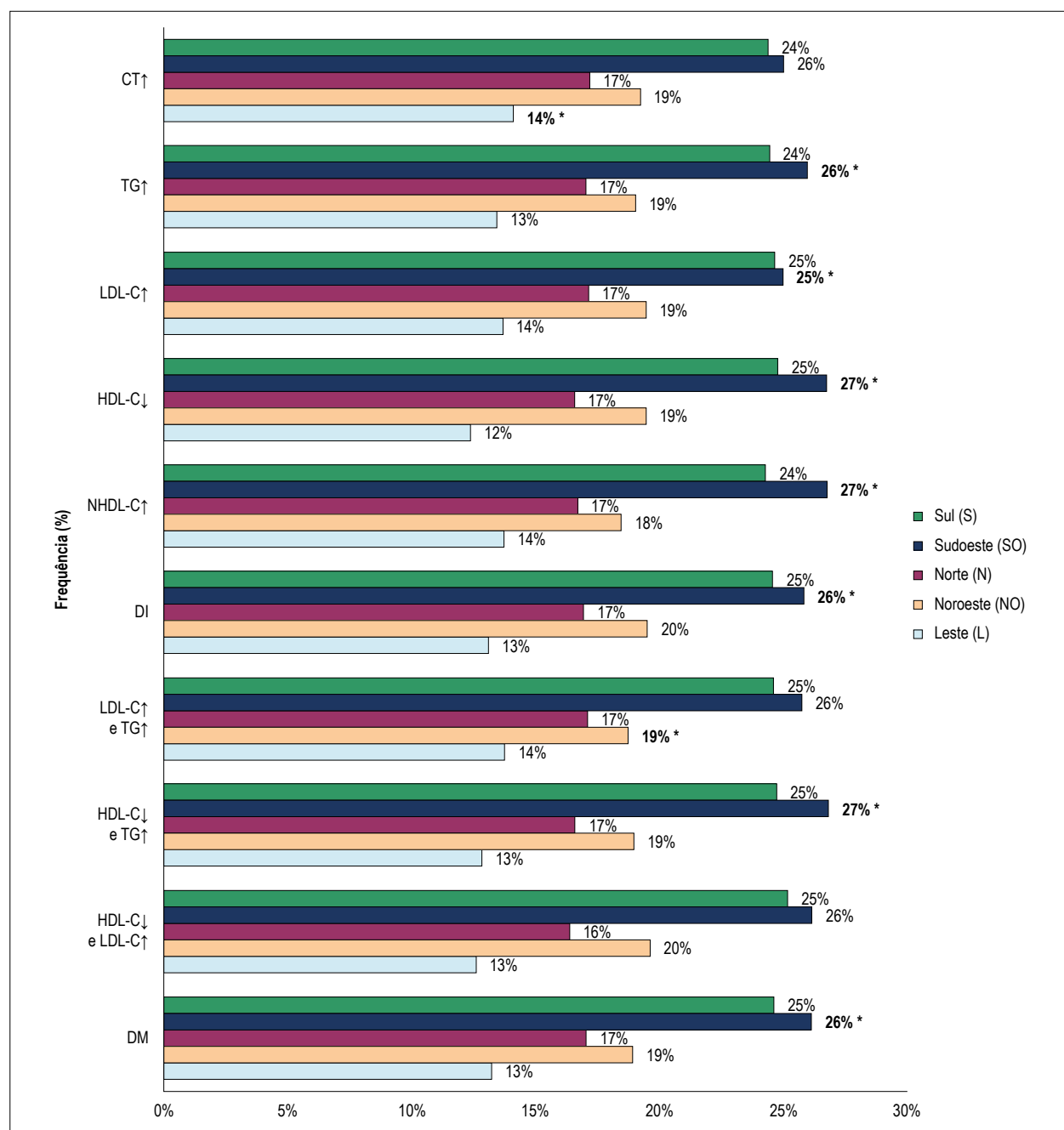


Figura 3 – Frequências de dislipidemias isoladas e mistas por regiões de campinas. CT: colesterol total; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicérides; HDL-C: colesterol da Lipoproteína de alta densidade; NHDL-C: não HDL-C; DI: Dislipidemias isoladas; DM: Dislipidemias mistas; *Teste de Qui-Quadrado (χ^2); L vs NO vs N vs SO vs S; $p < 0,05$; Pós-teste para comparações múltiplas em tabelas de contingência baseado em permutações: CT↑ = L < demais; TG↑, NHDL-C↑ = SO > NO > L; LDL-C↑ = SO > L < NO; HDL-C↓ = SO > demais, S > L; DI = NO < SO > S; LDL-C↑ e TG↑ = - NO > L; HDL-C↓ e TG↑ = SO > NO > N > L; DM = SO > NO, $p < 0,05$.

de 2 a 10 anos de idade: 30% dos indivíduos apresentaram LDL-C ≥ 110 mg/dL.³⁴

Quanto aos adolescentes houve alta frequência de HDL-C baixo (41%), valor próximo ao estudo ERICA, cujo valor foi de 47% entre 38.069 escolares,⁸ resultados alinhados aos deste trabalho, inclusive frente a diferente abordagem metodológica de ambos.

Outros estudos nacionais mostraram dados importantes. Um estudo realizado no Nordeste, com indivíduos de 6 a 18 anos, revelou frequência de HDL-C baixo de 41%¹⁹ e um estudo realizado em Natal/RN com escolares entre 10 e 19 anos mostrou que 50% da amostra apresentava esta dislipidemia.³⁵ Outro estudo realizado na região metropolitana de Guadalajara/México com 132 indivíduos de 5 a 15 anos

mostrou prevalência menor (38,7%), mas não muito diferente dos nossos achados.³⁶ A alta frequência de HDL-C reduzido em adolescentes pode estar associada ao estilo de vida dos jovens e que envolve hábitos alimentares inadequados, sobrepeso e inatividade física.³⁷

Vale destacar que, neste estudo, 349 indivíduos apresentaram fenótipo sérico com LDL-C $\geq$ 190 mg/dL, ou seja, 0,56% (1:200) dos resultados sugestivos para HF.¹⁰

Em relação às regiões de Campinas, a sul e sudoeste apresentaram frequências de dislipidemias mais altas em relação às demais. Segundo relatórios não publicados da Prefeitura Municipal de Campinas, estas são as regiões que possuem maior número de registros (25,7 e 27,6%, respectivamente)³⁸ no Cadastro Único, plataforma do Governo Federal que caracteriza as famílias de baixa renda. De fato, segundo Johansen et al.,¹² elas compõem a chamada "cordilheira da pobreza", onde existe uma homogeneidade socioeconômica não observada nas demais regiões.³⁹ Adicionalmente, são as que apresentam um maior número de usuários do SUS, correspondendo a 50% dos resultados de exames neste estudo.

A assimetria socioeconômica pode comprometer o estilo de vida das populações com repercussões diretas sobre indicadores de morbidade e mortalidade. Segundo a OMS, atualmente três quartos das mortes por DCV estão ocorrendo em regiões de renda média e baixa.¹

O estudo ERICA apontou aumentos significativos em relação às dislipidemias nas regiões norte e nordeste do país (regiões descritas com os maiores índices de pobreza no Brasil);⁴⁰ ainda, o ERICA sugere que as diferenças regionais de dislipidemias ocorram pelo processo de transição epidemiológica, ou seja, as regiões podem estar em fases distintas.⁸

Este estudo avaliou a segunda mais populosa cidade do estado de São Paulo localizada na região sudeste do Brasil, onde a expansão urbana ocorreu sem planejamento adequado, culminando na ampliação das áreas de ocupação e como consequência para a população, a falta de acesso apropriado aos serviços urbanos.¹²

Limitações do estudo

Uma das limitações refere-se ao fato do banco de dados avaliado ser de origem secundária, com possíveis incorreções na inserção dos dados demográficos pelos responsáveis ao longo de todos os processos. Temos ciência do uso continuado das normas de controle de qualidade da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica pelo Laboratório Municipal de Campinas fornecedor dos dados laboratoriais.

Além disso, por ser um estudo transversal não foi possível avaliar a incidência de casos de dislipidemias.

Conclusão

Este estudo mostra a alta frequência de dislipidemias aterogênicas em jovens crianças e infantes atendidos em Campinas, com distribuição maior nas regiões socioeconômicas desfavorecidas indicando a necessidade de um foco regionalizado durante a elaboração de programas de saúde pública de prevenção de DCV precoce e na vida adulta, incluindo o manuseio e tratamento adequados de dislipidemias.

Agradecimentos

À Secretaria de Saúde de Campinas pela disponibilização do banco de dados para o estudo, ao apoio financeiro Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); protocolo 481863/2011-7 e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP); protocolo 2006/60585-9. Ao Espaço da Escrita - Pró-Reitoria de Pesquisa - UNICAMP - pela tradução do manuscrito para o inglês. Este estudo fez parte do mestrado da Érica I. L. Gomes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Obtenção de financiamento: Faria EC; Análise e interpretação dos dados: Gomes EIL, Faria EC; Análise estatística: Gomes EIL; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gomes EIL, Zago VHS, Faria EC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela FAPESP processo nº 2006/60585-9.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Érica Ivana Lázaro Gomes pela Universidade Estadual de Campinas.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Unicamp sob o número de protocolo CAAE: 86627418.3.0000.5404 Nº do parecer: 2.662.289. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs). 2017; Available from: [http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Cardiômetro: Mortes por doenças cardiovasculares no Brasil. 2015; Available from: <http://www.cardiometro.com.br/>.
3. Faludi AA, Izar MC, Saraiva JF, Chacra AP, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Suppl 1):1-76.
4. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, Naghavi M, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation*. 2015;132(17):1667-78.
5. Brasil. Leis, Decretos. Lei n. 8.069, de 13 de julho de 1990, e legislação correlata. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente. DOU de 16/07/1990 – ECA; Brasília, 2012.
6. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1997;100(11):2680-90.
7. Zachariah JP, Johnson PK. Pediatric Lipid Management An Earlier Approach. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(4):981-92.
8. Faria-Neto J, Bento V, Baena C, Olandoski M, Gonçalves L, Abreu G, et al. ERICA: prevalence of dyslipidemia in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016;50(Suppl 1):10s.
9. Faria EC, Dalpino FB, Takata R. Lípidos e lipoproteínas séricos em crianças e adolescentes ambulatoriais de um hospital universitário público. *Rev Paul Pediatr*. 2008;26(1):54-8.
10. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
11. Kwiterovich PO. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4200-9.
12. Johansen IC, Carmo RL, Alves LC. Desigualdade social intraurbana: implicações sobre a epidemia de dengue em Campinas, SP, em 2014. *Cad Metrop*. 2016;18(36):421-40.
13. São Paulo. Estado. Secretaria de Saúde de Campinas. Estrutura - SUS Campinas. Campinas: Prefeitura Municipal de Campinas; 2017 [Citado 2018 abr 16]. Disponível em: <http://www.saude.campinas.sp.gov.br/saude/>.
14. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1650-6.
15. Dwyer T, Sun C, Magnussen CG, Raitakari OT, Schork NJ, Venn A, et al. Cohort Profile: the international childhood cardiovascular cohort (i3C) consortium. *Int J Epidemiol*. 2013;42(1):86-96.
16. Magnussen CG, Raitakari OT, Thomson R, Juonala M, Patel DA, Viikari JS, et al. Utility of currently recommended pediatric dyslipidemia classifications in predicting dyslipidemia in adulthood: evidence from the Childhood Determinants of Adult Health (CDAH) study, Cardiovascular Risk in Young Finns Study, and Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 2008;117(1):32-42.
17. Magnussen CG, Venn A, Thomson R, Juonala M, Srinivasan SR, Viikari JSA, et al. The Association of Pediatric Low- and High-Density Lipoprotein Cholesterol Dyslipidemia Classifications and Change in Dyslipidemia Status With Carotid Intima-Media Thickness in Adulthood Evidence From the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Bogalusa Heart Study, and the CDAH (Childhood Determinants of Adult Health) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(10):860-9.
18. Juonala M, Magnussen CG, Venn A, Dwyer T, Burns TL, Davis PH, et al. Influence of Age on Associations Between Childhood Risk Factors and Carotid Intima-Media Thickness in Adulthood The Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium. *Circulation*. 2010;122(24):2514-20.
19. Quadros TM, Gordia AP, Silva RC, Silva LR. Predictive capacity of anthropometric indicators for dyslipidemia screening in children and adolescents. *J Pediatr*. 2015;91(5):455-63.
20. Tomeleri CM, Ronque ER, Silva DR, Cardoso Júnior CG, Fernandes RA, Teixeira DC, et al. Prevalence of dyslipidemia in adolescents: comparison between definitions. *Rev Port Cardiol*. 2015;34(2):103-9.
21. Pereira PB, Arruda IK, Cavalcanti AM, Diniz AA. Lipid profile of schoolchildren from Recife, PE. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(5):606-13.
22. Nguyen D, Kit B, Carroll M. Abnormal Cholesterol Among Children and Adolescents in the United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief*. 2015 Dec;(228):1-8.
23. Barja Yáñez S, Arnaiz Gómez P, Villarreal Del Pino L, Domínguez de Landa A, Castillo Valenzuela O, Fariás Jofré M, et al. Dyslipidemias in school-age Chilean children: prevalence and associated factors. *Nutr Hosp*. 2015;31(5):2079-87.
24. Franca E, Alves JG. Dyslipidemia among adolescents and children from Pernambuco. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(6):722-7.
25. Kit BK, Kuklina E, Carroll MD, Ostchega Y, Freedman DS, Ogden CL. Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999-2012. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):272-9.
26. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(6):3-36.
27. Styne DM, Grumbach MM. Physiology and disorders of puberty. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13 th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
28. Vashishta S, Gahlot S, Goyal R. Effect of Menstrual Cycle Phases on Plasma Lipid and Lipoprotein Levels in Regularly Menstruating Women. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(5):CC05-7.
29. Zhang N, Zhang HQ, Zhang X, Zhang BC, Wang FR, Wang CG, et al. The relationship between endogenous testosterone and lipid profile in middle-aged and elderly Chinese men. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):487-94.
30. Rabelo LM. Atherosclerotic risk factors in adolescence. *J Pediatr*. 2001;77(Suppl 2):S153-64.
31. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, Garcia FA, et al. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;316(6):625-33.
32. Ramos AT, Carvalho DF, Gonzaga NC, Cardoso AD, Noronha JA, Cardoso MA. Lipid profile in overweight children and adolescents. *Journal of Human Growth and Development*. 2011;21(3):780-8.
33. Hickman T, Briefel R, Carroll M, Rifkind B, Cleeman J, Maurer K, et al. Distributions and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4-19 years: Data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Prev Med*. 1998;27(6):879-90.
34. Bibiloni M, Salas R, Novelo H, Villarreal J, Sureda A, Tur J. Serum Lipid Levels and Dyslipidaemia Prevalence among 2-10 Year-Old Northern Mexican Children. *Plos One*. 2015.2015;10(3): e0119877.

35. Vieira Cunha Lima SC, Oliveira Lyra C, Galvão Bacurau Pinheiro L, Medeiros de Azevedo PR, Arrais RF, Campos Pedrosa LF. Association between dyslipidemia and anthropometric indicators in adolescents. *Nutr Hosp*. 2011;26(2):304-10.
36. Romero-Velarde E, Campollo-Rivas O, Celis de la Rosa A, Vásquez-Garibay EM, Castro-Hernández JF, Cruz-Osorio RM. Risk factors for dyslipidemia in obese children and adolescents. *Salud Publica Mex*. 2007;49(2):103-8.
37. Martinez-Gomez D, Rey-Lopez J, Chillon P, Gomez-Martinez S, Vicente-Rodriguez G, Martin-Matillas M, et al. Excessive TV viewing and cardiovascular disease risk factors in adolescents. The AVENA cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2010 May;10:274.
38. São Paulo. Estado. Prefeitura de Campinas. Perfil das pessoas e famílias no cadastro unico em Campinas. In: *Socioassistencial V*, editor. Campinas;2015.
39. Cunha JM, Jakob AA, Jiménez MA, Trad IL. Expansão metropolitana, mobilidade espacial e segregação nos anos 90: o caso da RM de Campinas. In: *11 Encontro nacional da associação nacional de pós graduação em planejamento urbano e regional*. Salvador/BA. Anais; 2005. p. 1-21.
40. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira. Rio de Janeiro; 2017.



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

Alta Prevalência de Dislipidemias em Crianças e Adolescentes: Oportunidade para Prevenção

High Prevalence of Dyslipidemia in Children and Adolescents: Opportunity for Prevention

Leonardo Mangili¹

Parana Medical Research Center (PMRC), Maringá, PR – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Avaliação de Perfis Lipídicos Infanto-Juvenis Solicitados nas Unidades Básicas de Saúde em Campinas/SP, Brasil: Um Estudo Laboratorial Transversal

As doenças cardiovasculares são importantes causas de morbidade e mortalidade. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, globalmente, um terço das doenças isquêmicas do coração são atribuíveis ao colesterol elevado e este causa 2,6 milhões de mortes por ano.¹ A aterosclerose se inicia na infância e evolui em um processo insidioso que pode levar décadas desde as primeiras lesões arteriais até os desfechos clínicos (morte, infarto do miocárdio ou acidentes vasculares encefálicos). Este processo é acelerado por fatores de risco como colesterol, tabagismo, obesidade e hipertensão arterial.²

O estudo multicêntrico *Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY)* revelou presença de lesões ateroscleróticas em todas as aortas e 50% das artérias coronárias direitas de 1.532 necropsias de indivíduos de 15 a 19 anos de idade.³ Quando foi analisado o papel dos fatores de risco em indivíduos entre 15 e 34 anos encontrou-se que as lesões aórticas e coronárias estavam positivamente com os níveis de LDL e VLDL, intolerância à glicose, tabagismo, hipertensão arterial, obesidade e negativamente associados com níveis de HDL.⁴ Achados semelhantes foram descritos no *Bogalusa Heart Study* que associou a presença de estrias gordurosas na aorta com maiores níveis de colesterol total e LDL, além da associação inversa com o HDL.⁵ Houve também maior gravidade das lesões ateroscleróticas na presença de múltiplos fatores de risco concomitantes (índice de massa corporal, pressão arterial, concentrações de colesterol e triglicerídeos).⁶

Em concordância com as evidências que elevações do colesterol promovem a aterosclerose, estudos de randomização mendeliana evidenciam que a exposição à níveis geneticamente mais baixos de colesterol desde a infância se associa a uma

redução de risco de doença arterial coronariana (DAC). Foi estimado que para cada 1 mmol/l (38,7 mg/dl) de redução no LDL há uma redução de 54,5% (IC 95% 48,8%-59,5%) no risco de DAC.⁷ Tal redução é 3 vezes superior a obtida com uso de estatinas em idades mais avançadas.⁷

O metabolismo do colesterol pode ser analisado pela dosagem de esteróis não-colesterol no sangue, marcadores de síntese e absorção de colesterol. Em crianças de 1 a 10 anos de idade a absorção prevalece em relação a síntese.⁸ Este achado demonstra a importância da dieta como ferramenta de redução do colesterol neste grupo etário.

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Gomes et al.,⁹ avaliaram a prevalência de dislipidemias isoladas e em combinação em 62.530 crianças e adolescentes, com idades entre um dia e 19 anos, atendidos na rede de Unidades Básicas de Saúde da cidade de Campinas. Encontraram alterações bioquimicamente classificadas em 67% dos perfis lipídicos avaliados. As prevalências de aumento de colesterol total, triglicerídeos, colesterol LDL e colesterol não-HDL foram, respectivamente, 33%, 40%, 29% e 13%. A presença de colesterol HDL baixo foi encontrada em 39% dos casos analisados.⁹ Embora o número de indivíduos analisados seja um ponto forte deste estudo, a análise exclusiva dos perfis lipídicos impede quaisquer outras conclusões além da frequência de alterações nesta população.

Os fatores de risco presentes na infância e adolescência provavelmente persistirão até a idade adulta. Este período da vida é uma janela de oportunidade para iniciar medidas efetivas para prevenção de aterosclerose e de eventos clínicos na idade adulta. É, portanto, necessário rastrear e tratar alterações no perfil lipídico de crianças e adolescentes, especialmente daqueles com outros fatores de risco.

Desta forma, a *Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019* recomenda a dosagem de perfil lipídico universal entre 9-11 anos de idade e a partir de 2 anos quando estiverem presentes outros fatores de risco. A adoção de dieta saudável, a prática de atividade física regular e o controle de peso são os pilares do tratamento das dislipidemias neste grupo etário. O uso de medicação, predominantemente estatinas, deve ser reservado aos casos mais graves (como dislipidemias genéticas) e para falha do tratamento não farmacológico.¹⁰

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares, Dislipidemias, Hipercolesterolemia, Criança, Adulto Jovem, Sistema Unico de Saúde, Adolescente, Testes Laboratoriais.

Correspondência: Leonardo Mangili •

Parana Medical Research Center (PMRC)

Av. Dr. Luis Teixeira Mendes, 1929. CEP 87015-000, Maringá, PR – Brasil

E-mail: leomangili@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190761>

Referências

1. World Health Organization. Global health risks : mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Switzerland;2009.
2. Françoso LA, Coates V. Anatomicopathological evidence of the beginning of atherosclerosis in infancy and adolescence. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78(1):131-42.
3. Natural history of aortic and coronary atherosclerotic lesions in youth. Findings from the PDAY Study. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb.* 1993;13(9):1291-8.
4. Cornhill JF, Herderick EE, Vince DG. The clinical morphology of human atherosclerotic lesions. Lessons from the PDAY Study. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Wien Klin Wochenschr.* 1995;107(18):540-3.
5. Tracy RE, Newman WP 3rd, Wattigney WA, Berenson GS. Risk factors and atherosclerosis in youth autopsy findings of the Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci.* 1995;310(Suppl 1):S37-41., v. 310 Suppl 1, p. S37-41.
6. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998;338(23):1650-6.
7. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahayan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(25):2631-9.
8. Gylling H, Korhonen M, Mutanen A, Nissinen M, Pakarinen M, Simonen P. Serum non-cholesterol sterols and cholesterol metabolism in childhood and adolescence. *Atherosclerosis.* 2018;278:91-6.
9. Gomes E, Zago VHS, Faria EC. Evaluation of Lipid Profiles of Children and Youth from Basic Health Units in Campinas, SP, Brazil: A Cross-Sectional Laboratory Study. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(1):47-56.
10. Precoma D, Oliveira GMA, Simão AF, Dutra OP, Coelho CR, Izar MCO, Povoas RMD; et al, Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia - 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(4):787-891.



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

Padrões de Remodelamento Ventricular Esquerdo na Atenção Primária à Saúde

Left Ventricular Remodeling Patterns in Primary Healthcare

Roberto de Castro Meirelles de Almeida,¹ Antonio José Lagoeiro Jorge,¹ Maria Luiza Garcia Rosa,¹ Adson Renato Leite,¹ Dayse Mary S. Correia,¹ Evandro Tinoco Mesquita,¹ Sergio Chermont,¹ Jocemir Ronaldo Lugon,² Wolney de Andrade Martins¹

Curso de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense (UFF),¹ Niterói, RJ – Brasil

Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense (UFF),² Niterói, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: O remodelamento ventricular esquerdo (RVE) está relacionado a desfechos não fatais e fatais.

Objetivo: Descrever os padrões geométricos do VE e suas associações.

Métodos: Um total de 636 indivíduos entre 45 e 99 anos no Rio de Janeiro, Brasil, foi submetido a avaliação clínica, exames laboratoriais, eletrocardiograma e ecocardiograma com Doppler tecidual (EDT). A diferença entre as categorias foi testada com Kruskal-Wallis com testes post hoc, uma vez que todas as variáveis estudadas não são normalmente distribuídas e o qui-quadrado de Pearson (variáveis categóricas). As ORs brutas e ajustadas foram estimadas por regressão logística. O nível de significância foi de 5% para todos os testes. Os indivíduos tinham RVE caracterizada como: geometria normal (GN), remodelamento concêntrico (RC), hipertrofia concêntrica (HC) e hipertrofia excêntrica (HE).

Resultados: A prevalência de padrões alterados foi de 33%. Os sujeitos apresentaram GN (n = 423; 67%); HE (n = 186; 29%); HC (n = 14; 2%); e RC (n = 13; 2%). As variáveis sexo, idade, escolaridade e razão albumina/creatinina (A/C) mostraram relação com a chance de HE, mesmo após o ajuste.

Conclusão: Aproximadamente um terço dos indivíduos estudados apresentavam RVE e corriam risco de desenvolver insuficiência cardíaca. A/C alterada na urina foi associada à HE, indicando uma relação precoce entre disfunção cardíaca e renal. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):59-65)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares/fisiopatologia; Remodelamento Ventricular; Hipertrofia Ventricular Esquerda; Insuficiência Cardíaca; Insuficiência Renal; Fatores de Risco/complicações; Comorbidade.

Abstract

Background: Left ventricular remodeling (LVR) is related to both non-fatal and fatal outcomes.

Objective: To describe the geometric patterns of the LV and their associations.

Methods: A total of 636 individuals between the ages of 45 and 99 years in Rio de Janeiro, Brazil, were submitted to clinical evaluation, laboratory tests, electrocardiogram, and tissue Doppler echocardiography (TDE). The difference between categories was tested with Kruskal-Wallis with post hoc tests, once all variables studied are non-normally distributed and Pearson's Qui-square (categorical variables). Gross and adjusted ORs were estimated by logistic regression. The level of significance was 5% for all tests. Subjects had LVR characterized as: normal geometry (NG), concentric remodeling (CR), concentric hypertrophy (CH), and eccentric hypertrophy (EH).

Results: The prevalence of altered patterns was 33%. Subjects presented NG (n = 423; 67%); EH (n = 186; 29%); CH (n = 14; 2%); and CR (n = 13; 2%). The variables of gender, age, level of education and albumin/creatinine ratio (A/C), showed a relationship with the chance of EH even after adjustment.

Conclusion: Approximately one third of the studied individuals had LVR and were at risk for developing heart failure. Altered A/C in urine was associated with EH, indicating an early relationship between cardiac and renal dysfunction. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):59-65)

Keywords: Cardiovascular Diseases/physiopathology; Ventricular Remodeling; Hypertrophy, Left Ventricular; Heart failure; Renal Insufficiency; Risk Factors/complications; Comorbidity.

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

Correspondência: Antonio José Lagoeiro Jorge •

Universidade Federal Fluminense - Rua Marquês de Paraná, 303. CEP 24033-900, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: lagoeiro@globbo.com

Artigo recebido em 03/10/2018, revisado em 13/02/2019, aceito em 10/03/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180258>

Introdução

O remodelamento ventricular é um processo contínuo de respostas às várias lesões no miocárdio. Alterações na geometria do ventrículo esquerdo (VE), em seus vários padrões, estão relacionadas à incidência de resultados cardiovasculares não fatais e mortalidade a longo prazo, que são marcadores bem conhecidos de mau prognóstico em várias doenças cardiovasculares e sistêmicas.¹⁻⁶ Alterações na geometria ventricular são consideradas lesões de órgãos-alvo no coração e classificam os indivíduos com essas lesões como estando no estágio B de insuficiência cardíaca (IC), conforme proposto pela American College of Cardiology Foundation e a American Heart Association (ACCF/AHA).⁷

Os mecanismos fisiopatológicos do remodelamento ventricular variam de acordo com a etiologia determinante. As doenças que levam à sobrecarga de pressão com aumento do estresse na parede sistólica, ativação gênica ou lesão direta do miocárdio, seguida por proliferação celular, fibrose, deposição de colágeno, apoptose e remodelamento da geometria ventricular. As condições que ocorrem com a sobrecarga de volume levam ao aumento do estresse da parede diastólica com alongamento linear dos cardiomiócitos, proliferação paralela e aumento dos diâmetros das cavidades.⁸

Os dados epidemiológicos sobre a prevalência e incidência de alterações na geometria ventricular na população atendida na atenção primária são escassos e o conhecimento de diferentes padrões de remodelamento pode auxiliar na implementação de estratégias de estratificação de risco nessa população. O objetivo deste estudo foi descrever os padrões geométricos do VE na população com idade ≥ 45 anos atendida na atenção primária e examinar a associação entre remodelamento ventricular e variáveis demográficas e clínicas.

Métodos

Este estudo faz parte do estudo Digitalis, que teve como objetivo determinar a prevalência de IC na população estudada.⁹

Procedimentos para seleção aleatória de amostras e inclusão de pacientes

Foram selecionadas 26 unidades de atenção básica na cidade de Niterói, Rio de Janeiro, Brasil, entre julho de 2011 e dezembro de 2012. A seleção das unidades foi realizada por um programa de sequência aleatória gerada por computador, no qual o peso de cada unidade era proporcional ao número de indivíduos assistidos. Em cada unidade, 50 indivíduos foram selecionados aleatoriamente, incluindo 30 indivíduos para participação e 20 para reposição em caso de resposta negativa. A população total selecionada foi de 1050. Novecentos e quarenta e dois indivíduos confirmaram a presença e 666 indivíduos compareceram à visita agendada. Os critérios de inclusão foram idade entre 45 e 99 anos e consentimento informado. Foram excluídos cinco indivíduos que não preencheram o questionário, 6 não realizaram o ecocardiograma com Doppler tecidual (EDT) e 20 não realizaram a medida do peptídeo natriurético tipo B (BNP). Ao final do estudo, 636 pacientes preencheram os requisitos necessários: questionário estruturado, exame físico, dados antropométricos, BNP, eletrocardiograma (ECG) em repouso e EDT.

Definições

Todos os indivíduos selecionados para o estudo foram submetidos a uma avaliação realizada em um único dia e composta pelos seguintes elementos: avaliação clínica, exames laboratoriais, incluindo níveis de BNP, ECG e EDT.

Os testes EDT foram realizados de acordo com as recomendações para a quantificação de câmaras da *American Society of Echocardiography* e da *European Association of Echocardiography*. (LANG, 2015). A indexação foi realizada por área de superfície corporal. A massa ventricular esquerda (MVE) foi estimada por Devereux et al. (DEVEREUX, 1986) e a espessura relativa da parede (RWT) pela fórmula em que a RWT é igual ao dobro da parede posterior diastólica dividida pelo diâmetro do VE. Valores de RWT $\geq 0,42$ e VE indexado ≥ 115 g/m² para homens e ≥ 95 g/m² para mulheres foram considerados anormais. Os indivíduos foram agrupados em quatro modelos de remodelamento: geometria normal, remodelamento concêntrico, hipertrofia concêntrica e hipertrofia excêntrica, de acordo com as Diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia.¹⁰

Os pacientes foram classificados em estágios de doença renal crônica (DRC) de acordo com a taxa estimada de filtração glomerular (eTFG), calculada pela fórmula KDIGO (Doença renal: melhorando os resultados globais). Estágio 1: eTFG > 90 mL/min; estágio 2: eTFG 60-89 mL/min; estágio 3: eTFG 30-59 mL/min; estágio 4: eTFG 15-29 mL/min; e estágio 5: eTFG < 15 mL/min.

Indivíduos com IMC ≥ 30 kg/m² foram considerados obesos. Pacientes diabéticos foram definidos pela história prévia de diabetes. O estudo classificou como hipertensos aqueles que referiram ser hipertensos, usavam medicamentos para tratar hipertensão ou apresentavam pressão arterial sistólica média (PAS) ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica média (PAD) ≥ 90 mmHg.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o programa SPSS v 21.0 (Chicago, Illinois, EUA). As variáveis contínuas foram expressas em mediana e intervalo interquartil (50% (25-75%)). As variáveis categóricas foram expressas em números absolutos e/ou porcentagens. Para comparação entre os grupos, foi utilizado o teste do qui-quadrado. Todas as variáveis contínuas foram testadas quanto à normalidade com o teste Shapiro-Wilk com teste pos-hoc e para todas elas foi rejeitada a H_0 (hipótese nula) de igualdade, ou seja, nenhuma delas apresentava distribuição normal. Nessa medida, a diferença entre essas variáveis e os fenótipos foi testada com o teste de Kruskal-Wallis. Estimamos razões de chance brutas e ajustadas por regressão logística. Em todas as comparações, foram utilizados testes bilaterais e valores de $p < 5\%$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

O estudo avaliou 636 indivíduos de $59,5 \pm 10,3$ anos (62% mulheres, 63% não brancos). Os indivíduos foram classificados de acordo com a geometria do VE: geometria normal em 423 (67%); hipertrofia excêntrica em 186 (29%); hipertrofia concêntrica em 14 (2%); e remodelamento concêntrico em

Artigo Original

13 (2%). Os dados demográficos dos indivíduos estão listados na Tabela 1. As variáveis idade, sexo, escolaridade, pressão alta, pressão de pulso, razão albumina/creatinina e relação sódio/creatinina na urina foram estatisticamente significantes entre os padrões de remodelamento. Hipertensão e diabetes mellitus foram as comorbidades mais prevalentes em pacientes com hipertrofia concêntrica, enquanto doença arterial coronariana e obesidade ocorreram com maior frequência no grupo com remodelamento concêntrico (Tabela 1). A tabela 2 lista as principais alterações ecocardiográficas.

A Tabela 3 apresenta a razão de chances bruta e ajustada da hipertrofia excêntrica versus geometria normal, o único padrão de remodelamento com prevalência suficiente para atingir potência adequada para a realização de uma análise múltipla. As variáveis sexo, idade, escolaridade e razão albumina/creatinina mostraram relação com o risco de hipertrofia excêntrica mesmo após o ajuste.

A Figura 1 mostra a distribuição dos padrões de remodelamento do ventrículo esquerdo em pacientes sem alterações na função renal (A); em pacientes com alterações subclínicas demonstradas por microalbuminúria (B); e naqueles com doença renal estabelecida (C).

Discussão

No presente estudo, com indivíduos atendidos na atenção primária com 45 anos ou mais, o principal padrão de alterações geométricas ventriculares foi a HVE excêntrica. A mudança foi mais prevalente em mulheres, pacientes idosos, pacientes com menor nível educacional e pacientes com hipertensão e disfunção renal.

As diferenças observadas neste estudo em comparação com outros estudos na Europa e nos Estados Unidos podem ser explicadas por razões semelhantes às relatadas no estudo de Schwartzman et al.³ A estatura dos brasileiros é menor que a dos europeus e caucasianos norte-americanos, impactando a massa do VE indexada pela superfície corporal.

O remodelamento ventricular ao longo da vida ocorre como resposta adaptativa ao envelhecimento, exposição a fatores de risco para doenças cardiovasculares e lesão do miocárdio.¹¹ Um estudo realizado na comunidade com 4492 participantes (idade média de 51 anos e 59% de mulheres) mostrou que 64% apresentavam geometria normal, 18% remodelamento concêntrico, 13% hipertrofia excêntrica e 5% hipertrofia concêntrica. Nossos dados são semelhantes aos da população com geometria normal (64 vs. 67%), mas diferentes em relação

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos indivíduos selecionados caracterizadas pelos padrões de remodelamento do ventrículo esquerdo

Variáveis	Geometria normal n = 423	Hipertrofia excêntrica n = 186	Hipertrofia concêntrica n = 14	Remodelamento concêntrico n = 13	Valor de p (*)
Idade (anos)	56 (50-64)	58 (47-70)	63 (55-71)	61 (53-71)	< 0,0001
Feminino (%)	57,4	71,5	78,6	53,8	0,005
Não branco (%)	63,5	63	57	61,5	0,812
PAS (mmHg)	133,7 (121-147)	133 (115,5-134,9)	144,5 (126-175)	135,6 (120,2-156)	0,148
PAD (mmHg)	82,3 (74,3-90,0)	76 (73,5-91)	83,5 (75,9-91,5)	80 (72-90)	0,385
PP (mmHg)	517 (42-60)	51 (36-59)	60 (47-59)	55 (46-67)	0,004
FC (bpm)	70 (63-78)	72 (65-80)	74 (64-83)	69 (61-77)	0,468
IMC (kg/m ²)	27,2 (24,5-30,6)	28,6 (19,4-35,8)	26,8 (23,4-30,6)	27,7 (24,3-30,7)	0,881
Glicemia (mg/dL)	101 (92-113)	107 (92-125)	104 (92-125)	100 (92-115)	0,734
TFG (mL/min)	83,4 (71,7-96,1)	84,1 (74,6-92,8)	67,7 (53,6-85,0)	82,3 (67,2-94,1)	0,021
Ácido úrico (mg/dL)	5,2 (4,3-6,4)	4,5 (3,8-5,9)	4,6 (3,9-5,9)	5,0 (4,1-6,1)	0,266
Colesterol (mg/dL)	214 (188-243)	201 (157-221)	208 (184-250)	215 (185-245)	0,507
Alb/Creat (mg/g)	9,3 (5,5-18,7)	8,0 (5,2-170,1)	16,2 (9,9-42,9)	11,8 (6,2-38,9)	0,018
sod/creat na urina	120,9 (77-160)	108,3 (48-200)	145,4 (77-235)	126,2 (89-185)	0,205
BNP (pg/mL)	14 (10-25)	17 (11-41)	35 (14-120)	21 (11-42)	< 0,0001
Albuminúria (mg)	10,5 (5,4-20,8)	8,5 (4,4-65,4)	13,7 (5,8-30,8)	12,8 (7-34,5)	0,049
Hipertensão (%)	54,6	63,4	71,4	53,8	0,150
Diabetes (%)	24,3	23,7	50,0	30,8	0,159
DAC (%)	8,7	7,5	14,3	15,4	0,657
Obesidade (%)	28,7	32,3	28,6	46,2	0,488

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PP: pressão de pulso; FC: frequência cardíaca; IMC: índice de massa corporal; TFG: taxa estimada de filtração glomerular; Razão Alb/Creat: albumina/creatinina; razão sod/creat: sódio/creatinina; BNP: peptídeo natriurético do tipo B; DAC: doença arterial coronariana; (*) p = diferença entre os padrões de remodelamento realizados com o teste Kruskal-Wallis 1-way ANOVA para múltiplas comparações (todos os pares) e teste qui-quadrado de Pearson para diferenças de proporção.

Tabela 2 – Parâmetros ecocardiográficos dos indivíduos selecionados, caracterizados pelos padrões de remodelamento do ventrículo esquerdo

Variáveis	Geometria normal n = 423	Hipertrofia excêntrica n = 186	Hipertrofia concêntrica n = 14	Remodelamento concêntrico n = 13	Valor de p (*)
FEVE (%)	61 (58-65)	63 (58-64)	59(50-64)	60 (56-63)	0,01
MVEi (g/m ²)	82,8 (72,2-92,0)	84 (70,7-93,4)	120(105,6-150,71)	116,3 (102,4-127,3)	< 0,0001
VAEi (ml/m ²)	20,8 (17,1-24,5)	18 (14-22,3)	23,6(19,2-33,1)	22,6 (19,2-27,5)	< 0,0001
VDFi (ml/m ²)	60,1 (51,8-67,2)	41,7 (36,4-49,4)	60,5(52,1-75,9)	74,7 (67,7-83,2)	< 0,0001
E'(cm/s)	10 (8-12)	12 (7,5-13)	7,7(6-10,6)	9 (7-11)	< 0,0001
E (cm/s)	64 (54-76)	70 (52-93)	68(51-75)	63 (52-78)	0,532
A (cm/s)	65 (53-81)	76 (59-99)	69(56-98)	71 (57-86)	0,242
E/A ratio	1,0 (0,7-1,3)	1,1 (0,6-1,3)	0,9(0,7-1,1)	0,8 (0,7-1,2)	0,003
E/E' ratio	6,4 (5,3-7,7)	7,1 (4,7-8,7)	8,0(5,7-10,0)	7,1 (5,7-8,4)	0,008
EPS (mm)	8 (7-8)	9 (8-10)	10(10-12)	9 (8-9)	< 0,0001
DDVE (mm)	47 (44-50)	40 (34,5-41,5)	43,5(41,7-47,8)	52 (49-54,2)	< 0,0001
EPP (mm)	8 (7-8)	9 (8-10)	10(10-12)	8 (8-9)	< 0,0001

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MVEi: massa ventricular esquerda indexada; VAEi: volume atrial esquerdo indexado; VDFi: volume diastólico final indexado; E': velocidade mitral diastólica anular precoce; E: velocidade inicial do fluxo mitral; A: velocidade máxima do fluxo mitral na contração atrial; DDVE: diâmetro diastólico do VE; EPS: espessura da parede septal; EPP: espessura da parede posterior (*) = valor de p = a diferença entre os padrões de remodelamento realizados com teste Kruskal-Wallis 1-way ANOVA para múltiplas comparações (todos os pares).

aos padrões de remodelamento, principalmente em relação à remodelamento concêntrico (18% vs. 2%) e hipertrofia excêntrica (13% vs. 29%). Essas diferenças também podem ser explicadas pelo maior número de pacientes hipertensos e diabéticos observados em nosso estudo em relação ao estudo de Lieb et al.¹¹

Um estudo realizado na comunidade por Teh et al.,¹² avaliaram a prevalência dos quatro modelos de remodelamento em 108 pacientes com idade > 70 anos, sendo 56% mulheres, 84% hipertensos e 20% diabéticos.¹² Embora os dados de Teh et al.,¹² tenham sido obtidos em uma população mais idosa, eles são semelhantes aos nossos em relação à maior prevalência de hipertrofia excêntrica observada na amostra (26% vs. 29%), mostrando que parece haver uma prevalência aumentada de remodelamento excêntrico em indivíduos mais velhos e com mais comorbidades.

O envelhecimento está diretamente relacionado à progressão do remodelamento cardíaco, provavelmente devido à exposição a múltiplos fatores de risco cardiovascular. Essa conclusão esteve presente em nosso estudo e na literatura.¹³

Observamos uma associação entre o sexo feminino e a presença de hipertrofia excêntrica do VE após o ajuste para outras variáveis (OR, IC95%, 1,75 [1,17 a 2,61]). Existem diferenças na estrutura e função cardíaca em relação ao gênero, e essas diferenças parecem ser mais pronunciadas na presença de fatores de risco para IC com fração de ejeção preservada (ICFep), e podem ser explicadas pelo dimorfismo sexual.¹⁴ Um estudo que avaliou mudanças na rigidez do VE em 1.402 indivíduos na comunidade observou um aumento na rigidez com o envelhecimento, que é mais frequente nas mulheres do que nos homens.¹⁵ Um estudo envolvendo

318 adultos saudáveis do Framingham Heart Study que foram submetidos à RM para determinar os valores de referência dos parâmetros do VE observou um aumento maior nas dimensões lineares do VE após o ajuste da área de superfície corporal em mulheres do que em homens (p < 0,001).¹⁶

Nossos dados mostraram que o baixo nível educacional associou-se à hipertrofia excêntrica. Tal resultado pode ser explicado por uma maior exposição a fatores de risco, menos compreensão sobre o autocuidado e menor adesão ao tratamento medicamentoso.

A microalbuminúria é um importante marcador de risco cardiovascular,¹⁷ e os dados apresentados aqui mostraram que indivíduos com alterações na geometria ventricular apresentaram altos níveis de albumina na urina e piora da função renal avaliados pela TFG. Indivíduos com insuficiência renal apresentam aumento progressivo da hipertrofia excêntrica, que pode refletir doenças cardíacas com perda concomitante da função renal. Os padrões concêntricos e excêntricos refletem nefropatia hipertensiva, que progride com doença cardíaca estrutural. Estudos mostram a existência de uma associação entre albuminúria, remodelamento e doenças cardiovasculares. O aumento da excreção urinária de albumina está associado a alterações no remodelamento ventricular em pacientes com hipertensão. Pacientes com hipertensão com incapacidade de regressão à albuminúria têm maior incidência de doença cardiovascular.¹⁸ Nossos dados mostram que existe uma forte associação entre a razão albumina/creatinina e o desenvolvimento de hipertrofia excêntrica do VE.

Este estudo foi o primeiro da população brasileira de assistência primária a estudar especificamente a geometria do VE com a inclusão de RWT.

Tabela 3 – Razão de chance bruta e ajustada da hipertrofia excêntrica versus geometria normal

Variáveis	OR (IC 95%)	ORa (IC 95%)
Gênero		
Feminino	1,80 (1,25-2,60)	1,75 (1,17-2,61)
Masculino	1	1
Idade		
70-99 anos	2,33 (1,54-3,52)	2,04 (1,28-3,26)
45-69 anos	1	1
Cor da pele		
Negro	1,20 (0,812-1,774)	
Não negro	1	
Escolaridade		
≤ Ensino Fundamental	1,86 (1,32-2,62)	1,59 (1,07-2,34)
> Ensino Fundamental	1	1
Renda per capita		
≤ 1 SM	1,52 (1,00-2,30)	
> 1 SM	1	
Tabagismo		
Fumante ou ex fumante	0,91 (0,65-1,28)	
Nunca fumou	1	
Consumo de álcool - bebedor de risco		
Sim	0,57 (0,29-1,10)	
Não	1	
Atividade física		
Sedentário e irregular	0,82 (0,57-1,92)	
Ativo ou muito ativo	1	
Obesidade		
Sim (IMC ≥ 30 kg/m ²)	1,16 (0,81-1,68)	
Não (IMC < 30 kg/m ²)	1	
Hipertensão		
Sim	1,69 (1,13-2,52)	1,23 (0,79-1,92)
Não	1	1
Diabetes tipo 2		
Sim	0,94 (0,63-1,41)	
Não	1	
Ácido úrico alterado		
Sim	1,04 (0,68-1,59)	
Não	1	
Doença arterial coronariana		
Sim	0,78 (0,41-1,47)	
Não	1	
Razão albumina / creatinina		
≥ 30 mg/g	1,82 (1,19-2,76)	1,64 (1,05-2,57)
< 30 mg/g	1	1
Razão sódio / creatinina na urina		
> 10.39 g/dL	1,64 (1,08-2,47)	1,34 (0,86-2,09)
≤ 10.39 g/dL	1	1
Doença renal crônica (DRC)		
Estágios 3,4,5	1,43 (0,84-2,43)	
Estágios 1,2	1	

R: razão de chances; Ora: razão de chances ajustada; IC: intervalo de confiança; SM: salário mínimo; IMC: índice de massa corporal; Ácido úrico alterado: masculino > 7,0 mg/dL e feminino > 6,0 mg/dL; DRC: doença renal crônica estimada pela taxa de filtração glomerular (KDIGO) estágios 1, 2, 3, 4 e 5.

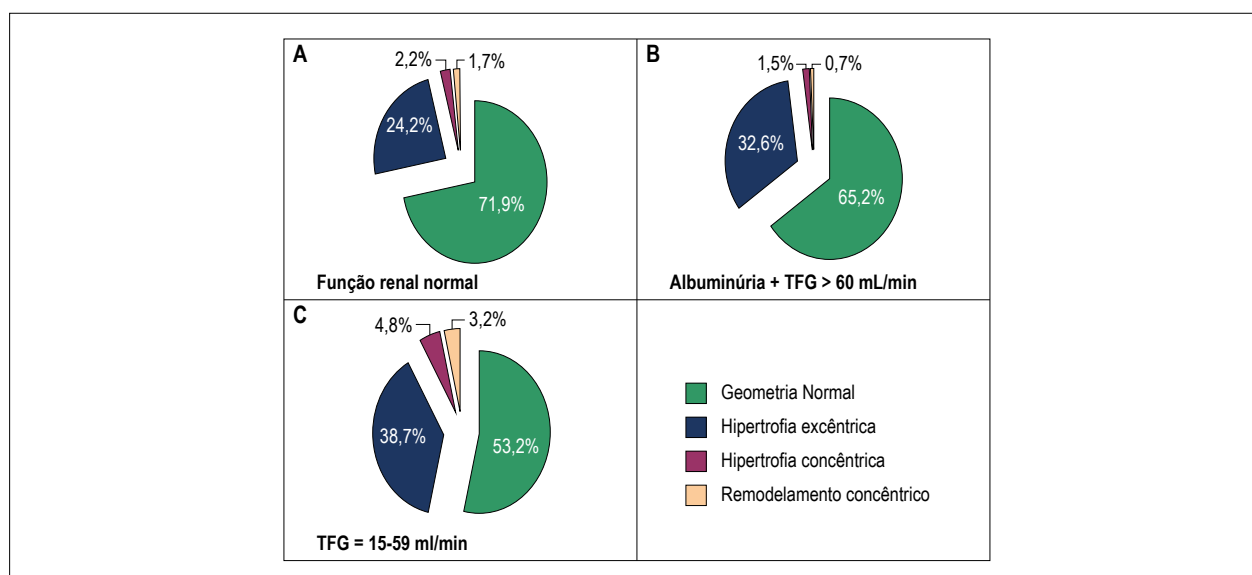


Figura 1 – A, B e C: Avaliação de parâmetros da função renal em diferentes padrões de remodelamento ventricular esquerdo. TFG: taxa estimada de filtração glomerular

A maior inclusão de pacientes do sexo feminino é digna de nota como uma limitação ao estudo. Isso ocorreu devido à maior adesão das mulheres ao protocolo do estudo. Da mesma forma, a maior adesão à terapia pode ter influenciado os padrões de remodelamento nas mulheres, e essa adesão não foi medida.

Conclusão

Um terço dos indivíduos atendidos na assistência primária entre 45 e 99 anos, na amostra analisada, apresentava RVE e corria risco de desenvolver IC. A relação albumina/creatinina alterada na urina foi associada à hipertrofia excêntrica, indicando uma relação precoce entre as disfunções cardíaca e renal.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Almeida RCM, Jorge AJL, Rosa MLG, Martins WA; Obtenção de dados: Jorge AJL, Leite AR, Correia DMS, Chermont S, Lugon JR; Análise e interpretação dos dados: Almeida RCM, Jorge AJL, Mesquita ET, Martins WA; Análise estatística: Rosa MLG; Redação do manuscrito: Almeida RCM, Jorge AJL, Rosa MLG, Chermont S, Martins WA; Revisão crítica do manuscrito

quanto ao conteúdo intelectual importante: Jorge AJL, Rosa MLG, Mesquita ET, Lugon JR, Martins WA.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte da dissertação de Mestrado de Roberto de Castro Meirelles de Almeida pela Universidade Federal Fluminense.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal Fluminense sob o número de protocolo CAAE: 0077.0.258.000-10. 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. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):450-8.
2. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990;322(22):1561-6.
3. Schwartzman PR, Fuchs FD, Mello AG, Coli M, Schwartzman M, Moreira, LB. Valores normais de medidas ecocardiográficas. Um estudo de base populacional. *Arq Bras Cardiol.* 2000;75(2):107-10.
4. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J.* 2001;141(3):334-41.
5. Desai RV, Ahmed MI, Marjan M, Aban IB, Zile MR, Ahmed A. Natural history of left ventricular geometry in community-dwelling older adults without heart failure during seven years of follow-up. *Am J Cardiol.* 2011;107(2):321-4.
6. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left ventricular remodeling in heart failure current concepts in clinical significance and assessment. *J Am Coll Cardiol Img.* 2011;4(1):98-108.

7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.
8. Mayet J, Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart*. 2003;89(9):1104-9.
9. Jorge AL, Rosa ML, Martins WA, Correia DM, Fernandes LC, Costa JA, et al. The prevalence of stages of heart failure in primary care: a population-based study. *J Cardiac Fail*. 2016;22(2):153-7.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233-70.
11. Lieb W, Gona P, Larson MG, Aragam J, Zile MR, Cheng S, et al. The natural history of left ventricular geometry in the community: clinical correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):870-8.
12. Teh RO, Kerse NM, Robinson EM, Whalley GA, Connolly MJ, Doughty RN. Left ventricular geometry and all-cause mortality in advanced age. *Heart Lung Circ*. 2015;24(1):32-9.
13. Akasheva DU, Plokhova EV, Tkacheva ON, Strazhesko ID, Dudinskaya EN, Kruglikova AS, et al. Age-related left ventricular changes and their association with leukocyte telomere length in healthy people. *PLoS One* 2015; 10:e0135883.
14. Gori M, Lam CS, Gupta DK, Santos AB, Cheng S, Shah AM et al. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(5):535-42.
15. Borlaug BA, Redfield MM, Melenovsky V, Kane GC, Karon BL, Jacobsen SJ, et al. Longitudinal changes in left ventricular stiffness: a community based study. *Circ Heart Fail* 2013;6(5):944-952.
16. Salton CJ, Chuang ML, O'Donnell CJ, Kupka MJ, Larson MG, Kissinger KV, et al. Gender differences and normal left ventricular anatomy in an adult population free of hypertension. A cardiovascular magnetic resonance study of the Framingham Heart Study Offspring cohort. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(6):1055-60.
17. Bombig MTN, Póvoa R. Cardiopatia hipertensiva: aspectos epidemiológicos, prevalência e fator de risco cardiovascular. *Rev Bras Hipertens*. 2008;15(2):75-80.
18. Oliveras A, Armario P, Sierra C, Arroyo JA, Hernández-del-Rey R, Vazquez S, et al. Urinary albumin excretion at follow-up predicts cardiovascular outcomes in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2013;26(9):1148-54.



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

Precisamos Conhecer os Padrões de Geometria do Ventrículo Esquerdo da População Brasileira?

Do We Need to Know the Left Ventricular Geometry Patterns of the Brazilian Population?

Roberto M. Saraiva¹⁰

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

Minieditorial referente ao artigo: Padrões de Remodelamento Ventricular Esquerdo na Atenção Primária à Saúde

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Almeida et al.¹ descrevem as frequências dos padrões de remodelação do ventrículo esquerdo (VE) encontradas em uma população brasileira acompanhada em clínicas de atenção primária à saúde da cidade de Niterói, estado do Rio de Janeiro. Os autores descobriram que uma geometria anormal do VE estava presente em até 33% dos 636 indivíduos estudados (média de idade de 59,5 ± 10,3 anos; 62% de mulheres). A hipertrofia do VE (HVE) excêntrica foi o padrão de geometria anormal mais comum (29%), seguido por HVE concêntrica e remodelação concêntrica (2% cada).

A remodelação do VE não é mais considerada apenas um mecanismo adaptativo, mas uma resposta a vários estímulos diferentes que levam à ativação gênica, hipertrofia celular, apoptose, fibrose e, finalmente, à remodelação do VE com diferentes graus de comprometimento da função do VE e aumento do risco cardiovascular.² De fato, a relação entre HVE diagnosticada por eletrocardiograma e mortalidade foi reconhecida há muito tempo.³ A massa do VE é considerada um fator de risco independente para insuficiência cardíaca (IC),^{4,5} acidente vascular cerebral,⁵ morte súbita cardíaca,⁶ taquicardia supraventricular e ventricular,⁷ e mortalidade por todas as causas⁸ e cardiovascular.⁹ Portanto, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é considerada estágio A da IC e a HVE é considerada estágio B da IC nas diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association no manejo da IC.¹⁰ Surpreendentemente, foi somente com o estudo Almeida et al.¹ que os padrões de geometria do VE foram estudados na população brasileira. Precisamos saber exatamente qual é a frequência e o valor dos padrões de geometria do VE na população brasileira e não apenas aplicar o conhecimento obtido com outras populações.

Muitos fatores e estímulos diferentes influenciam a remodelação da geometria do VE, como idade, sexo,¹¹ gravidade, duração e status do tratamento da HAS,¹² obesidade,^{13,14} síndrome metabólica¹⁵ e diabetes mellitus.¹⁶ Almeida et al.¹ também mostraram uma associação entre HVE excêntrica e sexo, idade, nível de escolaridade, HAS e razão

albumina/creatinina. Entretanto, as frequências desses fatores podem apresentar uma grande variação entre as populações, o que mostra a importância de abordar especificamente os padrões geométricos do VE e seu valor prognóstico na população brasileira.

A geometria anormal do VE é classificada como remodelação concêntrica (massa normal do VE com aumento da espessura relativa da parede), HVE concêntrica (massa do VE e espessura relativa da parede aumentadas) e HVE excêntrica (massa aumentada do VE e espessura relativa da parede normal)¹⁷ com base na ecocardiografia modo M. Anormalidades geométricas do VE são geralmente encontradas na população em geral. Entretanto, a distribuição do tipo de anormalidades na geometria do VE pode variar entre os estudos. Em um estudo com 35.602 pacientes com fração de ejeção normal do VE encaminhados para ecocardiografia, a remodelação concêntrica foi identificada em 35%, a HVE concêntrica em 6% e a HVE excêntrica em 5%.⁸ No entanto, essa prevalência aumenta com o envelhecimento. Em pacientes idosos, a remodelação concêntrica foi encontrada em 43%, a HVE concêntrica em 8,5% e a HVE excêntrica em 7,4%.¹⁸ Esses resultados são notavelmente diferentes dos dados descritos na população brasileira por Almeida et al.,¹ com maior prevalência de HVE excêntrica. Essa diferença pode estar relacionada à alta prevalência de HAS e diabetes na população estudada por Almeida et al.¹ De fato, o tipo mais comum de HVE em pacientes com HAS é a HVE excêntrica e não a concêntrica.¹² De qualquer maneira, essas diferenças entre os estudos ressaltam a importância de estudos voltados à população brasileira. Por exemplo, a hipertrofia excêntrica foi associada ao desenvolvimento de IC com fração de ejeção reduzida, enquanto a HVE concêntrica foi associada ao desenvolvimento de IC com fração de ejeção preservada.¹⁹

Uma nova classificação para a HVE foi proposta com base na dilatação e concentricidade do VE:²⁰ concêntrica não dilatada, concêntrica dilatada, excêntrica não dilatada e excêntrica dilatada. A importância dessa nova classificação foi demonstrada pelo fato de que a HVE excêntrica não dilatada não está associada a desfechos ruins, enquanto todas as outras apresentaram risco aumentado de mortalidade por todas as causas e por doenças cardiovasculares (DCV)²¹ ou risco aumentado de morte por IC ou DCV em comparação com participantes sem HVE.²²

Assim, parabeno Almeida et al.¹ por suas pesquisas muito importantes e os desafios a prosseguir em suas pesquisas e a apresentar a classificação da geometria do VE com base na classificação em quatro níveis da HVE e, mais importante, o valor prognóstico dos padrões de remodelação do VE na população brasileira acompanhada na atenção básica.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Hipertensão; Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo; Remodelação Ventricular; Ventrículo Cardíaco /cirurgia; Ecocardiografia/métodos.

Correspondência: Roberto M. Saraiva •

Av. Brasil, 4365. CEP 21040-360, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: roberto.saraiva@ini.fiocruz.br, robertomsaraiva@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190838>

Referências

- Almeida RCM, Jorge AJL, Rosa MLG, Leite AR, Correia DMS, Mesquita ET et al. Padrões de Remodelamento Ventricular Esquerdo na Atenção Primária à Saúde. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(1):59-65.
- Oktay AA, Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, Gilliland YE, Shah S, et al. Current Perspectives on Left Ventricular Geometry in Systemic Hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;59(3):235-46.
- Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence, and mortality in the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1969;71(1):89-105.
- Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(4):1042-8.
- Gardin JM, McClelland R, Kitzman D, Lima JA, Bommer W, Klopstein HS, et al. M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 2001;87(9):1051-7.
- Aro AL, Reinier K, Phan D, Teodorescu C, Uy-Evanado A, Nichols GA, et al. Left-ventricular geometry and risk of sudden cardiac arrest in patients with preserved or moderately reduced left-ventricular ejection fraction. *Europace*. 2017;19(7):1146-52.
- Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, Agarwal V, Krishnamoorthy P, Grodzicki T, et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):1049-52.
- Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO, Kurtz JD, Messerli FH. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2006;97(7):959-63.
- Artham SM, Lavie CJ, Milani RV, Patel DA, Verma A, Ventura HO. Clinical impact of left ventricular hypertrophy and implications for regression. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52(2):153-67.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-e327.
- Kuch B, Muscholl M, Luchner A, Doring A, Riegger GA, Schunkert H, et al. Gender specific differences in left ventricular adaptation to obesity and hypertension. *J Hum Hypertens*. 1998;12(10):685-91.
- Cuspidi C, Sala C, Negri F, Mancia G, Morganti A. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens*. 2012;26(6):343-9.
- Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, Cardenas GA, Mehra MR, Messerli FH. Disparate effects of left ventricular geometry and obesity on mortality in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2007;100(9):1460-4.
- Santos M, Shah AM. Alterations in cardiac structure and function in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(5):428.
- Cuspidi C, Sala C, Lonati L, Negri F, Rescaldani M, Re A, et al. Metabolic syndrome, left ventricular hypertrophy and carotid atherosclerosis in hypertension: a gender-based study. *Blood Press*. 2013;22(3):138-43.
- Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Liu JE, Oberman A, Schuck MY, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation*. 2001;103(1):102-7.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzal 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.
- Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, Messerli FH. Left ventricular geometry and mortality in patients >70 years of age with normal ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2006;98(10):1396-9.
- Velagaleti RS, Gona P, Pencina MJ, Aragam J, Wang TJ, Levy D, et al. Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2014;113(1):117-22.
- Khoury MG, Peshock RM, Ayers CR, de Lemos JA, Drazner MH. A 4-tiered classification of left ventricular hypertrophy based on left ventricular geometry: the Dallas heart study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(2):164-71.
- Bang CN, Gerds E, Aurigemma GP, Boman K, de SG, Dahlof B, et al. Four-group classification of left ventricular hypertrophy based on ventricular concentricity and dilatation identifies a low-risk subset of eccentric hypertrophy in hypertensive patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(3):422-9.
- Garg S, de Lemos JA, Ayers C, Khouri MG, Pandey A, Berry JD, et al. Association of a 4-Tiered Classification of LV Hypertrophy With Adverse CV Outcomes in the General Population. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(9):1034-41.



Aterosclerose Carotídea Subclínica e DAD Escore Reduzido para Estratificação de Risco Cardiovascular em Pacientes HIV Positivos

Subclinical Carotid Atherosclerosis and Reduced DAD Score for Cardiovascular Risk Stratification in HIV-Positive Patients

Achilles Gustavo Silva,¹ Rafael Vieira Paulo,¹ Mario León Silva-Vergara¹

Universidade Federal do Triângulo Mineiro,¹ Uberaba, MG – Brasil

Resumo

Fundamento: Pacientes HIV positivos possuem 2 vezes maior risco que a população geral de apresentarem infarto e 4 vezes maior de morte súbita. Além do risco aumentado, esses indivíduos apresentam eventos cardiovasculares, em média, aproximadamente, 10 anos antes que a população geral.

Objetivo: Comparar os escores Framingham e DAD reduzido para avaliação de risco cardiovascular em pacientes HIV positivos e o potencial impacto na decisão clínica após avaliação de aterosclerose carotídea subclínica.

Métodos: Foram avaliados clinicamente 71 pacientes HIV positivos sem antecedentes de doenças cardiovasculares, estratificados pelos escores Framingham 2008 e DAD reduzido e submetidos a avaliação de aterosclerose carotídea subclínica. A concordância entre os escores foi avaliada pelo índice Kappa e os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: A idade média foi 47,2 e 53,5% do sexo masculino. A ocorrência de aterosclerose subclínica foi de 39,4%. A concordância entre os escores foi de 49% com Kappa de 0,735 nos pacientes de alto risco. Não houve diferença significativa entre os escores por meio de análise de discriminação com curva ROC. Dos pacientes com risco intermediário no Framingham e DAD reduzido, 62,5% e 30,8% respectivamente apresentavam aterosclerose carotídea.

Conclusão: O presente estudo mostrou correlação entre os escores e espessamento médio-intimal e alta concordância entre os pacientes classificados como alto risco nos escores Framingham 2008 e DAD escore reduzido. A observação de alta prevalência de aterosclerose carotídea em pacientes de risco intermediário sugere que grande parte desses pacientes poderia ser reclassificada como alto risco. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):68-75)

Palavras-chave: Doenças das Artérias Carótidas; HIV; Síndrome de Imunodeficiência Adquirida/complicações; Indicadores de Morbimortalidade; Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; Fatores de Risco.

Abstract

Background: HIV-positive patients are twice as likely than the general population to have a heart attack and are four times at greater risk of sudden death. In addition to the increased risk, these individuals present with cardiovascular events on average approximately 10 years earlier than the general population.

Objective: To compare Framingham and reduced DAD (Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Cohort) scores for cardiovascular risk assessment in HIV-positive patients and potential impact on clinical decision after evaluation of subclinical carotid atherosclerosis.

Methods: Seventy-one HIV-positive patients with no history of cardiovascular disease were clinically evaluated, stratified by the Framingham 2008 and reduced DAD scores and submitted to subclinical carotid atherosclerosis evaluation. Agreement between scores was assessed by Kappa index and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: mean age was 47.2 and 53.5% among males. The rate of subclinical atherosclerosis was 39.4%. Agreement between scores was 49% with Kappa of 0.735 in high-risk patients. There was no significant difference between scores by ROC curve discrimination analysis. Among patients with intermediate risk and Framingham and reduced DAD scores, 62.5% and 30.8% had carotid atherosclerosis, respectively.

Conclusion: The present study showed a correlation between the scores and medium-intimal thickening, besides a high correlation between patients classified as high risk by the Framingham 2008 and reduced DAD scores. The high prevalence of carotid atherosclerosis in intermediate risk patients suggests that most of them could be reclassified as high risk. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):68-75)

Keywords: Carotid Artery Diseases; HIV; Acquired Immunodeficiency Syndrome/complications; Indicators of Morbidity; Antiretroviral Therapy, Highly Active; Risk Factors.

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

Correspondência: Achilles Gustavo Silva •

Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Rua Frei Paulino, 30. CEP 38025-180, Uberaba, MG – Brasil

E-mail: dr.achillesgustavo@gmail.com

Artigo recebido em 24/09/2018, revisado em 21/01/2019, aceito em 10/03/2019

DOI: 10.5935/abc.20190227

Introdução

Globalmente, cerca de 36,7 milhões de pessoas estão infectadas com HIV, 1,8 milhão de casos são diagnosticados anualmente e 1 milhão de óbitos ocorrem a cada ano.¹ Estima-se que no Brasil 813.000 pessoas estejam infectadas pelo HIV com 48.000 novos casos e 14.000 mortes no ano de 2016.² Durante as últimas décadas, o uso de terapia antirretroviral (TARV) levou à queda progressiva da mortalidade causada por doenças oportunistas e consequentemente houve incremento considerável da sobrevivência destes pacientes. A AIDS tornou-se uma doença crônica e a ativação imunológica permanente causada pelo vírus HIV se traduz em um processo inflamatório sistêmico com repercussão significativa em diversos órgãos e sistemas, principalmente cardiovascular, cérebro, rim e ossos o que leva ao envelhecimento precoce desses pacientes.

As doenças cardiovasculares despontaram como uma causa importante de morbimortalidade neste grupo de pacientes. Dados do estudo DAD (*Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs*), publicados em 2014, indicam que 11% das mortes de pacientes HIV positivos são causadas por doenças cardiovasculares.^{3,4} Pacientes infectados pelo HIV possuem um risco 2 vezes maior que a população geral de apresentarem infarto e 4 vezes de morte súbita.^{5,6} Além do risco aumentado, os portadores de HIV apresentam eventos cardiovasculares, em média, aproximadamente, 10 anos antes que a população geral.⁷

Embora os escores de risco cardiovascular tradicionais como o Framingham tenham sido desenvolvidos para a população geral, a aplicação destes na população de pacientes HIV positivos ainda não está bem definida.⁸ Baseado no estudo DAD, de cunho prospectivo e multicêntrico, formado pela colaboração de 11 coortes de pacientes HIV positivos, tratados em 212 clínicas dos Estados Unidos, Europa, Argentina e Austrália, foram desenvolvidos algoritmos especificamente para esta população. Inicialmente foi publicado o DAD escore em 2010 que considerava além de fatores de risco cardiovasculares clássicos, a contagem de CD4, o uso de Abacavir e o tempo de exposição aos inibidores de proteases e inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos.⁹ Com o objetivo de simplificar a estratificação de risco do paciente HIV positivo e devido à dificuldade de avaliação dos esquemas terapêuticos antirretrovirais prévios, foi proposta uma modificação do DAD escore publicada em 2016 que também avaliou os mesmos desfechos clínicos em 5 anos, mas que não utilizou como variáveis as classes e o tempo de exposição à TARV.¹⁰

O objetivo desse estudo foi comparar os escores Framingham e DAD reduzido para avaliação de risco cardiovascular em pacientes HIV positivos e o potencial impacto na decisão clínica após avaliação de aterosclerose carotídea subclínica.

Métodos

População

Foram incluídos 71 pacientes HIV positivos, assintomáticos, em uso de terapia antirretroviral regular, sem diagnóstico prévio de doenças cardiovasculares e em acompanhamento regular no Ambulatório de Doenças

Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal do Triângulo Mineiro em Uberaba, Minas Gerais.

Avaliação clínica

Os dados clínicos, demográficos e antropométricos destes pacientes foram obtidos mediante entrevista clínica e incluíram os fatores de risco para doença cardiovascular, a saber: idade (≥ 45 anos em homens e ≥ 55 anos em mulheres), tabagismo (em uso ou cessação nos últimos 30 dias), história familiar de doença arterial coronariana (DAC) precoce (infarto do miocárdio ou morte por DAC em parentes de primeiro grau, se homens < 55 anos e mulheres < 65 anos), hipertensão arterial sistêmica (diagnóstico prévio com uso de medicação anti-hipertensiva e/ou observação de níveis pressóricos $> 140 \times 90$ mmHg), dislipidemia (diagnóstico prévio com uso de medicamentos para redução de níveis lipídicos e/ou alterações laboratoriais conforme diretrizes atuais e descritas a seguir), diabetes mellitus (diagnóstico prévio com uso de medicamentos para redução de glicemia e/ou observação de glicemia > 126 mmHg). O índice de massa corporal foi calculado pela relação entre o peso em quilogramas e o quadrado da altura em metros e considerado normal de 18,5 a 24,9 Kg/m², sobrepeso de 25,0 a 29,9 Kg/m² e obesidade $\geq 30,0$. A circunferência abdominal foi medida em centímetros no nível da cicatriz umbilical e considerada anormal conforme diretriz de síndrome metabólica da IDF (International Diabetes Federation).¹¹

A pressão arterial foi medida durante avaliação clínica no ambulatório por meio de aparelho de medição de pressão arterial automático de braço OMRON (HEM-7113) conforme as diretrizes atuais de hipertensão arterial sistêmica e o grau de atividade dos indivíduos foi avaliado pelo IPAQ (Questionário Internacional de Atividade Física) versão curta, sendo considerado sedentário aquele indivíduo que realiza atividade física com duração < 10 minutos por semana.

Avaliação laboratorial

Todos os pacientes realizaram coleta de sangue mediante punção venosa periférica em jejum de 12 horas. Foram realizados hemograma, glicemia (VR = 60 a 99 mg/dL), colesterol total, triglicérides, HDL-colesterol, LDL-colesterol, ureia (VR ≤ 50 mg/dL), creatinina (VR = 0,4 a 1,4 mg/dL), sódio (VR = 136 a 145 mmol/L), potássio (VR = 3,5 a 5,1 mmol/L). A glicemia, colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides foram considerados alterados se > 100 mg/dL, 200 mg/dL, 160 mg/dL e 150 mg/dL respectivamente e o HDL-colesterol considerado baixo quando < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres.

As amostras de sangue foram processadas no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da UFTM. Colesterol total, HDL-colesterol e triglicérides foram determinados por método colorimétrico-enzimático em aparelho Cobas 6000 da Roche. O LDL-colesterol foi calculado pela fórmula [(colesterol total-HDL-colesterol)-(triglicérides/5)].

Estratificação de risco

As estimativas de risco cardiovascular foram realizadas por meio dos escores DAD reduzido e Framingham 2008.

O Framingham 2008 considera como desfechos morte cardiovascular, DAC, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e claudicação em 10 anos, já o DAD simplificado inclui infarto agudo do miocárdio, AVC, intervenções coronarianas e carótidas e óbitos cardiovasculares em 5 anos. De acordo com o Framingham 2008, foi considerado baixo risco quando a taxa de eventos era $< 10\%$, intermediário quando $> 10\%$ e $< 20\%$ e de alto risco quando $> 20\%$. Já pelo DAD, valores $< 1\%$ foram considerados de baixo risco, de 1% a 5% risco moderado, de 5% a 10% alto risco e $> 10\%$ muito alto risco.^{9,12} O DAD score simplificado foi calculado por ferramenta disponível em <https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores>.

Avaliação de aterosclerose subclínica

Os exames foram realizados no Setor de Radiologia do Hospital de Clínicas da UFTM com aparelho de ultrassonografia Toshiba Aplio 400 com utilização de sonda linear e multifrequencial 10 - 14 MHz. Os pacientes foram avaliados em posição supina, em sala semiescura, com pescoço posicionado a 45° . Foram avaliadas as porções distais das artérias carótidas comum direita e esquerda (1 cm antes da bifurcação) e segmentos proximais (2 cm) das carótidas internas. A medida do complexo médio-intimal (CMI) foi definida pela distância entre duas linhas ecogênicas, a interface lúmen-intima e média-adventícia, na parede posterior do vaso. O CMI foi considerado espessado se $> 0,8$ mm na carótida comum e a presença de placa foi definida por estrutura focal estendendo-se no mínimo 0,5 mm para a luz do vaso, e/ou medindo mais do que 50% do valor da medida do CMI adjacente e/ou ainda uma medida de CMI maior que 1,5 mm.¹³

Análise estatística

As variáveis qualitativas foram expressas por meio de distribuição de frequências e as variáveis quantitativas com distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov foram expressas como média e desvio-padrão e nas com distribuição não Gaussiana como mediana e intervalo interquartil. As correlações em que as variáveis apresentavam distribuição não Gaussiana foram avaliadas pelo coeficiente de Spearman. A concordância entre os escores foi avaliada pelo índice Kappa e a capacidade discriminatória dos escores foi avaliada pela estatística-C, definida pela área abaixo da curva ROC em relação ao achado de aterosclerose subclínica. Foi utilizado o programa estatístico GraphPad Prism, versão 5. Todos os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

De janeiro de 2016 a julho de 2017, foram avaliados 71 pacientes com infecção por HIV em tratamento regular. Todos os pacientes apresentavam carga viral indetectável, tratamento antirretroviral há mais de um ano, assintomáticos e sem antecedente de doenças cardiovasculares. A idade média foi de $47,23 \pm 9,36$ com 53,52% dos pacientes do sexo masculino, a mediana de tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV foi 12 anos (6-17), e contagem de linfócitos CD4 de $654,6 \pm 308,3$ células/mm³. O perfil metabólico destes pacientes pode ser observado na Tabela 1. Destaca-se a

presença de alteração de triglicérides > 150 mg/dL ou colesterol total > 200 mg/dL em 41(57,74%) casos.

Dentre os fatores de riscos cardiovasculares clássicos avaliados, os mais frequentes foram dislipidemia, sedentarismo e idade em 53 (74,6%), 46 (64,78%) e 30 (42,25%), dos casos respectivamente (Figura 1). A circunferência abdominal aumentada foi evidenciada em 51 (71,83%) dos casos e a ocorrência de síndrome metabólica definida pelos critérios da IDF foi de 32 (45,07%) casos.

A estratificação de risco cardiovascular foi realizada com o uso de Framingham 2008 e DAD score reduzido e está apresentada na Figura 2. A identificação de alto e muito alto risco foi semelhante nos dois escores, diferindo nas demais categorias, sendo que Framingham 2008 mostrou 63,4% dos casos com baixo risco e o DAD score 54,9% com risco intermediário. Quando avaliado o grau de concordância entre os dois escores, foi observado índice Kappa geral de 0,318 com $p < 0,001$. Contudo, houve maior concordância naqueles pacientes classificados como de alto risco, menor concordância nos de baixo risco, enquanto que naqueles de risco intermediário, não foi evidenciada diferença estatisticamente significativa (Tabela 2). Os dois escores apresentaram correlação estatisticamente significativa e positiva com espessamento médio-intimal (Figura 3).

A espessura médio-intimal (maior espessura) nestes pacientes foi de $0,73 \pm 0,14$ e a ocorrência de aterosclerose subclínica foi de 28 (39,4%). Destes, 17 (60,7%) apresentavam placa não significativa, 6 (21,4%) apenas espessamento e 5 (17,8%) tinham

Tabela 1 – Principais aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais de 71 pacientes HIV positivos

	n = 71
Sexo masculino, n (%)	38 (53,52)
Idade, anos	$47,23 \pm 9,36$
Tempo de diagnóstico de HIV (anos)	12 (6-17)
Valor de CD4 células/mm ³	$654,6 \pm 308,3$
Peso, Kg	$73,14 \pm 16,37$
IMC, Kg/m ²	$26,77 \pm 5,21$
Pressão sistólica, mmHg	$119,9 \pm 15,47$
Pressão diastólica, mmHg	$75,97 \pm 10,46$
Colesterol total, mg/dL	199,9 (171,2-244,9)
LDL, mg/dL	$126,4 \pm 40,27$
HDL, mg/dL	$47,85 \pm 14,36$
Triglicérides, mg/dL	169 (96-232)
Glicemia, mg/dL	100 (90,9-112,1)
Glicemia > 100 , n (%)	35/69(50,72)
Triglicérides > 150 , n (%)	38(53,52)
HDL Baixo, n (%)	26(36,61)
Triglicérides > 150 ou colesterol Total > 200 , n (%)	41(57,74)

HDL: high-density lipoprotein; IMC: índice de massa corporal; LDL: low-density lipoprotein; n: número de pacientes.

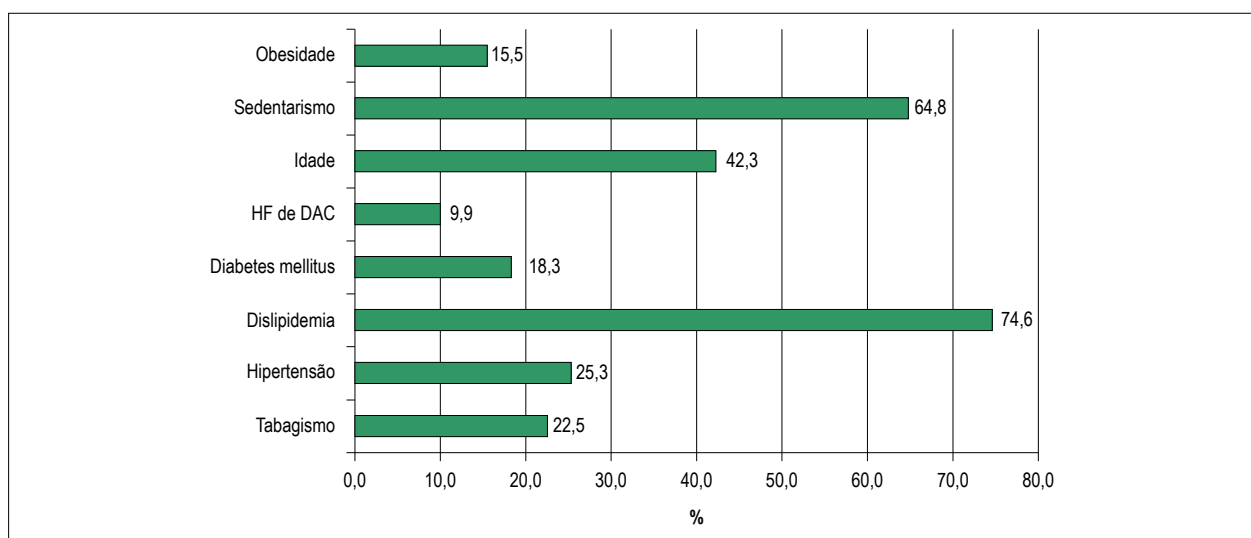


Figura 1 – Fatores de risco cardiovascular em 71 pacientes HIV positivos.

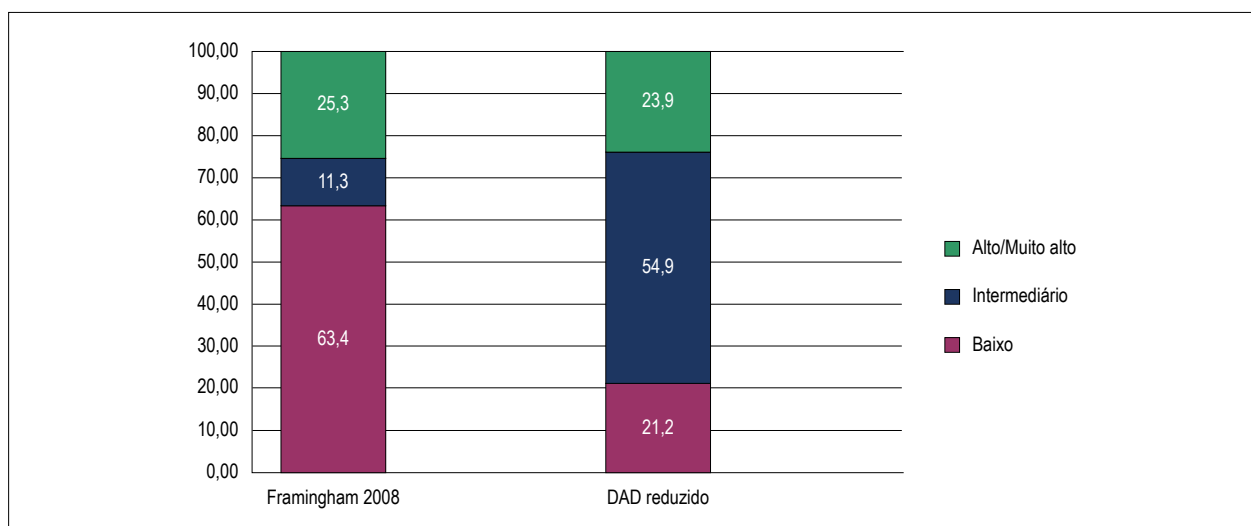


Figura 2 – Classificação de risco cardiovascular em 71 pacientes HIV positivos de acordo com Framingham 2008 e DAD escore reduzido.

placa e espessamento. Nos pacientes classificados como de alto risco, a ocorrência de aterosclerose subclínica foi de 77,8% no Framingham 2008 e 88,2% no DAD reduzido. Já nos pacientes classificados como de risco baixo ou intermediário, a ocorrência de aterosclerose subclínica foi maior no Framingham 2008, com 20% dos pacientes classificados como baixo risco que apresentavam aterosclerose subclínica (Figura 4).

Dos pacientes com aterosclerose subclínica, 50% foram classificados como de risco baixo ou intermediário independente do escore utilizado. Aqueles com aterosclerose estratificados pelo Framingham 2008, 9/28 (32,1%) foram classificados como de baixo risco e pelo DAD escore reduzido, 12/28 (42,8%) foram classificados como de risco intermediário (Figura 5).

A análise de discriminação dos escores por meio de comparação de curvas ROC para o achado de aterosclerose subclínica não mostrou diferença significativa entre Framingham 2008 e DAD escore reduzido (Figura 6) e a acurácia preditora está apresentada na tabela 3.

Discussão

No presente estudo, foram avaliados 71 pacientes HIV positivos em acompanhamento regular, diagnosticados há mais de um ano e em uso de TARV com reconstituição imunológica e supressão viral. A maioria dos pacientes foi classificada como baixo risco no Framingham 2008 e de intermediário risco pelo DAD escore reduzido. Houve correlação entre

Tabela 2 – Grau de concordância entre os escores de risco cardiovascular em 71 pacientes HIV positivos

	Baixo	Intermediário	Alto
Kappa da categoria	0,268	0,084	0,735
p- valor do Kappa da categoria	0,001	0,226	< 0,001
IC 95% de Kappa da categoria	0,11 a 0,427	-0,052 a 0,22	0,502 a 0,967

IC: intervalo de confiança.

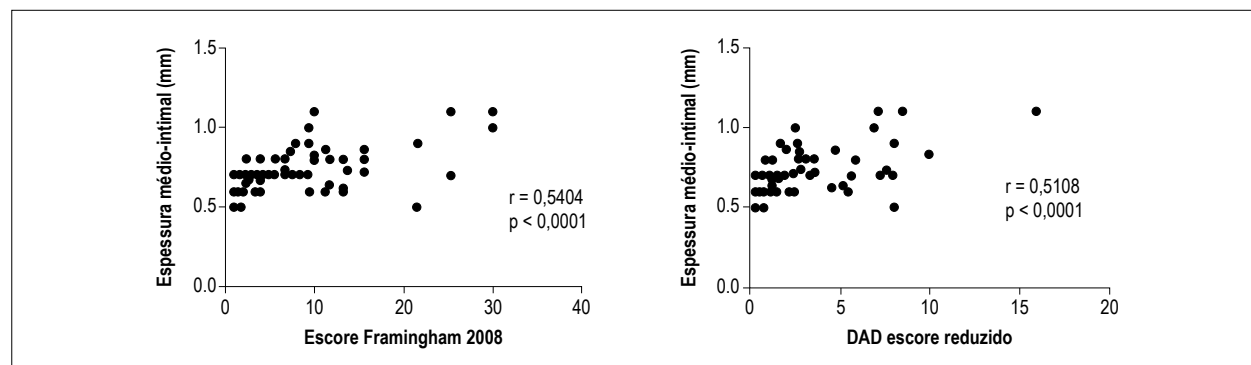


Figura 3 – Correlação entre espessamento médio-intimal em 71 pacientes HIV positivos segundo os escores Framingham 2008 e DAD reduzido.

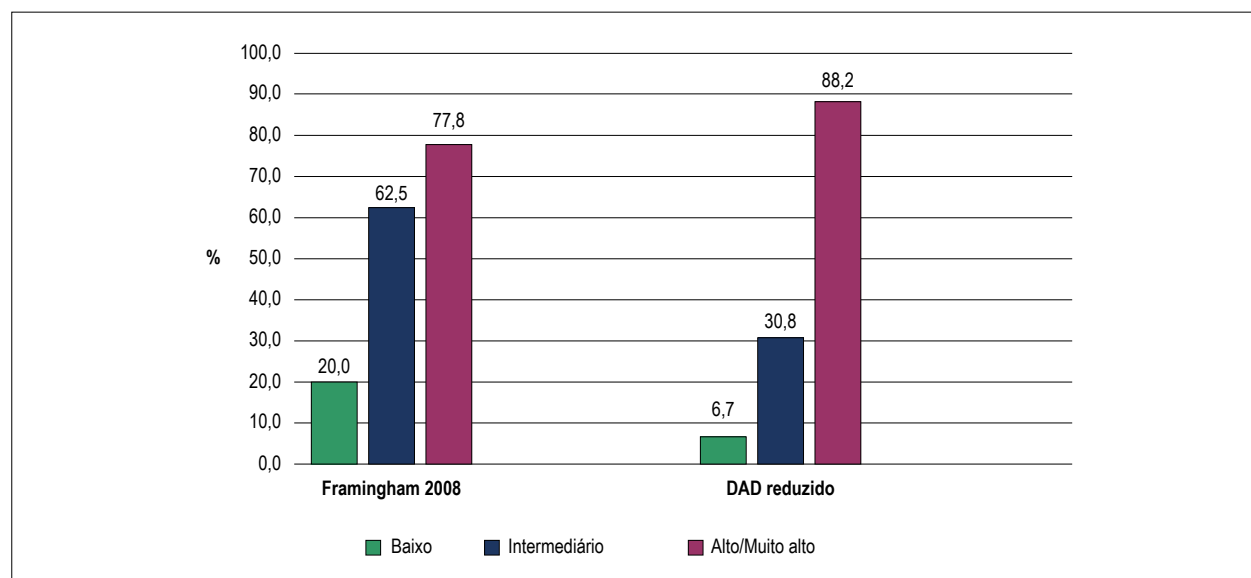


Figura 4 – Frequência de aterosclerose subclínica em 71 pacientes HIV positivos de acordo com escore de risco Framingham 2008 e DAD reduzido.

espessamento médio-intimal e os escores, alta concordância entre os pacientes classificados como de alto risco em ambos os escores, embora não tenha sido observada diferença significativa por meio de análise de discriminação dos escores com curva ROC. Apesar de ter sido observado aterosclerose subclínica em 88% dos pacientes classificados como alto risco pelo DAD escore reduzido, a ocorrência de aterosclerose subclínica foi de 62,5% nos pacientes classificados como de risco intermediário pelo Framingham 2008.

Outros autores já têm comparado escores para estratificação de risco em pacientes HIV positivos,^{8,14} mas para nosso

conhecimento, o presente estudo é o primeiro a aplicar o DAD escore reduzido e avaliar grau de concordância com Framingham. A verificação da acurácia e aplicabilidade dessa ferramenta é importante, pois foi desenvolvida em pacientes infectados pelo HIV, e diferentemente do DAD *full*, esse não utiliza fatores relacionados a TARV, o que o torna mais facilmente utilizável.

Em relação aos fatores de riscos encontrados é importante ressaltar que embora o diagnóstico de dislipidemia tenha sido relatado em apenas 32,39% dos pacientes, os exames laboratoriais mostraram a ocorrência de colesterol total

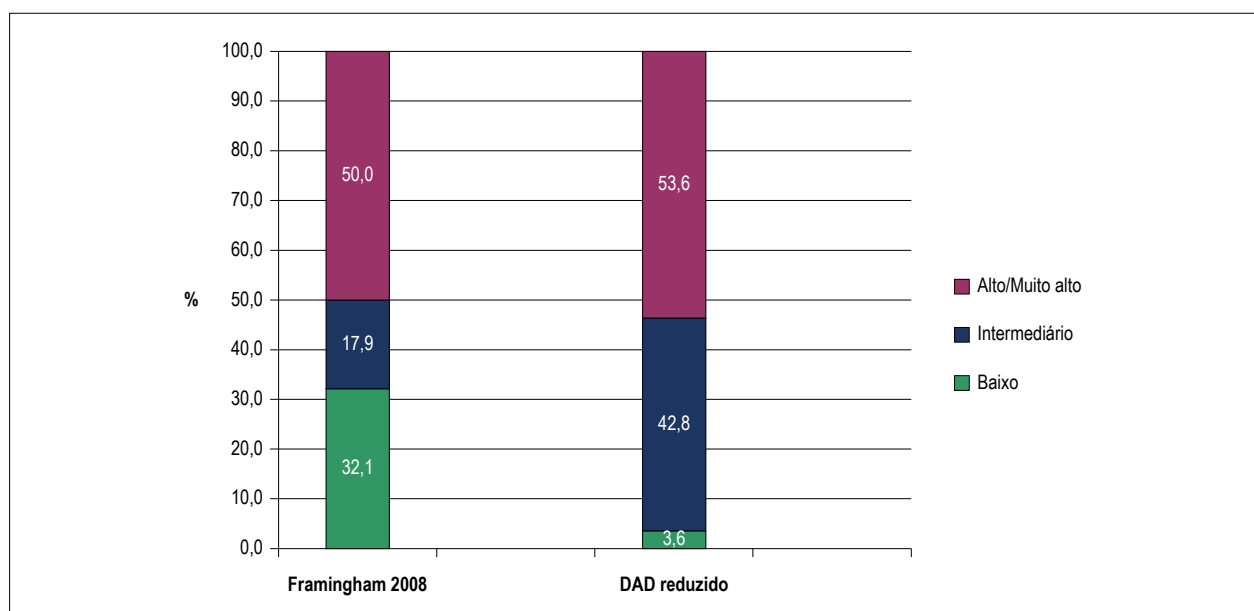


Figura 5 – Classificação de risco cardiovascular dos pacientes HIV positivos com aterosclerose subclínica de acordo com os escores Framingham 2008 e DAD reduzido.

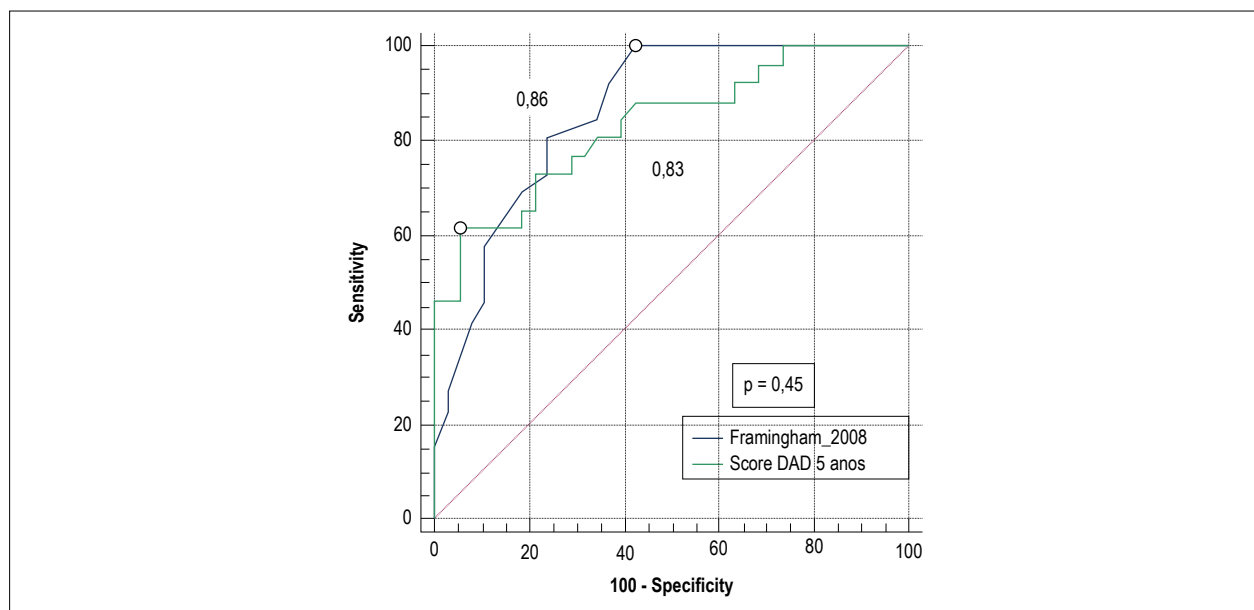


Figura 6 – Comparação de Curvas ROC entre os Escores Framingham 2008 e DAD score reduzido em relação a ocorrência de aterosclerose subclínica ($p = 0,46$). Números representam as áreas abaixo das curvas ROC. Os círculos representam os Índices de Youden de cada escore.

Tabela 3 – Acurácia preditora dos Escores Framingham 2008 e DAD reduzido em relação à presença de aterosclerose subclínica

Aterosclerose subclínica	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Estatística-C
Framingham 2008 > 3,9	100	57,8	0,86 (0,75 - 0,93)
DAD score > 3,3	65,5	92,8	0,85 (0,73 - 0,91)

DAD: Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs.

> 200 mg/dL e/ou triglicérides > 150 mg/dL em 57,74% dos casos identificando diferença significativa entre o diagnóstico relatado pelo paciente e a verificação laboratorial de alterações no perfil lipídico. Quando considerado relato de dislipidemia ou alterações de LDL-colesterol, triglicérides ou HDL-colesterol, a frequência de dislipidemia encontrada foi de 74,6%. Esses valores reforçam o quanto este fator de risco encontra-se presente nessa população e a necessidade da observação adequada dos critérios para diagnóstico e tratamento dessas alterações de acordo com as diretrizes atualmente vigentes.

A frequência de aterosclerose subclínica encontrada no presente estudo (39,4%) é similar aos dados de Falcão et al.,¹⁵ que encontraram 42,6% de aterosclerose carotídea subclínica.¹⁵ A maioria dos pacientes aqui avaliada foi classificada como de baixo risco no Framingham 2008 e como de risco intermediário no DAD reduzido e a distribuição dos de alto risco foi semelhante para ambos os escores. Dados de Nery et al.,¹⁴ mostraram que a maioria dos pacientes avaliados foi classificada como baixo risco tanto no Framingham quanto DAD score full (94% x 74,2%) respectivamente e ambos os escores tiveram um número muito menor de pacientes classificados como alto risco (2,8% e 2,1%) respectivamente do que o encontrado em nossa casuística.¹⁴

Embora esses escores não sejam utilizados para estimar a presença de aterosclerose subclínica, dados de Jericó et al.,¹⁶ mostram prevalências crescentes de aterosclerose carotídea subclínica de acordo com a categoria de risco cardiovascular sendo 26,6%, 35,3% e 76,5% para pacientes de muito baixo risco, baixo risco e moderado/alto risco respectivamente.¹⁶ Dados similares foram observados no presente estudo que identificou correlação positiva entre espessamento médio-intimal e valor do escore. Esses dados são importantes e sugerem que muitos pacientes classificados como de risco baixo e intermediário poderiam ser reclassificados e conduzidos como alto risco devido à presença de aterosclerose subclínica.

Conforme recente publicação, o escore de Framingham poderia subestimar o risco cardiovascular em pacientes HIV positivos ao mostrar alta prevalência de aterosclerose subclínica carotídea naqueles casos estratificados como de baixo risco.⁸ Os mesmos autores sugerem que a utilização do DAD score full permite evidenciar melhor associação entre estratificação de risco e presença de aterosclerose subclínica e que outras ferramentas como a verificação de espessamento médio-intimal podem trazer novas informações que permitem reclassificar esses doentes e reforçar a tomada de medidas de maior impacto e controle dos fatores de risco cardiovasculares.

No presente estudo, foram desconsiderados fatores agravantes para reclassificação do escore Framingham 2008 conforme algumas diretrizes recomendam, o que levou a um maior número de indivíduos na categoria de baixo risco. A inclusão de fatores agravantes poderia superestimar o risco em 10 anos e levar a um aumento de até 10 vezes na proporção de pacientes classificados como risco intermediário (3,2% para 39,9%).¹⁴

A aplicação dos escores Framingham e DAD em trabalho recente publicado com 997 pacientes HIV positivos concluiu que o uso de Framingham escore atribuiria maior risco cardiovascular à essa população que o DAD score full e

que isso poderia levar a tratamento excessivo de pacientes e aumentaria também o risco de reações adversas e interações medicamentosas.¹⁷ Embora o Framingham 2008 subestime a presença de aterosclerose subclínica, no DAD score reduzido, mais de 50% dos pacientes com aterosclerose não são classificados como de alto risco, o que sugere que este escore também pode subestimar o risco cardiovascular em pacientes HIV positivos. Um outro estudo que avaliou 203 pacientes HIV positivos mostrou que o DAD score possui melhor performance que o Framingham e sua acurácia aumenta quando os parâmetros de linfócitos CD4 e níveis de albumina são incorporados. Entretanto, a detecção de aterosclerose subclínica foi subestimada por ambos os escores.¹⁸

No intuito de comparar os dois escores, foi realizada correlação entre os escores e espessamento médio-intimal, grau de concordância entre eles e análise de discriminação por meio de curva ROC. Os dois escores mostraram correlação com espessamento médio-intimal. O cálculo do índice Kappa foi estatisticamente significativo e mostrou 49% de concordância total entre as duas ferramentas, mas de forma substancial entre os pacientes de alto risco. Já a categoria de risco intermediário não apresentou concordância estatisticamente significativa e a de baixo risco apresentou baixa concordância. Não houve diferença estatisticamente significativa na análise de discriminação com curva ROC entre os escores. É importante ressaltar que as duas ferramentas possuem diferenças no tempo e na composição do tipo de eventos cardiovasculares preditos. Além disso, o coeficiente Kappa pode ter limitações e mesmo coeficientes baixos podem apresentar um bom grau de concordância.¹⁹

No presente estudo observacional, transversal, com amostra pequena e casual foram realizadas estratificação de risco e verificação da presença de aterosclerose subclínica por meio de doppler de carótidas, entretanto, não foi avaliada a ocorrência de eventos clínicos. Os dados aqui apresentados sugerem que pacientes HIV positivos estratificados como risco intermediário pelo Framingham 2008 e o DAD score reduzido, poderiam ser reclassificados como alto risco em até 62,5% e 30,8% dos casos respectivamente devido a presença de aterosclerose subclínica detectada por meio de ultrassom doppler de carótidas. Estes fatos possuem relevância, pois pacientes de alto risco exigem metas terapêuticas mais agressivas e a presença de aterosclerose subclínica poderia indicar a necessidade do uso de outras classes de medicamentos tais como antiagregantes plaquetários.

Métodos de estratificação de risco mais adequados são altamente desejáveis nessa população, que além de possuir risco aumentado de eventos cardiovasculares, apresenta fatores de risco inerentes à própria infecção crônica pelo HIV, que leva a um processo inflamatório sistêmico e ao uso de TARV, que aumenta a prevalência de síndrome metabólica. Além da utilização de escores com maior acurácia, novas ferramentas diagnósticas ou biomarcadores poderão levar a uma estratificação que permita melhor identificação dos pacientes de alto risco. Desta forma, as medidas de prevenção cardiovascular poderão ser reforçadas não apenas com diminuição de eventos, mas também evitando o uso desnecessário de medicamentos que poderiam levar a reações adversas e interações medicamentosas.

Conclusão

Apesar do presente estudo mostrar correlação entre os escores Framingham 2008 e DAD reduzido e espessamento médio-intimal e alta concordância entre os pacientes classificados como alto risco, não foi possível demonstrar diferença estatisticamente significativa entre eles por meio de análise de discriminação com curva ROC. Além disso, os resultados sugerem que pacientes HIV positivos estratificados como risco intermediário no Framingham 2008 e DAD escore reduzido, poderiam ser reclassificados como alto risco em até 65,5% e 30,8% dos casos, respectivamente, devido a presença de aterosclerose subclínica detectada por meio de ultrassom Doppler de carótidas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Silva AG, Paulo RV, Silva-Vergara ML; Obtenção de dados: Silva AG, Paulo RV; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva AG, Silva-Vergara ML; Análise estatística: Silva AG.

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 Achilles Gustavo Silva pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Triângulo Mineiro sob o número de protocolo 1.464.324. 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. UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Ending AIDS: progress towards the 90-90-90 targets. *Global AIDS Update*. [Accessed in 2017 Dec 27]. Available from <http://www.unaids.org>.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Bol Epidemiológico HIVAIDS. [Accessed in 2017 Dec 8]. Available from www.aids.gov.br.
3. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014;384(9939):241-8.
4. Hanna DB, Ramaswamy C, Kaplan RC, Kizer JR, Anastos K, Daskalakis D, et al. Trends in cardiovascular disease mortality among persons with HIV in New York City, 2001-2012. *Clin Infect Dis*. 2016;63(1):1-9.
5. Triant VA. Epidemiology of Coronary Heart Disease in HIV Patients. *Rev Cardiovasc Med*. 2014;15(1):S1-8.
6. Malvestutto CD, Aberg JA. Coronary heart disease in people infected with HIV. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(8):547-56.
7. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, et al. Progression of Atherosclerosis as Assessed by Carotid Intima-Media Thickness in Patients With HIV Infection. *Circulation*. 2004;109(13):1603-8.
8. Pirš M, Jug B, Eržen B, Šabović M, Karner P, Poljak M, et al. Cardiovascular risk assessment in HIV-infected male patients: a comparison of Framingham, SCORE, PROCAM and DAD risk equations. *Acta dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2014;23(3):43-7.
9. Friis-Møller N, Thiebaut R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, De Wit S, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(5):491-501.
10. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons; the Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(2):214-23.
11. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
12. D'agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
13. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal R, Manolio T, Burke G, Wolfson S, et al. Carotid-Artery Intima and Media Thickness As a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults. *N Engl J Med*. 1999;340(1):14-22.
14. Nery MW, Martelli CMT, Aparecida Silveira E, Sousa CA De, Falco MDO, Castro ADCO De, et al. Cardiovascular risk assessment: A comparison of the Framingham, PROCAM, and DAD equations in HIV-infected persons. *ScientificWorldJournal*. 2013 Oct;2013:969281.
15. Falcão MC, Zírpoli JC, Albuquerque VM, Filho BM, Araújo NA, Falcão CA, et al. Associação dos Biomarcadores com Aterosclerose e Risco para Doença Coronariana em Portadores de HIV. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(5):971-8.
16. Jerico C, Knobel H, Calvo N, Sorli ML, Guelar A, Gimeno-Bayon JL, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected patients: role of combination antiretroviral therapy. *Stroke*. 2006;37(3):812-7.
17. Krikke M, Hoogeveen R, Hoepelman A, Visseren F, Arends J. Cardiovascular risk prediction in HIV-infected patients: comparing the Framingham, atherosclerotic cardiovascular disease risk score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands (SCORE-NL) and Data Collection on Adverse Events of Anti-. *HIV Med*. 2016;17(4):289-97.
18. Serrano-Villar S, Estrada V, Gómez-Garre D, Ávila M, Fuentes-Ferrer M, San RJ, et al. Diagnosis of subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients: Higher accuracy of the D:A:D risk equation over Framingham and SCORE algorithms. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(6):739-48.
19. Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low Kappa: I. the problems of two paradoxes. *J Clin Epidemiol*. 1990;43(6):543-9.



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License

Estimando o Risco Cardiovascular em Pacientes Infectados pelo HIV

Estimating Cardiovascular Risk in HIV-Infected Patients

Marcio Sommer Bittencourt^{1,2,3} 

Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica - Hospital Universitário da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,² São Paulo, SP – Brasil

DASA,³ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Aterosclerose Carotídea Subclínica e DAD Escore Reduzido para Estratificação de Risco Cardiovascular em Pacientes HIV Positivos

Desde os relatos iniciais de infecções pelo HIV em 1981, progressos substanciais na prevenção, detecção e no tratamento levaram a uma redução acentuada da mortalidade. Entre esses progressos, o uso de terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), com a combinação de múltiplos antirretrovirais atuando em diferentes fases do ciclo viral, resultou em reduções impressionantes na transmissão e complicações infecciosas. Esse aumento na sobrevida levou a uma população grande e crescente de pessoas vivendo com HIV (PVHIV) como uma condição crônica em um ambiente em que outras complicações não infecciosas se tornaram mais comuns.

Entre as novas condições que afetam as PVHIV, as complicações cardiovasculares se tornaram a principal causa de morbidade e mortalidade, pelo menos em países com acesso adequado aos cuidados e uso generalizado da HAART.¹ O aumento do risco cardiovascular nas PVHIV é multifatorial. Primeiro, os estudos sugerem que as PVHIV são mais propensas a serem diabéticas e fumantes.² Segundo, esses indivíduos têm maior probabilidade de apresentar níveis de triglicérides mais altos e HDL-C mais baixo, embora o LDL-C e o colesterol total também sejam reduzidos. Também parece possível que a infecção pelo HIV seja responsável pelo aumento da pressão arterial e dos níveis de glicose por diferentes mecanismos.³ No entanto, evidências consideráveis apoiam o conceito de que os fatores de risco tradicionais não respondem totalmente pelo maior risco cardiovascular nesses indivíduos,⁴ uma vez que as alterações no sistema cardiovascular das PVHIV é multifatorial e, pelo menos parcialmente, mediado pela inflamação e ativação imune, levando à disfunção endotelial, alterações na elasticidade vascular e coagulação.⁵

Além disso, o tratamento do HIV com HAART também pode ser responsável por um aumento considerável no risco cardiovascular nessa população. Estudos anteriores

sugerem que uma maior duração do tratamento com HAART está associada a hipertensão e anormalidades lipídicas, particularmente para inibidores de protease de primeira geração e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa.

Com tantas evidências de que o espectro de risco cardiovascular nas PVHIV não é semelhante ao paciente de prevenção primária habitual, não é surpresa que as calculadoras de risco tradicionais, como o escore de risco de Framingham,⁶ não tenham o desempenho esperado nessa população. Para resolver esse problema, os pesquisadores da data-collection on adverse effects of anti-HIV drugs (D:A:D) derivaram equações de risco adicionais, incluindo aspectos relacionados ao HIV, como a contagem de CD4 e o tipo de medicamentos HAART utilizados para melhorar previsão de risco nesta população.⁴ Como a recuperação de informações relacionadas a terapias anteriores com HAART pode ser desafiadora na prática da vida real, uma versão reduzida atualizada do escore D:A:D, que restringe a entrada relacionada ao HIV para os níveis de CD4, foi publicada recentemente.

Na presente edição da ABC Cardiol, Silva et al.,⁷ avaliam ainda mais o desempenho deste novo escore reduzido D:A:D em uma população brasileira, comparando-o ao tradicional escore de risco de Framingham em 71 PVHIV submetidas a avaliação da espessura médio-intima carotídea (EMIC) para a avaliação da aterosclerose subclínica.⁷ Os autores demonstram que ambos os escores se correlacionam bem com a EMIC. Entretanto, indivíduos com risco baixo e intermediário no escore de risco de Framingham apresentaram maior probabilidade de apresentar aterosclerose subclínica documentada na EMIC (20% vs. 6,7% em baixo risco e 62,5% vs. 30,8% para risco intermediário), indicando que o uso dos escores de risco de Framingham resultam em subestimação da prevalência de doença subclínica em indivíduos de baixo e médio risco. Esses achados têm implicações importantes para a prática, uma vez que uma proporção substancial de indivíduos de alto risco entre as PVHIV permaneceria sem tratamento ou seria sub-tratada se o risco cardiovascular fosse estimado apenas com escores tradicionais, como o escore Framingham. Embora os dados atuais não possam ser interpretados como uma validação completa do escore D:A:D em uma população brasileira, certamente fornecem evidências para apoiar o conceito de que PVHIV apresentam maior risco para aterosclerose e que a estimativa de risco nessa população é realizada de forma mais adequada utilizando-se o escore D:A:D, do que outros escores desenvolvidos para a população em geral.

Palavras-chave

Doenças das Artérias Carótidas; Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; HIV; Indicadores de Morbimortalidade; Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; Fatores de Risco.

Correspondência: Marcio Sommer Bittencourt •

Av. Lineu Prestes, 2565. CEP 05412-003, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: msbittencourt@mail.harvard.edu

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190747>

Referências

1. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35(21):1373-81.
2. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2506-12.
3. Dube MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2000;31(6):1467-75.
4. Friis-Moller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(2):214-23.
5. Boccara F, Lang S, Meuleman C, Ederhy S, Mary-Krause M, Costagliola D, et al. HIV and coronary heart disease: time for a better understanding. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(5):511-23.
6. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
7. Silva AG, Paulo RV, Silva-Vergara ML. Subclinical carotid atherosclerosis and reduced DAD Score for Cardiovascular Risk Stratification in HIV - Positive Patients. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(1):68-75.



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

Euterpe Oleracea Mart. (Açaí) Reduz o Estresse Oxidativo e Melhora o Metabolismo Energético da Lesão de Isquemia-Reperfusão Miocárdica Em Ratos

Euterpe Oleracea Mart. (Açaí) Reduces Oxidative Stress and Improves Energetic Metabolism in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats

Patricia Alegre,¹ Livia Mathias,¹ Maria Angelica Lourenço,¹ Priscila Portugal dos Santos,¹ Andrea Gonçalves,¹ Ana Angélica Fernandes,¹ Paula Schmidt Azevedo Gaiolla,¹ Marcos Ferreira Minicucci,¹ Leonardo Zornoff,¹ Sergio Alberto Rupp Paiva,¹ Bertha Furlan Polegato¹

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP,¹ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Euterpe oleracea Mart. (açaí) é uma fruta com alta capacidade antioxidante e pode ser uma estratégia adjuvante para atenuar a lesão de isquemia-reperfusão.

Objetivo: Avaliar a influência do açaí no modelo global de isquemia-reperfusão em ratos.

Metodologia: Ratos Wistar foram divididos em 2 grupos: Controle (C: recebendo ração padrão; n = 9) e Açaí (A: recebendo ração padrão suplementada com 5% de açaí; n = 10). Após seis semanas, os animais foram submetidos ao protocolo global de isquemia-reperfusão e a estudo do coração isolado para avaliar a função ventricular esquerda. Nível de significância adotado: 5%.

Resultados: Não houve diferença entre os grupos quanto ao peso corporal inicial e final, e a ingestão diária de ração. O grupo A apresentou menor concentração miocárdica de hidroperóxido lipídico e maior atividade de catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase do que o grupo C. Também observamos aumento da atividade miocárdica da β -hidroxilacil coenzima-A desidrogenase, piruvato desidrogenase, citrato sintase, complexo I, complexo II e ATP sintase no grupo A, bem como menor atividade das enzimas lactato desidrogenase e fosfofrutoquinase. A função sistólica foi semelhante entre os grupos, e o grupo A apresentou função diastólica pior que C. Não foram observadas diferenças entre os grupos em relação à área de infarto do miocárdio, e expressão proteica de NF- κ B total e fosforilado, e das proteínas FOXO1, SIRT1 e Nrf-2.

Conclusão: Apesar de melhorar o metabolismo energético e atenuar o estresse oxidativo, a suplementação de açaí não diminuiu a área infartada nem melhorou a função ventricular esquerda no modelo global de isquemia-reperfusão. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):78-86)

Palavras-chave: Euterpe oleracea Mart.; Estresse Oxidativo; Metabolismo Energético; Isquemia Miocárdica; Injúria de por Reperfusão Miocárdica; Ratos.

Abstract

Background: Euterpe oleracea Mart. (açaí) is a fruit with high antioxidant capacity and could be an adjuvant strategy to attenuate ischemia-reperfusion injury.

Objective: To evaluate the influence of açaí in global ischemia-reperfusion model in rats.

Methods: Wistar rats were assigned to 2 groups: Control (C: receiving standard chow; n = 9) and Açaí (A: receiving standard chow supplemented with 5% açaí; n = 10). After six weeks, the animals were subjected to the global ischemia-reperfusion protocol and an isolated heart study to evaluate left ventricular function. Level of significance adopted: 5%.

Results: There was no difference between the groups in initial body weight, final body weight and daily feed intake. Group A presented lower lipid hydroperoxide myocardial concentration and higher catalase activity, superoxide dismutase and glutathione peroxidase than group C. We also observed increased myocardial activity of β -hydroxyacyl coenzyme-A dehydrogenase, pyruvate dehydrogenase, citrate synthase, complex I, complex II and ATP synthase in the A group as well as lower activity of the lactate dehydrogenase and phosphofructokinase enzymes. The systolic function was similar between the groups, and the A group presented poorer diastolic function than the C group. We did not observe any difference between the groups in relation to myocardial infarction area, total and phosphorylated NF- κ B, total and acetylated FOXO1, SIRT1 and Nrf-2 protein expression.

Conclusion: despite improving energy metabolism and attenuating oxidative stress, açaí supplementation did not decrease the infarcted area or improve left ventricular function in the global ischemia-reperfusion model. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):78-86)

Keywords: Euterpe Oleracea; Oxidative Stress; Energy Metabolism; Chemical Reactions; Myocardial Ischemia; Myocardial Reperfusion Injury; Rats.

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

Correspondência: Bertha Furlan Polegato •

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - Faculdade de Medicina Campus de Botucatu - Rubiao Jr s/n. CEP 18618-970, Botucatu, SP – Brasil

E-mail: bertha.polegato@unesp.br

Artigo recebido em 14/08/2018, revisado em 15/02/2019, aceito em 10/03/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180140>

Introdução

Embora a mortalidade atribuída à cardiopatia isquêmica esteja diminuindo em alguns países, ela ainda apresenta alta morbidade, diminuindo a qualidade de vida e aumentando os gastos em saúde.¹ Os eventos isquêmicos cardíacos podem ser causados por isquemia parcial ou total do tecido, com disfunção miocárdica reversível ou irreversível e morte celular. Períodos isquêmicos superiores a 20 minutos causam danos irreversíveis aos cardiomiócitos e incapacidade de recuperação funcional, mesmo com a restauração do fluxo sanguíneo.^{2,3}

Durante a isquemia, para atender à demanda energética do miocárdio, o ATP celular é gerado pela glicólise, levando à redução do pH intracelular.^{1,4} Paralelamente, níveis reduzidos de ATP interrompem importantes bombas ativas na homeostase iônica, o que resulta em sobrecarga de Na^+ e Ca^{2+} citosólico, inviabilizando a repolarização celular e levando à disfunção miocárdica. Além disso, é possível observar níveis elevados de Ca^{2+} no citosol que pode ativar diversas enzimas (fosfolipases, proteases, endonucleases e ATPases) associadas à peroxidação lipídica, à produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), à disfunção de proteínas contráteis e à perda da função celular.⁴

Embora seja necessário reverter a isquemia, a restauração do fluxo sanguíneo pode ser mais prejudicial do que o próprio processo isquêmico.^{1,4,5} Durante a reperfusão, os danos isquêmicos são agravados devido a uma descarga adicional de ERO gerada nas mitocôndrias pela restauração do fluxo de oxigênio.^{5,6} Tem ganhado atenção a pesquisa de drogas e substâncias que possam prevenir danos às células cardíacas em situações e procedimentos que envolvem lesão por reperfusão.⁷ Nesse contexto, observamos grande interesse na ação antioxidante de produtos naturais como o açaí.⁸

O açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) é uma fruta típica do norte do Brasil recentemente popularizada por sua alta capacidade antioxidante relacionada à presença de ácidos fenólicos, flavonoides e antocianinas.⁹⁻¹² Os compostos de polpa de açaí consistem em 31% de flavonoides, 23% de compostos fenólicos, 11% de lignoides e 9% de antocianinas.¹³ As principais antocianinas na polpa do açaí são a cianidina-3-O-glucosídeo e a cianidina-3-O-rutinosídeo, responsáveis pela cor púrpura da fruta.¹³ Os compostos fenólicos mais abundantes são o ácido ferúlico, os ácidos p-hidroxibenzóico, gálico, protocatecúico, elágico, vanílico, p-coumarico e o glicosídeo do ácido elágico.^{13,14}

Em modelos experimentais, a suplementação de açaí reduziu o estresse oxidativo pulmonar⁹ e cerebral,¹⁵ reduziu a formação de ERO em células polimorfonucleares,^{11,16} diminuiu o dano ao DNA e apresentou atividade anticarcinogênica no câncer de bexiga.¹⁰ A administração oral de açaí foi capaz de atenuar quadros de hipertrofia e disfunção do ventrículo esquerdo em ratos submetidos a infarto do miocárdio,¹⁷ mas não foram encontrados estudos sobre o efeito do açaí no modelo global de isquemia ou seu efeito na lesão de reperfusão.

O objetivo do nosso estudo foi avaliar a área de infarto, a função do ventrículo esquerdo, o estresse oxidativo e a atividade de enzimas envolvidas no metabolismo energético do miocárdio no modelo global de isquemia-reperfusão em ratos após suplementação de açaí.

Método

Desenho do estudo

O protocolo experimental deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Uso de Animais da Faculdade de Medicina de Botucatu (CEUA 1111/2014), e está em conformidade com as normas estabelecidas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal.

Vinte ratos Wistar machos com 2 meses de idade, pesando 250-300 g, foram divididos em dois grupos: controle (C; n = 10) e açaí (A; n = 10). O tamanho da amostra foi determinado por conveniência com base em estudos anteriores que utilizaram o mesmo modelo experimental. Os animais foram mantidos em ambiente com temperatura controlada (23°C) e ciclo claro-escuro de 12 horas em caixas individuais para controlar a ingestão de alimentos. O grupo C recebeu ração padrão e o grupo A foi suplementado com 5% de açaí¹⁸ por seis semanas. Após o período de suplementação, todos os animais foram anestesiados com tiopental de sódio (80 mg/kg, IP) para induzir o protocolo de isquemia global-reperfusão, após o qual o coração foi dissecado. Foi feito um corte seccional do ventrículo esquerdo para determinar a área de infarto e o restante foi armazenado em um freezer a -80°C para análise posterior. Um rato do grupo controle foi perdido devido a problemas técnicos durante o protocolo de isquemia-reperfusão e o estudo foi concluído com 9 ratos no grupo controle e 10 ratos no grupo açaí.

Preparação da ração suplementada com açaí

A polpa de açaí comercializada (Icefruit®) foi descongelada e incorporada na ração Nuvilab triturada (Nuvital®). Após a homogeneização, a ração foi novamente peletizada, seca a 32°C e armazenada em freezer a -20°C até o momento do uso. A dose utilizada no estudo foi de 5%, conforme proposto por Fragoso et al.¹⁸

Indução de isquemia global, reperfusão e avaliação da função cardíaca

Os ratos foram anestesiados com tiopental de sódio (80 mg/kg, IP), heparinizados (2.000 UI, IP) e submetidos a ventilação com pressão positiva com oxigênio a 100%. Em seguida, foi realizada esternotomia mediana e a aorta ascendente foi canulada para iniciar a perfusão retrógrada com solução de Krebs-Henseleit modificada (NaCl 115 mmol/L, KCl 5,4 mmol/L, CaCl_2 1,25 mmol/L; MgSO_4 1,2 mmol/L, NaH_2PO_4 1,15 mmol/L, NaHCO_3 25 mmol/L, 11 mmol/L de glicose e 8 mmol/L de manitol). Os corações foram transferidos para aparato de Langendorff (Modelo 830 Hugo Sachs Elektronik, Alemanha) com pressão de perfusão a 75 mmHg. A solução nutritiva foi constantemente oxigenada com uma mistura gasosa de 95% de O_2 e 5% de CO_2 , e a temperatura foi mantida a 37°C. Um marcapasso foi utilizado para manter a frequência cardíaca sob controle (250 bpm).

O átrio esquerdo foi removido e um balão de látex foi inserido na cavidade ventricular esquerda. O balão foi acoplado a um transdutor de pressão e a uma seringa, o que permitiu variação no volume do balão. Após 10 minutos de estabilização,

os corações foram submetidos a um período de 30 minutos de isquemia global, seguido de 30 minutos de reperfusão.³ A isquemia global foi induzida pela interrupção completa do fluxo da solução de Krebs-Henseleit para o coração.

Após os períodos de isquemia e reperfusão, foi realizada uma avaliação da função ventricular esquerda. O volume dentro do balão foi aumentado progressivamente para obter variação da pressão diastólica do ventrículo esquerdo de 0 a 25 mmHg. Além disso, para cada aumento de volume no balão, foram registradas as pressões diastólica e sistólica, a taxa máxima de desenvolvimento da pressão ventricular esquerda (+dP/dt) e a taxa máxima de diminuição da pressão ventricular esquerda (-dP/dt). Curvas de pressão-volume diastólica foram construídas.

Análise da área miocárdica infartada

Foi realizado um corte transversal do ventrículo esquerdo (VE) – 5 mm do ápice, com espessura de 2 mm – e incubado em tampão de fosfato a 7,4 pH e cloreto de trifeniltetrazólio a 1% (Sigma Aldrich) por 30 minutos a 37°C. Depois disso, as seções foram incubadas em uma solução de formaldeído a 10% durante a noite. As seções ventriculares foram posicionadas entre duas lâminas de vidro e digitalizadas para obtenção das imagens.

A área de infarto foi medida através do programa *ImageJ* por planimetria e expressa como a porcentagem de infarto em relação à área total. Nas células vivas, o corante é reduzido pelas desidrogenases e aparece com uma coloração vermelha escura. As células mortas sem as enzimas não são coradas e permanecem pálidas.¹⁹

Análise de enzimas antioxidantes e hidroperóxido lipídico

Amostras de aproximadamente 100 mg de tecido do VE foram homogeneizadas em um tampão de fosfato de sódio (0,01 M) com um pH de 7,4 e centrifugadas por 30 minutos a -4°C; as proteínas totais nas amostras foram quantificadas pelo método de Bradford. As atividades de glutatona peroxidase (GSH-Px), superóxido dismutase (SOD) e catalase no tecido cardíaco foram determinadas por espectrofotometria, de acordo com os métodos descritos anteriormente.^{20,21} A concentração de hidroperóxido lipídico no tecido cardíaco foi medida pela oxidação do sulfato ferroso amoniacal e determinada por espectrofotometria.²²

Avaliação do metabolismo energético

Amostras de aproximadamente 100 mg de tecido do VE foram homogeneizadas em tampão de fosfato de sódio (0,1 M, pH 7,0) e centrifugadas. O sobrenadante foi utilizado para determinar a concentração proteica e a atividade das enzimas β -hidroxiacil coenzima A desidrogenase, fosfofructoquinase, lactato desidrogenase, piruvato desidrogenase e citrato sintase.²³ O sedimento foi ressuspenso com tampão de fosfato de sódio (0,1 M) contendo sacarose 250 mM e EDTA 2 mM, e foi utilizado para determinar a atividade de complexos enzimáticos da cadeia de transporte de elétrons (complexos I, II e ATP sintase).²⁴ As leituras foram realizadas em um leitor de microplacas com o software controlGen5 2.0, e todos os reagentes foram obtidos no laboratório Sigma-Aldrich (Saint Louis, EUA).

Western blot

As amostras de VE (80 mg) foram homogeneizadas com 1 ml de tampão de extração do ensaio de precipitação por radioimunidade (RIPA), centrifugadas e o sobrenadante foi coletado. A proteína nas amostras foi quantificada pelo método de Bradford e as amostras foram usadas para determinar a expressão proteica do fator nuclear κ B (NF- κ B) total e fosforilado, sirtuina 1 (SIRT1) e proteína forkhead box O1 (FOXO1). Para determinar o fator nuclear eritroid 2 (Nrf-2), as amostras de VE foram extraídas com o tampão de extração nuclear.²⁵ Todas as amostras foram diluídas em tampão Laemmli.

A eletroforese de proteínas foi realizada a 4°C em gel de poliácridamida de 8 a 10% (*Mini-Protean 3 Electroforesis Cell System*, Bio-Rad, Hercules, EUA). Após eletroforese, os géis foram transferidos para as membranas de nitrocelulose (sistema *Mini Trans-Blot*, Bio-Rad, Hercules, EUA) em um sistema de transferência úmida seguido de bloqueio com solução de leite em pó desnatado a 5%. A membrana foi lavada e os anticorpos primários foram adicionados (Santa Cruz *Biotechnology*, Inc., Europa). Após incubação durante a noite, a membrana foi lavada com solução basal e foram adicionados anticorpos secundários (Santa Cruz *Biotechnology*, Inc., Europa). Após 2 horas, a membrana foi lavada novamente em solução basal.

A imunodeteção foi realizada com o método de quimioluminescência usando o Kit *SuperSignal West Pico Chemiluminescent Substrate Kit* (ThermoScientific, EUA). O fotodocumentador *ImageQuant LAS 4000* (*General Elektrics*) foi utilizado para gerar imagens, que foram analisadas pelo programa *Gel-Pro 32* (*Media Cybernetics*, Rockville, EUA). Os resultados obtidos para as proteínas alvo foram normalizados pela expressão de gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH), e o mesmo animal controle foi incluído em todas as eletroforeses para padronização entre os experimentos.

Análise estatística

Os valores obtidos são apresentados como média $\pm$ desvio padrão (variáveis com distribuição normal) ou mediana e quartil 25 e 75% (variáveis com distribuição não-normal). A normalidade foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As comparações entre os grupos foram realizadas por teste *t* de *Student* não pareado (variáveis com distribuição normal) ou de Mann-Whitney (variáveis com distribuição não-normal). A análise estatística foi realizada pelo software *SigmaStat*, considerando nível de significância de 5% para todas as análises.

Resultados

Características gerais

O peso corporal inicial e final dos animais não diferiu entre os grupos. Além disso, os ventrículos esquerdo e direito, o peso de fígado e o pulmão foram semelhantes entre os grupos. A ingestão diária de ração foi de aproximadamente 26 g para os dois grupos (Tabela 1).

Tabela 1 – Variáveis morfológicas e consumo de ração em ratos submetidos à isquemia-reperfusão miocárdica global

	C (n = 9)	A (n = 10)	Valor de p
PC inicial (g)	274 ± 15	281 ± 11	0,274
PC final (g)	468 ± 29	448 ± 40	0,225
Peso do VE (g)	1,03 ± 0,09	1,02 ± 0,07	0,934
Peso do VD (g)	0,30 ± 0,03	0,29 ± 0,03	0,431
Peso do fígado (g)	14,4 ± 1,6	12,9 ± 2,6	0,154
Peso do pulmão (g)	1,62 ± 0,03	1,54 ± 0,18	0,359
Consumo diário de ração (g)	26,1 ± 2,2	26,6 ± 1,8	0,246

C: grupo controle; A: grupo açaí; PC: peso corporal; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito. Os valores são expressos como a média ± desvio padrão; Valor de p: teste t.

Área miocárdica infartada

Não observamos diferença na área de infarto do miocárdio entre os grupos A e C, conforme observado na Figura 1.

Estresse oxidativo e metabolismo energético do miocárdio

A suplementação de açaí promoveu menor concentração de hidróperóxido lipídico no miocárdio, e foi observada maior atividade das enzimas catalase, SOD e GSH-Px no miocárdio desses ratos (Tabela 2).

Quanto ao metabolismo energético do miocárdio, a suplementação de polpa de açaí promoveu menor atividade das enzimas lactato desidrogenase e fosfofrutoquinase e maior atividade das enzimas β -hidroxiacil-coenzima A desidrogenase, citrato sintase e piruvato desidrogenase. Além disso, observamos maior atividade do complexo I, complexo II e ATP sintase no grupo suplementado com açaí (Tabela 3).

Western blot

A expressão das proteínas envolvidas na regulação da via do estresse oxidativo é mostrada na Figura 2. Não houve diferença na expressão de NF- κ B total e fosforilado, FOXO1 total e acetilado, SIRT1 e Nrf-2. Além disso, não foram observadas diferenças nas razões NF- κ B fosforilada/total ou FOXO1 acetilada/total.

Estudo isolado do coração

Não houve diferença entre os grupos em relação ao volume inicial do balão, à pressão sistólica máxima atingida, ou $+dP/dt$, que representa a função sistólica. O grupo A apresentou pior $-dP/dt$ que o C, significando comprometimento da função diastólica nos ratos que receberam suplementação de açaí. As áreas sob as curvas na relação pressão diastólica-volume não diferiram entre os grupos (Figura 3).

Discussão

A lesão de isquemia-reperfusão do miocárdio é uma das principais causas de morte no mundo, e continua sendo uma situação em que as terapias clínicas atuais são surpreendentemente deficientes.²⁶ A lesão miocárdica irreversível progride com o aumento da duração da isquemia;

portanto, a rápida restauração do fluxo sanguíneo para a área isquêmica é essencial para salvar o miocárdio viável.¹ A reperfusão, no entanto, pode induzir a morte de cardiomiócitos, independentemente do episódio isquêmico, por um processo conhecido como lesão de reperfusão.^{1,5,27} A diminuição da lesão por reperfusão é um dos principais alvos na batalha para preservar a função cardíaca em pacientes com infarto agudo do miocárdio.

Durante a isquemia-reperfusão, ocorrem alterações como liberação de citocinas, interação entre leucócitos e células endoteliais, e produção de espécies reativas de nitrogênio/oxigênio e radicais livres (ERs)²⁷ o que pode levar a danos oxidativos. Os ERs são gerados a partir de várias fontes, e o metabolismo energético, mais precisamente a cadeia de transporte de elétrons mitocondrial (CTE), é uma das fontes mais importantes desses radicais.⁵

A produção contínua de ERs durante processos metabólicos é regulada por um sistema de defesa antioxidante, que limita os níveis intracelulares e controla a ocorrência de danos celulares. O sistema de defesa antioxidante pode ser enzimático e não-enzimático.^{6,7,28} O sistema de defesa não-enzimático inclui compostos antioxidantes de origem alimentar, como vitaminas, minerais e compostos fenólicos. Os flavonóides e outros compostos presentes no açaí podem atuar como antioxidantes não-enzimáticos, inativando espécies reativas.²⁹

Durante a isquemia, há um aumento da nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidase, óxido nítrico sintase, xantina oxidase, citocromo P450 e ciclooxigenase,^{8,30} o que pode resultar em aumento de geração de ER; da mesma forma, a isquemia está associada a uma diminuição de diferentes enzimas antioxidantes. Todas essas alterações podem resultar em estresse oxidativo. Neste estudo, o grupo A apresentou maior atividade das enzimas antioxidantes, além de menor concentração de hidróperóxido lipídico do miocárdio. O hidróperóxido lipídico é um marcador de dano oxidativo e é originado da lesão oxidativa dos lipídios da membrana. A lesão de membrana pode levar a distúrbios na permeabilidade, a alterações do fluxo iônico e lesão do DNA além de comprometer a matriz extracelular.³¹

Em relação às proteínas envolvidas na regulação da via do estresse oxidativo, os mecanismos pelos quais os compostos alimentares fenólicos atuam na prevenção de patologias

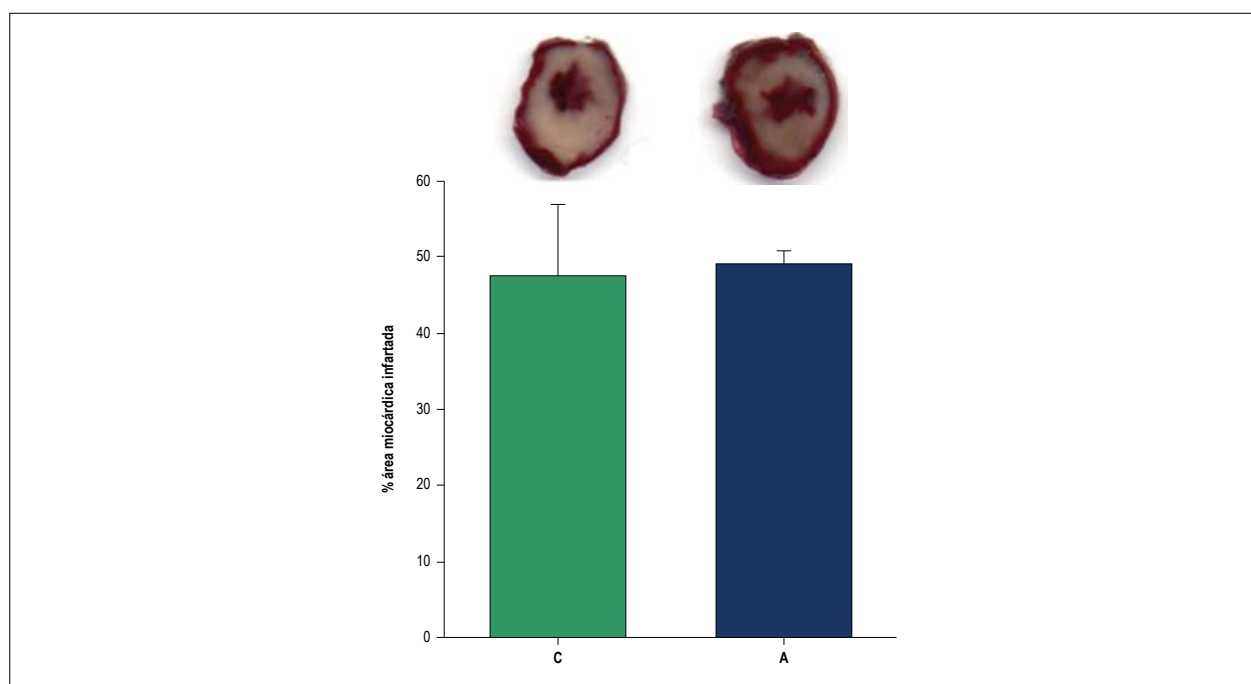


Figura 1 – Área miocárdica infartada após isquemia-reperfusão miocárdica global. A figura mostra as secções de ventrículo esquerdo coradas com cloreto de trifeniltetrazólio a 1%. A área branca representa o miocárdio infartado. C: grupo controle; A: grupo açaí. Não há diferença entre os grupos ($p = 0,710$).

Tabela 2 – Marcador do estresse oxidativo do miocárdio e atividade de enzimas antioxidantes após isquemia-reperfusão global

	C (n = 9)	A (n = 10)	Valor de p
HL (nmol/g de tecido)	330 ± 33	208 ± 22	< 0,001
CAT (μmol/g de tecido)	58,5 ± 6,4	70,0 ± 8,9	0,005
SOD (nmol/mg de proteína)	5,7 ± 0,4	8,1 ± 0,7	< 0,001
GSH-Px (nmol/mg de tecido)	20,2 ± 3,3	32,8 ± 4,7	< 0,001

C: grupo controle; A: grupo açaí; HL: hidroperóxido lipídico; CAT: catalase; SOD: superóxido dismutase; GSH-Px: glutatona peroxidase. Os valores são expressos como a média ± desvio padrão; valor de p: teste t.

degenerativas foram parcialmente estudados. As interações complexas entre essas moléculas da dieta e seus alvos moleculares ativam as vias de sinalização da resposta celular, incluindo NF-κB, Nrf2, SIRT1 e FOXO1.³²⁻³⁴

O NF-κB é considerado um importante fator transcricional relacionado ao estresse oxidativo. O tratamento com açaí inibiu a ativação de NF-κB na cultura de células de astrócitos,^{35,36} inibiu a fosforilação de NF-κB em células microgliais³⁷ e a expressão gênica de NF-κB com regulação negativa em cultura de miofibroblastos de cólon.³⁸ Da mesma forma, o Nrf2 é um importante regulador da produção de enzimas antioxidantes. Em resposta ao estresse oxidativo, o Nrf2 se dissocia da proteína Keap1 e migra para o núcleo celular, onde estimula a produção de enzimas antioxidantes.³⁹ A isquemia miocárdica promove aumento da expressão proteica de Nrf2,⁴⁰ e o efeito do açaí na expressão de Nrf2 foi verificado em um estudo de cultura de astrócitos em que o fruto reduziu a expressão proteica de Nrf2.⁴¹ Entretanto, em outro estudo, também com cultura de astrócitos, a administração de açaí aumentou a expressão de Nrf2,³⁶ mostrando que os efeitos do açaí sobre Nrf2 não são completamente compreendidos.

Outro regulador do equilíbrio celular é a proteína SIRT1, que pode atuar na apoptose, na biogênese mitocondrial, em inflamações, no metabolismo de glicose e lipídios, na autofagia e em adaptações ao estresse celular por meio da desacetilação de proteínas-alvo como NF-κB e FOXO1. Quando acetilado pelo SIRT1, o FOXO1 leva ao aumento da expressão de genes gliconeogênicos.³³ O aumento da atividade transcricional do FOXO1 também aumenta a expressão gênica da catalase e superóxido dismutase.³⁴ Até onde sabemos, não existem estudos que tenham avaliado o efeito do açaí na expressão das proteínas FOXO1 e SIRT1.

No coração adulto normal, aproximadamente 95% da produção de ATP é derivada da fosforilação oxidativa mitocondrial. O coração adulto normalmente obtém de 50 a 70% do seu ATP a partir da β-oxidação dos ácidos graxos, em vez da oxidação da glicose.⁴² O dinucleotídeo de flavina adenina e o dinucleotídeo de nicotinamida adenina produzidos durante a oxidação de ácidos graxos são utilizados na síntese de ATP mitocondrial via fosforilação oxidativa.⁴³ Isso depende criticamente da manutenção de um gradiente eletroquímico de prótons através da membrana

Tabela 3 – Atividade miocárdica de enzimas relacionadas ao metabolismo energético após protocolo global de isquemia-reperfusão

	C (n= 9)	A (n=10)	Valor de p
β-hidroxiacil-CoA desidrogenase (nmol/mg de proteína)	19,8 ± 3,3	49,8 ± 7,0	< 0,001
Fosfofructoquinase (nmol/g de tecido)	181 (160 – 228)	73 (67 – 82)	< 0,001
Lactato desidrogenase (nmol/mg de proteína)	147 (145 – 167)	70 (65 – 77)	< 0,001
Piruvato desidrogenase (nmol/g de tecido)	114 ± 11	176 ± 19	< 0,001
Citrato sintase (nmol/mg de proteína)	30 (30 – 37)	100 (81 – 117)	< 0,001
Complexo I (nmol/mg de proteína)	3,7 ± 1,0	8,0 ± 1,7	< 0,001
Complexo II (nmol/mg de proteína)	2,1 ± 0,6	3,5 ± 0,5	< 0,001
ATP sintase (nmol/mg de proteína)	22,0 ± 3,9	44,5 ± 6,6	< 0,001

C: grupo controle; A: grupo açaí. Os valores são expressos como média ± desvio padrão ou mediana e 1º e 3º quartil; Valor de p: teste t ou de Mann-Whitney.

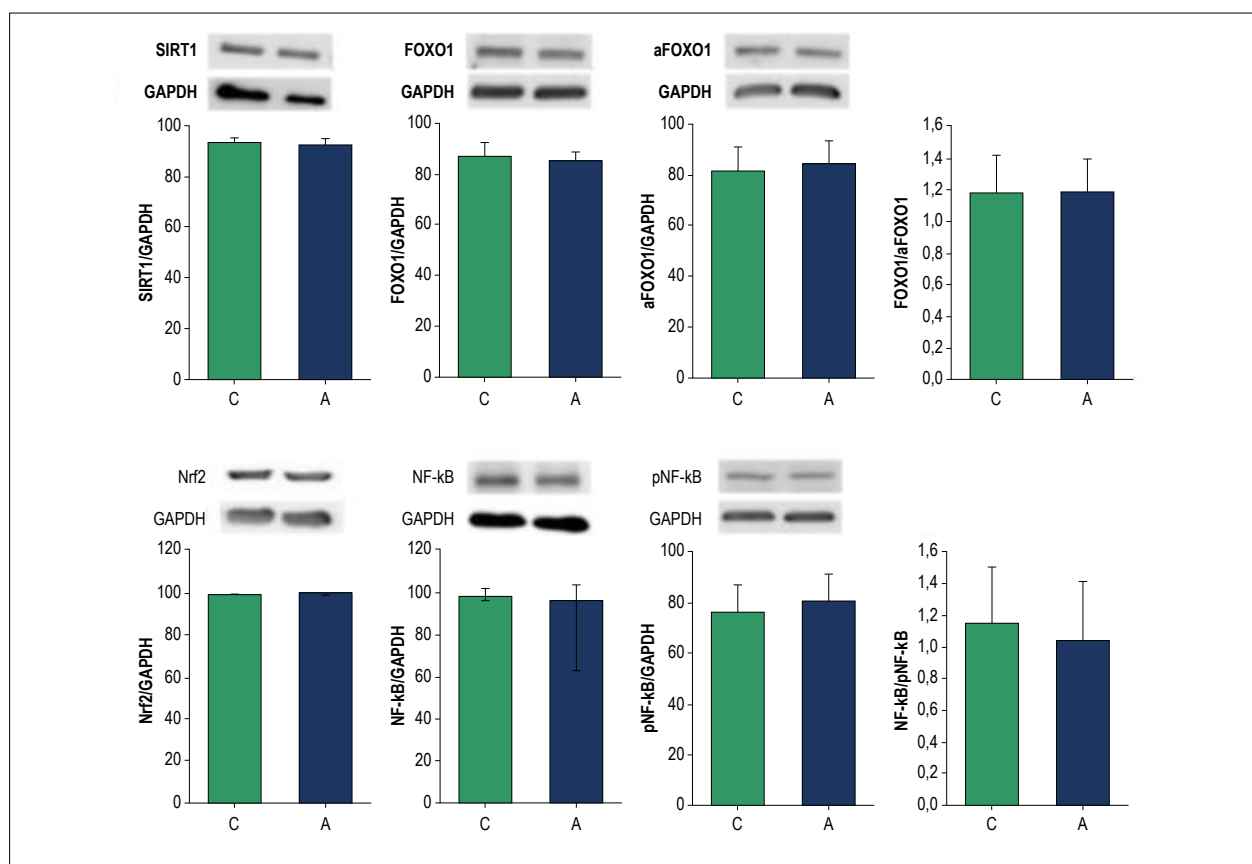


Figura 2 – Expressão proteica avaliada por Western blot. C: grupo controle; A: grupo açaí; SIRT1: regulador silencioso de informações 1; GAPDH: gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase; FOXO1: proteína garfo cabeça 1; aFOXO1: proteína garfo cabeça acetilada 1; Nrf-2: fator nuclear eritróide 2; NF-kB: fator nuclear kappa B; pNF-kB: fator nuclear fosforilado Kappa B. Todas as expressões proteicas foram normalizadas por GAPDH. Não há diferenças entre os grupos na expressão proteica (p > 0,05).

mitocondrial interna gerada pela extrusão de prótons da matriz para o espaço intermembranar pelos complexos I, III e IV, que formam o CTE.⁴⁴

Em nosso estudo, a suplementação de açaí resultou em maior atividade das enzimas β-hidroxiacil CoA-desidrogenase e citrato sintase, que podem caracterizar maior oxidação de ácidos graxos. Além disso, houve menor atividade da fosfofructoquinase, envolvida na glicólise. Isso mostra que a suplementação de

açaí alterou a seleção de substratos de glicose para ácidos graxos, mantendo o metabolismo energético mais próximo de uma situação fisiológica, como mostrado anteriormente em um modelo experimental de isquemia-reperfusão renal.⁴⁵ Além disso, a suplementação de açaí aumentou a atividade dos complexos I, II e ATP sintase, protegendo os danos aos complexos mitocondriais. No entanto, a oxidação de ácidos graxos diminuiu a eficiência metabólica dos corações lesionados.

Artigo Original

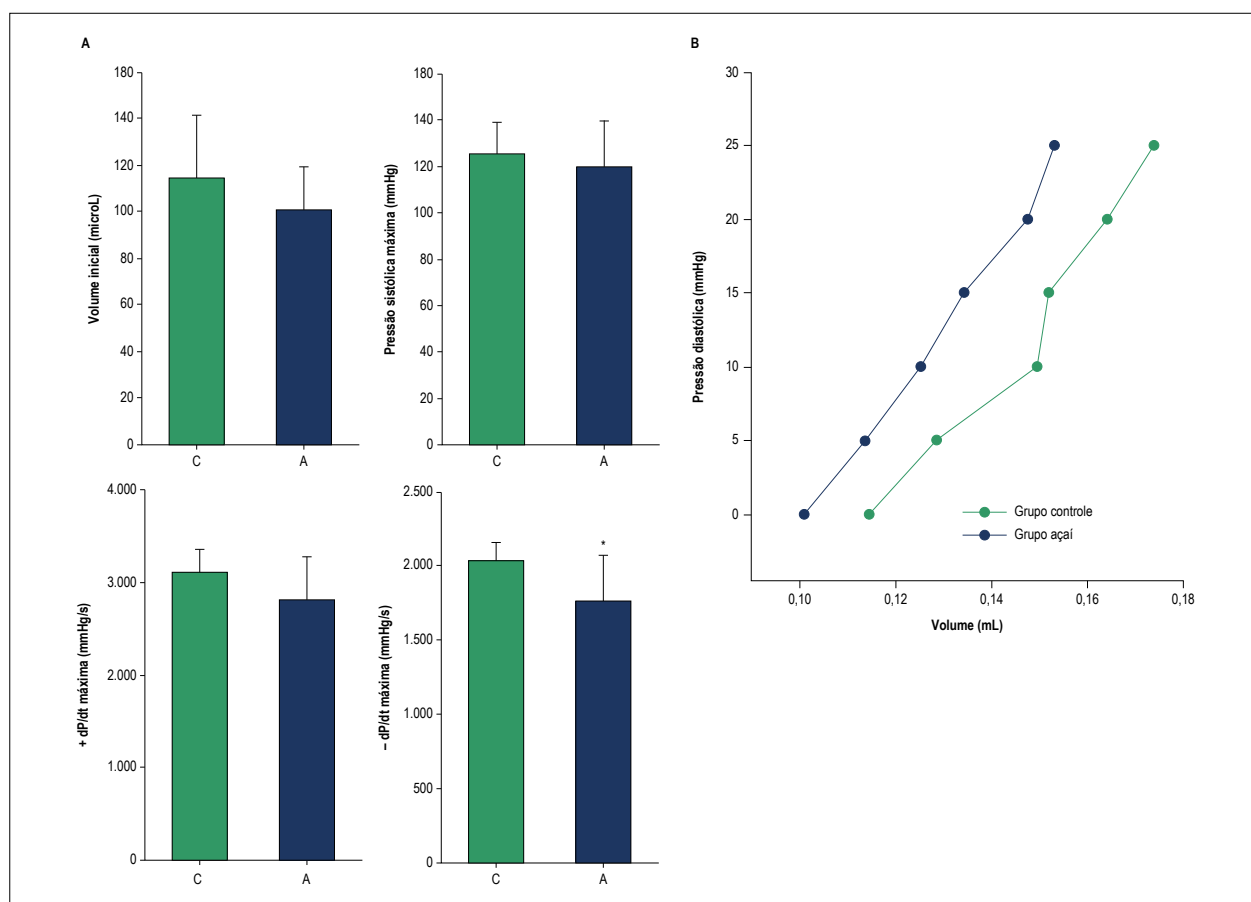


Figura 3 – Estudo cardíaco isolado após isquemia-reperfusão miocárdica global. Painel A: C: grupo controle; A: grupo de açaí. O volume inicial representa o volume dentro do balão quando a pressão diastólica era zero; +dP/dt: taxa de desenvolvimento da pressão ventricular esquerda; -dP/dt: taxa de diminuição da pressão ventricular esquerda; * diferente do grupo C ($p = 0,025$). Painel B: Relação entre pressão diastólica e volume. A área sob a curva e a inclinação foram semelhantes entre os grupos.

Curiosamente, a polpa de açaí é composta predominantemente por lipídios, que correspondem a 48%.⁴⁶ A oferta de mais lipídios poderia contribuir para o aumento da atividade da β -hidroxilacil CoA-desidrogenase no grupo tratado com açaí. Esse padrão foi observado no modelo experimental de infarto do miocárdio, que administrava dieta rica em lipídios.⁴⁷

Como esperado para o período de 30 minutos de isquemia, observamos uma grande área de infarto em nosso estudo, de aproximadamente 50% em ambos os grupos. Anteriormente, a suplementação de uma dieta rica em antocianinas em um estudo com modelo experimental de isquemia-reperfusão diminuiu a área miocárdica infartada.⁴⁸ No entanto, no presente estudo, a suplementação de açaí não reduziu o tamanho do infarto.

Grandes infartos geralmente apresentam importante disfunção ventricular esquerda resultante do comprometimento dos processos celulares e de alterações na morfologia cardíaca. O aumento do estresse oxidativo compromete a permeabilidade da membrana plasmática dos miócitos, a atividade das bombas iônicas na membrana plasmática e no retículo sarcoplasmático e o trânsito intracelular de cálcio, comprometendo tanto a sístole quanto a diástole.⁷ Seria de esperar que a atenuação do estresse oxidativo fosse seguida por uma melhora na função ventricular esquerda, como demonstrado em diferentes

modelos de dano miocárdico.^{25,49,50} No entanto, este estudo evidenciou que a administração de açaí piorou a função diastólica após isquemia-reperfusão cardíaca. Isso nos leva a inferir que a disfunção ventricular observada neste modelo depende de outros mecanismos além do dano oxidativo. Curiosamente, um estudo realizado para investigar o efeito do extrato de antocianina na isquemia-reperfusão cardíaca global de ratos sugere que a antocianina era cardioprotetora em baixas doses e poderia ser cardiotoxica em altas.⁵¹

Além disso, a mudança que ocorre no metabolismo energético em situações de estresse tem papel protetor no miocárdio.⁴² O fato de a suplementação de açaí impedir o uso de glicose e favorecer a manutenção do metabolismo miocárdico próximo ao normal pode ter interferido negativamente nesse mecanismo protetor adaptativo.

Enquanto a isquemia induz alterações morfológicas e funcionais e a lesão de reperfusão pode exacerbar esses aspectos, a descoberta de novos fármacos, substâncias ou estratégias que minimizem o dano cardíaco é essencial. A quantidade de açaí que os ratos ingeriram foi equivalente a 600 mg para um ser humano de 60 kg,⁵² quantidade plausível de ser ingerida por um ser humano. Portanto, o açaí pode ser uma estratégia potencial para atenuar a lesão de isquemia-reperfusão no cenário clínico.

No entanto, existem algumas limitações que dificultam o impacto translacional desses resultados. Primeiro, os ratos compartilham várias vias metabólicas com os seres humanos, mas os organismos são bem diferentes. Segundo, neste estudo avaliamos uma isquemia miocárdica global, que não é a rotina na prática clínica. O processo isquêmico em humanos é o resultado de um longo processo inflamatório que pode modular vias metabólicas completamente diferentes do nosso modelo.⁵³

Conclusão

A suplementação de açaí não diminuiu a área infartada nem melhorou a função ventricular esquerda no modelo global de isquemia-reperfusão, apesar de melhorar o metabolismo energético cardíaco e atenuar o estresse oxidativo do miocárdio, sugerindo que esses mecanismos podem não ser os principais determinantes da piora da função ventricular esquerda diastólica observada após isquemia e reperfusão.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Zornoff L, Paiva SAR, Polegato BF; Obtenção de dados: Alegre P, Mathias L, Lourenço MA, Gonçalves A, Fernandes AA; Análise e interpretação dos dados: Alegre P, Santos PP, Gaiolla PSA, Minicucci MF, Zornoff L, Paiva SAR, Polegato BF; Análise estatística: Minicucci MF,

Paiva SAR, Polegato BF; Redação do manuscrito: Alegre P, Santos PP, Polegato BF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Alegre P, Mathias L, Lourenço MA, Santos PP, Gonçalves A, Fernandes AA, Gaiolla PSA, Minicucci MF, Zornoff L, Paiva SAR, Polegato BF.

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 Patricia Alegre pela Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no uso de animais da Faculdade de Medicina de Botucatu sob o número de protocolo CEUA 1111/2014. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Ibanez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(14):1454-71.
2. Kals J, Starkopf J, Zilmer M, Pruler T, Pulges K, Hallaste M, et al. Antioxidant UPF1 attenuates myocardial stunning in isolated rat hearts. *Int J Cardiol*. 2008;125(1):133-5.
3. Palmer BS, Hadziahmetovic M, Veci T, Angelos MG. Global ischemic duration and reperfusion function in the isolated perfused rat heart. *Resuscitation*. 2004;62(1):97-106.
4. Borges JP, Lessa MA. Mechanisms involved in exercise-induced cardioprotection: a systematic review. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(1):71-81.
5. Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. *Free Radic Biol Med*. 2018 Mar;117:76-89.
6. Martins GF, Siqueira Filho AG, Santos JB, Assuncao CR, Bottino F, Carvalho KG, et al. Trimetazidine on ischemic injury and reperfusion in coronary artery bypass grafting. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(3):209-16.
7. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(5):1201-6.
8. Mahmoudabady M, Haghsheenas M, Niazmand S. Extract from *Teucrium polium* L. protects rat heart against oxidative stress induced by ischemic-reperfusion injury. *Adv Biomed Res*. 2018 Jan 30;7:15.
9. Moura RS, Ferreira TS, Lopes AA, Pires KM, Nesi RT, Resende AC, et al. Effects of *Euterpe oleracea* Mart. (AÇAÍ) extract in acute lung inflammation induced by cigarette smoke in the mouse. *Phytomedicine*. 2012;19(3-4):262-9.
10. Fragozo MF, Prado MG, Barbosa L, Rocha NS, Barbisan LF. Inhibition of mouse urinary bladder carcinogenesis by açaí fruit (*Euterpe oleracea* Martius) intake. *Plant Foods Hum Nutr*. 2012;67(3):235-41.
11. Guerra JF, Magalhaes CL, Costa DC, Silva ME, Pedrosa ML. Dietary acai modulates ROS production by neutrophils and gene expression of liver antioxidant enzymes in rats. *J Clin Biochem Nutr*. 2011;49(3):188-94.
12. Hassimotto NM, Genovese MI, Lajolo FM. Antioxidant activity of dietary fruits, vegetables, and commercial frozen fruit pulps. *J Agric Food Chem*. 2005;53(8):2928-35.
13. Yamaguchi KK, Pereira LF, Lamarão CV, Lima ES, da Veiga-Junior VF. Amazon acai: chemistry and biological activities: a review. *Food Chem*. 2015 Jul 15;179:137-51.
14. da Silveira TFF, Godoy HT. Non-anthocyanin phenolic compounds in açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) juice by ultrahigh-performance liquid chromatography-diode array detector (UHPLC-DAD): a multivariate optimization. *J Chromatogr Sci*. 2019;57(2):139-48.
15. Spada PD, Dani C, Bortolini GV, Funchal C, Henriques JA, Salvador M. Frozen fruit pulp of *Euterpe oleracea* Mart. (Acai) prevents hydrogen peroxide-induced damage in the cerebral cortex, cerebellum, and hippocampus of rats. *J Med Food*. 2009;12(5):1084-8.
16. Wu X, Schauss AG. Mitigation of inflammation with foods. *J Agric Food Chem*. 2012;60(27):6703-17.
17. Zapata-Sudo G, da Silva JS, Pereira SL, Souza PJ, de Moura RS, Sudo RT. Oral treatment with *Euterpe oleracea* Mart. (acai) extract improves cardiac dysfunction and exercise intolerance in rats subjected to myocardial infarction. *BMC Complement Altern Med*. 2014 Jul 8;14:227.

18. Fragoso MF, Romualdo GR, Ribeiro DA, Barbisan LF. Açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) feeding attenuates dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis. *Food Chem Toxicol.* 2013 Aug;58:68-76.
19. Wang X, Yuan B, Cheng B, Liu Y, Zhang B, Lin X, et al. Crocin alleviates myocardial ischemia/reperfusion-induced endoplasmic reticulum stress via regulation of MIR-34A/SIRT1/NRF2 pathway. *Shock.* 2019;51(1):123-130.
20. Nakamura A, Minakami S. Synthesis of catalase in liver slices from aminotriazole-pretreated rats. *J Biochem.* 1974;75(6):1373-5.
21. Ewing JF, Janero DR. Microplate superoxide dismutase assay employing a nonenzymatic superoxide generator. *Anal Biochem.* 1995;232(2):243-8.
22. Jiang ZY, Woollard AC, Wolff SP. Lipid hydroperoxide measurement by oxidation of Fe²⁺ in the presence of xylenol orange. Comparison with the TBA assay and an iodometric method. *Lipids.* 1991;26(10):853-6.
23. Bass A, Brdiczka D, Eyer P, Hofer S, Pette D. Metabolic differentiation of distinct muscle types at the level of enzymatic organization. *Eur J Biochem.* 1969;10(2):198-206.
24. Cassina A, Radi R. Differential inhibitory action of nitric oxide and peroxynitrite on mitochondrial electron transport. *Arch Biochem Biophys.* 1996;328(2):309-16.
25. Lustosa BB, Polegato B, Minicucci M, Rafacho B, Santos PP, Fernandes AA, et al. Green tea (*Cammellia sinensis*) attenuates ventricular remodeling after experimental myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2016 Dec 15;225:147-53.
26. Lefer DJ, Marbán E. Is cardioprotection dead? *Circulation.* 2017;136(1):98-109.
27. Pell VR, Chouchani ET, Frezza C, Murphy MP, Krieg T. Succinate metabolism: a new therapeutic target for myocardial reperfu
28. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2000;47(3):446-56.
29. Mertens-Talcott SU, Rios J, Jilma-Stohlawetz P, Pacheco-Palencia LA, Meibohm B, Talcott ST, et al. Pharmacokinetics of anthocyanins and antioxidant effects after the consumption of anthocyanin-rich açai juice and pulp (*Euterpe oleracea* Mart.) in human healthy volunteers. *J Agric Food Chem.* 2008;56(17):7796-802.
30. Raedschelders K, Ansley DM, Chen DD. The cellular and molecular origin of reactive oxygen species generation during myocardial ischemia and reperfusion. *Pharmacol Ther.* 2012;133(2):230-55.
31. Pi J, Bai Y, Reece JM, Williams J, Liu D, Freeman ML, et al. Molecular mechanism of human Nrf2 activation and degradation: role of sequential phosphorylation by protein kinase CK2. *Free Radic Biol Med.* 2007;42(12):1797-806.
32. Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat Prod Rep.* 2009;26(8):1001-43.
33. Albertoni G, Schor N. Resveratrol plays important role in protective mechanisms in renal disease-mini-review. *J Bras Nefrol.* 2015;37(1):106-14.
34. Ma Q. Transcriptional responses to oxidative stress: pathological and toxicological implications. *Pharmacol Ther.* 2010;125(3):376-93.
35. Noratto GD, Angel-Morales G, Talcott ST, Mertens-Talcott SU. Polyphenolics from açai (*Euterpe oleracea* Mart.) and red muscadine grape (*Vitis rotundifolia*) protect human umbilical vascular Endothelial cells (HUVEC) from glucose- and lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation and target microRNA-126. *J Agric Food Chem.* 2011;59(14):7999-8012.
36. Ajit D, Simonyi A, Li R, Chen Z, Hannink M, Fritsche KL, et al. Phytochemicals and botanical extracts regulate NF- κ B and Nrf2/ARE reporter activities in DI TNC1 astrocytes. *Neurochem Int.* 2016 Jul;97:49-56.
37. Poulouse SM, Fisher DR, Larson J, Bielinski DF, Rimando AM, Carey AN, et al. Anthocyanin-rich açai (*Euterpe oleracea* Mart.) fruit pulp fractions attenuate inflammatory stress signaling in mouse brain BV-2 microglial cells. *J Agric Food Chem.* 2012;60(4):1084-93.
38. Dias MM, Martino HS, Noratto G, Roque-Andrade A, Stringheta PC, Talcott S, et al. Anti-inflammatory activity of polyphenolics from açai (*Euterpe oleracea* Martius) in intestinal myofibroblasts CCD-18Co cells. *Food Funct.* 2015;6(10):3249-56.
39. Bai H, Wang Z, Cui J, Yun K, Zhang H, Liu RH, et al. Synergistic radiation protective effect of purified *Auricularia auricular-judae* polysaccharide (AAP IV) with grape seed procyanidins. *Molecules.* 2014;19(12):20675-94.
40. Zhang Y, Sano M, Shinmura K, Tamaki K, Katsumata Y, Matsuhashi T, et al. 4-hydroxy-2-nonenal protects against cardiac ischemia-reperfusion injury via the Nrf2-dependent pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;49(4):576-86.
41. da Silva Santos V, Bisen-Hersh E, Yu Y, Cabral IS, Nardini V, Culbreth M, et al. Anthocyanin-rich açai (*Euterpe oleracea* Mart.) extract attenuates manganese-induced oxidative stress in rat primary astrocyte cultures. *J Toxicol Environ Health A.* 2014;77(7):390-404.
42. Azevedo PS, Minicucci MF, Santos PP, Paiva SAR, Zornoff LAM. Energy metabolism in cardiac remodeling and heart failure. *Cardiol Rev.* 2013;21(3):135-40.
43. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(1):207-58.
44. Hinkle PC. P/O ratios of mitochondrial oxidative phosphorylation. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1706(1-2):1-11.
45. El Morsy EM, Ahmed MA, Ahmed AA. Attenuation of renal ischemia/reperfusion injury by açai extract preconditioning in a rat model. *Life Sci.* 2015 Feb 15;123:35-42.
46. Alessandra-Perini J, Rodrigues-Baptista KC, Machado DE, Nasciutti LE, Perini JA. Anticancer potential, molecular mechanisms and toxicity of *Euterpe oleracea* extract (açai): a systematic review. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200101.
47. Ardisson LP, Minicucci MF, Azevedo PS, Chiuso-Minicucci F, Matsubara BB, Matsubara LS, et al. Influence of AIN-93 diet on mortality and cardiac remodeling after myocardial infarction in rats. *Int J Cardiol.* 2012;156(3):265-9.
48. Toufektsian MC, de Lorgeril M, Nagy N, Salen P, Donati MB, Giordano L, et al. Chronic dietary intake of plant-derived anthocyanins protects the rat heart against ischemia-reperfusion injury. *J Nutr.* 2008;138(4):747-52.
49. Carvalho PB, Gonçalves AF, Alegre PH, Azevedo PS, Roscani MG, Bergamasco CM, et al. Pamidronate attenuates oxidative stress and energetic metabolism changes but worsens functional outcomes in acute doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Cell Physiol Biochem.* 2016;40(3-4):431-42.
50. Zornoff LA, Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, Okoshi K, Dal Pai-Silva M, et al. Beta-carotene supplementation attenuates cardiac remodeling induced by one-month tobacco-smoke exposure in rats. *Toxicol Sci.* 2006;90(1):259-66.
51. Ziberna L, Lunder M, Moze S, Vanzo A, Tramer F, Passamonti S, et al. Acute cardioprotective and cardiotoxic effects of bilberry anthocyanins in ischemia-reperfusion injury: beyond concentration-dependent antioxidant activity. *Cardiovasc Toxicol.* 2010;10(4):283-94.
52. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J.* 2008;22(3):659-61.
53. Garcia LR, Polegato BF, Zornoff LAM. Challenges of translational science. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(5):388-9.



Efeitos Antioxidantes do *Euterpe Oleracea* Mart. (Açaí) na Lesão de Isquemia-Reperfusão do Miocárdio em Ratos: Essa seria uma Boa Abordagem a ser Seguida?

Antioxidant Effects of Euterpe Oleracea Mart. (Açaí) on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats: Would it Represent a Good Way To Follow?

Allan Kardec Nogueira de Alencar¹ 

Faculdade de Medicina de Petrópolis (FMP),¹ Petrópolis, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Euterpe Oleracea* Mart. (Açaí) Reduz o Estresse Oxidativo e Melhora o Metabolismo Energético da Lesão de Isquemia-Reperfusão Miocárdica Em Ratos

A oclusão abrupta de uma artéria coronária epicárdica pode resultar em infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, pois o miocárdio foi submetido a um processo isquêmico.¹ Isso promove danos aos cardiomiócitos, principalmente devido a distúrbios metabólicos na geração de ATP com subsequente morte celular e necrose miocárdica. Além disso, níveis reduzidos de ATP intracelular levam a uma sobrecarga das concentrações citosólicas de Ca^{2+} e Na^+ e comprometimento da função cardíaca.² Seria esperado que a restauração do fluxo sanguíneo na área isquêmica do miocárdio diminuísse a lesão, mas a reperfusão também pode induzir danos às células cardíacas, um fenômeno descrito como lesão de isquemia-reperfusão³ (I/R), o qual contribui para o aumento da área de infarto e disfunção microvascular, sendo algumas vezes letal.⁴ A lesão de I/R do miocárdio envolve várias características que potencializam o dano final no coração. Morfologicamente, as lesões de I/R apresentam bandas de contração, cariólise, perturbação das mitocôndrias, ruptura de sarcolema, destruição microvascular, hemorragia intersticial e inflamação.⁵ Além disso, no período da reperfusão, uma elevação na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) tem papel importante na extensão da lesão I/R.⁶ A cadeia respiratória e as NADPH oxidases, da família NOX, são as principais fontes de ROS que desencadeiam a abertura do poro de permeabilidade mitocondrial, causando danos irreversíveis aos cardiomiócitos.⁶ Geralmente, a ruptura do ateroma e a obstrução parcial ou completa de uma artéria coronária epicárdica é seguida de reperfusão espontânea ou intervencionista. Contudo, às vezes a reperfusão pode não ocorrer.⁷ Assim, podemos perceber que esses fatores aumentam o tamanho final do infarto e que é complicado reproduzi-los utilizando modelos animais, considerando as vastas diferenças anatômicas e fisiológicas do cenário humano. No entanto, a maior parte do conhecimento atual sobre dano miocárdico induzido por I/R deriva de estudos

experimentais em animais,⁵ e modelos de roedores com lesão de I/R podem ajudar a esclarecer possíveis mecanismos fisiopatológicos e identificar novos alvos para o tratamento dessa condição clínica. Nesse contexto, modelos de infarto do miocárdio e lesão de I/R em ratos vem investigando, no campo da pesquisa pré-clínica o potencial terapêutico de agentes naturais em inúmeras doenças. O efeito antioxidante observado em alguns componentes de plantas pode ser útil para propor sua aplicabilidade na indução de cardioproteção, e essa característica pode ser, em parte, comprovada pela administração de produtos naturais, por exemplo, em ratos com lesão cardíaca induzida experimentalmente.

A *Euterpe Oleracea* Mart., popularmente conhecida como “açaí”, é uma fruta amplamente cultivada na região Norte do Brasil, especificamente na Amazônia. Essa fruta roxa foi estudada quimicamente e foram encontradas diversas substâncias antioxidantes em sua composição.^{8,9} Além disso, o açaí possui efeitos anti-inflamatórios e vasodilatadores.^{9,10}

Um trabalho recente foi realizado por Alegre et al.,¹¹ em que os autores abordam que a suplementação com açaí evita a desregulação do metabolismo em um modelo agudo de ratos com lesão miocárdica de I/R. Este estudo mostra que o tratamento preventivo com açaí atenua o estresse oxidativo, mas não diminui a área infartada nem melhora a função ventricular esquerda após uma I/R global. Os autores descreveram um efeito benéfico do açaí apenas no metabolismo das células cardíacas, discutindo que a redução do estresse oxidativo seria seguida por uma melhora na função ventricular esquerda. No entanto, eles observaram que o tratamento com açaí piorou a função diastólica após a I/R, levando-os a inferir que a disfunção cardíaca esquerda depende de outros mecanismos além do dano oxidativo. Além disso, apesar das alterações observadas nas enzimas antioxidantes nesse trabalho, a suplementação com açaí não influenciou a expressão do fator transcricional NF- κ B, Nrf2, SIRT1 e FOXO1, proteínas relacionadas ao estresse oxidativo, regulação da produção de enzimas antioxidantes e equilíbrio celular ao atuar na apoptose, biogênese mitocondrial, inflamação, glicose e metabolismo lipídico. Entendo que esses dados possam ser justificados pelo protocolo utilizado nesse trabalho, pois provavelmente não houve tempo suficiente para a lesão de I/R estimular a transcrição de proteínas. No entanto, na minha opinião, o tratamento preventivo com açaí por seis semanas deveria ter evitado, pelo menos parcialmente, as alterações nos níveis de alguns desses marcadores após lesão

Palavras-chave

Euterpe Oleracea Mart.; Estresse Oxidativo; Metabolismo Energético; Isquemia/reperfusão miocárdica; Ratos.

Correspondência: Allan Kardec Nogueira de Alencar •

Av. Barão do Rio Branco, 1003. CEP 25680-120, Petrópolis, RJ – Brasil
E-mail: allankdc@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190770>

global de I/R em corações de ratos, pois ele atua como um agente antioxidante.

Aborda-se também o fato de que a suplementação com açaí levou a uma atividade maior das enzimas β -hidroxiacil-CoA desidrogenase e citrato sintase, o que pode caracterizar maior oxidação de ácidos graxos. Além disso, houve menor atividade da fosfofrutocinase, a enzima da glicólise.¹¹ Os autores explicam que a suplementação com açaí alterou a seleção de substratos para oxidação mitocondrial, na reperusão, de glicose para ácidos graxos, mantendo o metabolismo energético mais próximo de uma situação fisiológica. A esse respeito, percebi uma discussão contraditória dos resultados apresentados, pois os autores defendem que o tratamento com açaí pode ser benéfico ao alterar a produção de ATP da glicólise para a oxidação de ácidos graxos, mas posteriormente, na discussão, eles assumem que a mudança no metabolismo energético que ocorre em situações de estresse têm papel protetor no miocárdio e que a prevenção do uso de glicose induzida pela suplementação com açaí pode ter interferido negativamente nesse mecanismo protetor adaptativo.

Finalmente, os autores comentam que a quantidade de açaí ingerida por ratos em seu estudo é equivalente a 600 mg para um ser humano de 60 kg; assumindo que, através dos dados obtidos nesse trabalho, a quantidade de açaí seja viável para a ingestão humana, e extrapolam de forma imprecisa seus achados, quando eles destacam, ao final da discussão, que o açaí pode ser uma estratégia potencial para atenuar a lesão de I/R no cenário clínico. Como pode a dose de açaí, administrada em ratos com lesão cardíaca, que promoveu agravamento da função diastólica, ser adequada para uso humano? Isso foi discutido superficialmente pelos autores quando mencionaram os achados de um trabalho anterior que investigou os efeitos do extrato de antocianina no coração de ratos com lesões de I/R globais, sugerindo que essa substância, presente na composição do açaí, era cardioprotetora em doses baixas mas poderia ser cardioprotetora em doses altas.¹² No entanto, esse tópico da discussão não deixou claro como esse argumento poderia justificar os efeitos da administração de uma ração padrão suplementada com 5% de açaí em ratos,

por seis semanas, uma vez que a concentração de antocianinas não foi avaliada no estudo em questão, o tratamento com açaí não promoveu proteção contra lesões de I/R e os autores continuaram propondo que a dose de açaí usada no protocolo experimental poderia ser usada em humanos.

Alguns pontos relevantes devem ser considerados, quando experimentos pré-clínicos são desenvolvidos. Isso foi bem discutido por Ibáñez et al.,⁵ quando abordam a importância de comparar resultados de diferentes modelos de I/R ou até mesmo diferentes laboratórios. A hora do dia em que a lesão cardíaca de I/R é induzida tem uma influência significativa na tolerância do coração a essa lesão.⁵ Além disso, a estação do ano e o dia da semana podem influenciar os resultados observados em modelos animais e a resposta de possíveis novas terapias cardioprotetoras.⁵ É importante notar que isso também é observado em pacientes, pois o ciclo circadiano influencia vários processos fisiopatológicos cardiovasculares, incluindo a incidência de infarto agudo do miocárdio.¹³

Os produtos naturais (ervas) possuem inúmeras substâncias em sua composição. Esses compostos interagem com vários alvos biológicos. Assim, é de extrema importância identificar as associações entre os componentes bioativos das ervas e seus alvos nas células. Muitas substâncias à base de plantas atualmente utilizadas não foram submetidas a avaliações científicas minuciosas e isso pode promover efeitos tóxicos potenciais e graves, devido a possíveis interações medicamentosas e/ou relacionadas à dose administrada.

Apesar do importante progresso nas avaliações de ensaios pré-clínicos e clínicos de novos agentes cardioprotetores, é bem reconhecido pelo campo da cardiologia que existe um enorme desafio no desenvolvimento de novos fármacos contra a lesão de I/R, o qual consiste em realizar ensaios maiores de fase III para elucidar as respostas clínicas a essas novas substâncias no contexto de I/R letais. Assim, concordo que valeria a pena o esforço de aperfeiçoar as estratégias terapêuticas já disponíveis, em vez de tentar identificar novos tratamentos para danos ao miocárdio promovidos após um episódio de I/R.

Referências

1. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1980;303(16):897-902.
2. Jennings RB. Historical perspective on the pathology of myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circ Res*. 2013;113(4):428-38.
3. Juhaszova M, Zorov DB, Yaniv Y, Nuss HB, Wang S, Sollott SJ. Role of glycogen synthase kinase-3 β in cardioprotection. *Circ Res*. 2009;104(11):1240-52.
4. Przyklenk K. Lethal Myocardial "Reperfusion Injury": The Opinions of Good Men. *J Thromb thrombolysis*. 1997;4(1):5-6.
5. Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(14):1454-71.
6. Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. *Free Radic Biol Med*. 2018 Mar;117:76-89.
7. Skyschally A, Schulz R, Heusch G. Pathophysiology of myocardial infarction: protection by ischemic pre- and postconditioning. *Herz*. 2008; 33(2): 88-100.
8. Rodrigues RB, Lichtenthaler R, Zimmermann BF, Papagiannopoulos M, Fabricius H, Marx F, et al. Total oxidant scavenging capacity of *Euterpe oleracea* Mart. (acai) seeds and identification of their polyphenolic compounds. *J Agric Food Chem*. 2006;54(12):4162-7.
9. Schauss AG, Wu X, Prior RL, Ou B, Huang D, Owens J, et al. Antioxidant capacity and other bioactivities of the freeze-dried Amazonian palm berry, *Euterpe oleracea* Mart. (acai). *J Agric Food Chem*. 2006;54(22):8604-10.
10. Rocha AP, Carvalho LC, Sousa MA, Madeira SV, Sousa PJ, Tano T, et al. Endothelium-dependent vasodilator effect of *Euterpe oleracea* Mart.

Minieditorial

- (Açaí) extracts in mesenteric vascular bed of the rat. *Vascul Pharmacol*. 2007;46(2):97-104.
11. Alegre P, Mathias L, Lourenço MA, Santos PP, Gonçalves A, Fernandes AA, et al. Euterpe Oleracea Mart. (Açaí) Reduz o estresse oxidativo e melhora o metabolismo energético da lesão de isquemia-reperfusão miocárdica em ratos. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(1):78-86.
 12. Zibera L, Lunder M, Moze S, Vanzo A, Tramer F, Passamonti S, et al. Acute cardioprotective and cardiotoxic effects of bilberry anthocyanins in ischemia-reperfusion injury: beyond concentration-dependent antioxidant activity. *Cardiovasc Toxicol*. 2010;10(4):283-94.
 13. Suarez-Barrientos A, Lopez-Romero P, Vivas D, Castro-Ferreira F, Nunez Gil I, Franco E, et al. Circadian variations of infarct size in acute myocardial infarction. *Heart*. 2011;97(12):970-6.



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

Biomarcadores Inflamatórios e Espessura Carotídea em Pacientes Infectados pelo HIV em Terapia Antirretroviral, com Carga Viral de HIV-1 Indetectável e Baixo Risco Cardiovascular

Inflammatory Biomarkers and Carotid Thickness in HIV Infected Patients under Antiretroviral Therapy, Undetectable HIV-1 Viral Load, and Low Cardiovascular Risk

Kaliene Maria Estevão Leite,¹ Gerson Gomes Santos Júnior,¹ Emmanuelle T. A. M Godoi,¹ Adriana Ferraz Vasconcelos,¹ Virgínia Maria Barros Lorena,¹ Paulo Sérgio Ramos Araújo,^{1,2} Kleodoaldo Oliveira Lima,¹ Heloisa Ramos Lacerda¹

Universidade Federal de Pernambuco - Pós-Graduação em Medicina Tropical,¹ Recife, PE – Brasil

Instituto de Pesquisa Aggeu Magalhães,² Recife, PE – Brasil

Resumo

Fundamento: As pessoas que vivem com HIV têm um risco aumentado de doença cardiovascular e espessamento da carótida, devido à inflamação causada pelo vírus, à terapia antirretroviral e a outros fatores de risco. No entanto, poucos estudos observaram a ocorrência de doenças cardiovasculares e espessamento carotídeo na população soropositiva com baixo risco cardiovascular e carga viral indetectável.

Objetivos: Avaliar a associação entre níveis de marcadores inflamatórios e espessura da carótida em pessoas vivendo com HIV, sob terapia antirretroviral e com baixo risco cardiovascular.

Métodos: Para determinar o baixo risco cardiovascular em ambos os grupos (indivíduos infectados e não-infectados pelo HIV), foi utilizado o Escore de Risco de Framingham. Os marcadores inflamatórios (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6, sVCAM-1 e sICAM-1) foram avaliados por citometria de fluxo. A espessura da carótida (mm) foi mensurada por meio de ultrassom com Doppler. O nível de significância foi de $p < 0,05$.

Resultados: Em pessoas vivendo com HIV, a idade e o tabagismo foram associados a alterações da espessura da carótida. No grupo não-HIV, idade e níveis mais altos de colesterol total e LDL foram associados ao aumento da espessura da carótida. Utilizando a análise multivariada, observou-se associação significativa entre os níveis de TNF- α e IL-1 β e maior chance de desenvolvimento de aterosclerose no grupo com HIV.

Conclusão: Ambos os grupos têm risco semelhante de desenvolver doença cardiovascular, portanto, nosso estudo demonstra que indivíduos HIV-positivos com carga viral indetectável em terapia antirretroviral sem inibidores de protease e com baixo risco cardiovascular não apresentam diferenças na espessura da carótida em relação aos indivíduos não-infectados. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):90-97)

Palavras-chave: HIV; Infecções por HIV; Doenças Cardiovasculares; Terapia Antirretroviral; Fatores de Risco; Doenças das Artérias Carótidas; Aterosclerose.

Abstract

Background: People living with HIV are at increased risk of cardiovascular disease and carotid thickness, due to the inflammation caused by the virus, the antiretroviral therapy, and other risk factors. However, few studies have observed the occurrence of cardiovascular diseases and carotid thickness in HIV-positive population at low cardiovascular risk and with undetectable viral load.

Objectives: To evaluate the association between levels of inflammatory markers and carotid thickness in people living with HIV, under antiretroviral therapy and at low cardiovascular risk.

Methods: To determine low cardiovascular risk in both groups (HIV infected and non-infected individuals), the Framingham Risk Score was used. Inflammatory markers (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6, sVCAM-1, and sICAM-1) were assessed using flow cytometry. Carotid thickness (mm) was measured using Doppler ultrasound. Level of significance was $p < 0.05$.

Results: In People living with HIV, age and smoking status were associated with carotid thickness alterations. In the non-HIV group, age, higher total cholesterol, and LDL levels were associated with increased carotid thickness. Using the multivariate analysis, a significant association between TNF- α and IL-1 β levels, and a higher chance of atherosclerosis development in HIV group were observed.

Conclusions: Both groups have a similar risk for developing cardiovascular disease, therefore our study demonstrates that HIV-positive individuals with undetectable viral load in antiretroviral therapy without protease inhibitors and with low cardiovascular risk do not present differences in carotid thickness in relation to uninfected individuals. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):90-97)

Keywords: HIV; HIV Infections; Cardiovascular Diseases; Antiretroviral Therapy; Risk Factors; Caroti Artery Diseases; Atherosclerosis.

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

Correspondência: Kleodoaldo Oliveira Lima •

Universidade Federal de Pernambuco - Av. Prof. Moraes Rego, s/n. CEP 50670-901, Cidade Universitária, Recife, PE – Brasil

E-mail: kledoaldo@gmail.com

Artigo recebido em 01/09/2018, revisado em 18/02/2019, aceito em 10/03/2019

DOI: 10.5935/abc.20190230

Introdução

O aumento da longevidade em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) devido à terapia antirretroviral de alta atividade (HAART) aumentou a incidência de condições crônicas, como as doenças cardiovasculares.¹ Segundo alguns estudos, o vírus e a terapia antirretroviral (TARV) são fatores que favorecem o aumento de fatores inflamatórios e o espessamento da carótida.^{2,3} Indivíduos infectados por HIV apresentam altos níveis de proteína C-reativa, associada à aterosclerose e ao infarto do miocárdio. Os níveis de interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ), interleucina-1 (IL-1), moléculas de adesão intracelular (sICAM) e de adesão vacular (sVCAM), que aumentam na progressão da doença cardiovascular, também encontram-se aumentados nessa população.⁴⁻⁶

Estudos anteriores não avaliaram fatores de progressão da doença cardiovascular na população considerada de baixo risco cardiovascular, deixando de observar o verdadeiro possível efeito da inflamação causada pelo vírus e o efeito adverso dos antirretrovirais sem a interferência de fatores intrínsecos que afetam o risco cardiovascular nesses pacientes. Além disso, ainda não foi estudada uma população na qual todos os pacientes apresentassem carga viral indetectável de RNA do HIV-1 e usassem apenas inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (NRTIs) e inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos (NNRTIs), uma vez que inibidores de protease (IP) têm alto efeito adverso sobre distúrbios cardiovasculares.

O presente estudo avaliou a associação de marcadores inflamatórios IFN- γ , IL-1 β , IL-6, TNF- α , proteína C-reativa, sVCAM-1 e sICAM-1 e a espessura da carótida em pessoas infectadas pelo HIV, em uso de NRTIs análogos e NNRTIs e baixo risco cardiovascular. Além disso, foram comparados os níveis de espessura da camada íntima-média de artéria carótida (EMIC) e marcadores inflamatórios entre indivíduos infectados e não infectados pelo HIV, estratificados por idade.

Método

População do estudo

Este estudo analítico transversal com 115 pacientes foi realizado no Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Pernambuco, na região Nordeste do Brasil. Os participantes foram selecionados por amostragem de conveniência. Noventa e nove pacientes eram portadores de HIV (grupo HIV) e foram atendidos no Serviço Especializado de Saúde em HIV/AIDS, outros 16 indivíduos eram saudáveis e foram utilizados como controle (grupo não HIV); ambos os grupos tinham idade entre ≥ 18 e ≤ 60 anos. Todos os pacientes com HIV estavam sob TARV iniciada a qualquer momento a partir do diagnóstico com dois NRTIs e um NNRTI, tinham carga viral de RNA do HIV-1 indetectável e não se encontravam sob tratamento para dislipidemia. Os controles saudáveis foram acompanhantes de pacientes atendidos no Serviço de Urologia do mesmo hospital. O baixo risco de doença cardiovascular também foi um critério de inclusão para ambos os grupos, calculado pelo Escore de Risco de Framingham (ERF). O ERF estima a probabilidade de infarto do miocárdio ou morte por doença coronariana em 10 anos

em indivíduos sem aterosclerose clínica prévia. O cálculo do risco utiliza parâmetros como sexo, idade, níveis de colesterol total e HDL, pressão arterial sistólica e tabagismo.⁷

Coleta de dados

Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os dados foram coletados através de questionários padronizados, com base em prontuários e/ou entrevistas, de acordo com: idade, sexo, raça, tipo e tempo da TARV, contagem de células T CD4 +, carga viral de RNA do HIV-1, tabagismo e diabetes. As contagens de células T CD4 + foram estimadas através da citometria de fluxo usando o FACSCalibur (Becton-Dickinson, EUA) e os resultados foram expressos em células/mm³. A carga viral do HIV foi medida usando a reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) (Roche Diagnostics, Alemanha) com limite de detecção de 50 cópias/mL. Posteriormente, foram realizados os exames de lipidograma, as medidas de espessura mediointimal de carótida (EMIC) e a avaliação dos níveis de biomarcadores inflamatórios. No momento em que o paciente foi incluído no estudo, o sangue deste foi coletado para determinações de lipidogramas e biomarcadores inflamatórios. Também foram realizadas avaliação da pressão arterial e ultrassom de carótida com Doppler.

Lipidograma

O colesterol total, HDL e triglicerídeos foram examinados usando o analisador automático CMD800i (Wiener LAB) com metodologia fotométrica. O sangue foi coletado sem anticoagulante e imediatamente enviado ao laboratório para análise. Os valores de colesterol LDL e VLDL foram obtidos pela fórmula de Friedwald.

Marcadores inflamatórios

Os marcadores inflamatórios (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6, sVCAM-1 e sICAM-1) foram avaliados pelo método *cytometric bead array* (CBA). Os resultados foram gerados em formato tabular e gráfico usando o BD CBA Software FCAP Array, versão 3.01. A proteína C-reativa ultrasensível foi medida através da técnica de imunoturbidimetria usando o analisador automático CMD800i (Wiener LAB), reagindo com o anticorpo específico para formar imunocomplexos insolúveis. A turbidez produzida pelos imunocomplexos é proporcional à concentração de PCR na amostra.

Mensuração da espessura da camada íntima-média de artérias carótidas

A mensuração foi realizada com aparelho de ultrassom (General Electric, modelo LOGIQe BT12), que possui o software DICOM 3.0 e o Auto IMT, com imagens automáticas e bem monitoradas. Os exames de imagem foram realizados por dois médicos cirurgiões vasculares. As medidas foram realizadas na parede posterior do vaso estudado em uma área livre de platô e definida como a distância entre duas linhas ecogênicas representadas pela interface lúmen-íntima e adventícia mediana da parede arterial. A medida automática média da artéria carótida comum espessada foi definida como direita (CCD) ou esquerda (CCE). A presença de placa foi considerada quando espessamento médio-íntimal (EMI) $> 1,5$ mm foi observado.⁸⁻¹⁰

Artigo Original

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no software STATA, versão 11.0. O nível de significância foi de $p < 0,05$. As variáveis também foram analisadas estratificadas por idade, com limite de 40 anos devido à distribuição de N no grupo de casos. As variáveis qualitativas foram expressas por frequências absolutas e relativas, e as quantitativas, por estatísticas descritivas, como média, desvio padrão, mediana, e percentil de 25 e 75. As variáveis contínuas que apresentaram distribuição normal foram descritas por média e desvio padrão; no caso de distribuição anormal, elas foram descritas através de mediana e intervalo interquartil. Foi observada distribuição normal para as variáveis quantitativas idade, colesterol total, HDL e LDL, enquanto triglicerídeos, EMIC e marcadores inflamatórios não apresentaram distribuição normal. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os testes não paramétricos de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney foram utilizados para comparar as medianas. O teste t independente de Student foi usado para comparar as médias entre os grupos (HIV⁺ e HIV⁻). A análise de correlação foi realizada usando o coeficiente de Spearman. Para selecionar as variáveis mais significativas, foi utilizada uma regressão logística stepwise. As variáveis moderadamente associadas ($p < 0,2$) à variável dependente foram incluídas no modelo, enquanto um limiar de $p < 0,05$ foi adotado para a eliminação gradual das variáveis consideradas como fatores de risco.

Considerações éticas

O Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (nº 307087) aprovou esta pesquisa e o protocolo do estudo está em conformidade com as diretrizes éticas da Declaração de Helsinque de 1975. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

Participaram do estudo 99 indivíduos HIV-positivos e 16 não-infectados. Indivíduos com 40 anos ou mais representaram 59,6% das pessoas infectadas pelo HIV e 75% do grupo controle. Comparando as características dos grupos, houve diferenças nos marcadores inflamatórios IFN- γ , IL-1 e TNF- α , com níveis mais elevados no grupo controle. Em relação à EMIC, não houve diferença significativa entre os grupos, e a distribuição de gênero, bem como o tabagismo e a diabetes, foram semelhantes entre si. As duas variáveis a seguir apresentaram significância limítrofe: os níveis de colesterol HDL foram maiores nos pacientes com HIV, enquanto o LDL médio foi menor nesse grupo. No grupo HIV-positivo, 37% dos pacientes tinham menos de cinco anos de TARV, 29,3% entre 5 e 10 anos e 33,7% mais de 10 anos. Em relação aos níveis de CD4 e de carga viral durante o período de admissão no estudo, 90,5% dos indivíduos apresentavam níveis de CD4 acima de 350 células/mm³ e todos tinham carga viral indetectável. Entre os esquemas terapêuticos com NRTIs, 98 (98,98%) deles continham lamivudina, 65 (65,65%) continha zidovudina, 32 (32,32%) continham tenofovir e três (3,03%) continham didanosina. Para os NNRTIs, 93 (93,93%) usaram efavirenz e seis (6,06%) usaram nevirapina (Tabela 1).

Nos indivíduos infectados pelo HIV, foram observados níveis mais altos de HDL e LDL, EMIC, contagem de células T CD4⁺ e tempo de TARV nos indivíduos mais velhos (Tabela 2). O percentil 75 calculado para 115 pacientes foi de 0,61 mm. Portanto, a IMC foi considerada espessada se $>0,61$ mm. No grupo HIV-positivo, foi detectada EMIC $\geq 0,61$ mm em 51 indivíduos (51,51%), dos quais 78,4% tinham 40 anos ou mais. Para o grupo não-HIV, a presença de EMIC $\geq 0,61$ mm foi de 56,25% (nove indivíduos), sendo que 88,9% desses pacientes tinham 40 anos ou mais. Embora tenha sido evidenciada associação entre indivíduos infectados pelo HIV com 40 anos ou mais e o aumento da espessura da carótida, uma comparação entre as razões de chances (*odds ratio*) brutas e de Mantel-Haenszel mostrou que a associação entre idade e espessura maiores é independente do *status* da infecção. Níveis mais altos de colesterol total e LDL foram associados à EMIC $\geq 0,61$ mm no grupo não-HIV (Tabela 3). Foi observada uma associação significativa com os níveis de TNF- α na análise multivariada após ajustes por idade, tabagismo e nível de colesterol. Assim, níveis aumentados de TNF- α foram associados a maior chance de aterosclerose. Indivíduos com níveis elevados de IL-1 β tiveram maior chance de aterosclerose com valor de p próximo à significância (Tabela 4).

Discussão

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar biomarcadores inflamatórios com presença de EMIC apenas em indivíduos considerados de baixo risco cardiovascular, com uso exclusivo de NRTIs e NNRTIs e com carga viral indetectável de RNA do HIV-1 em uma população de pacientes infectados com HIV.

Na análise univariada, verificou-se que os biomarcadores inflamatórios (IFN- γ , IL-1 β e TNF- α) foram mais altos no grupo não-HIV. Esses dados contrastam com os de Ross et al.,² que descobriram que TNF- α , hs-CRP, IL-6 e sVCAM-1 eram significativamente maiores no grupo infectado pelo HIV. Bethan et al.¹¹ também observaram aumentos mais significativos das proteínas IL-6 e C-reativa nos soropositivos para o HIV em comparação aos controles. Nosso estudo excluiu pacientes com carga viral detectável, o que contribui para o aumento desses marcadores. Por outro lado, os estudos citados não utilizaram a carga viral detectável como critério de exclusão, o que pode ter influenciado na discordância dos resultados. As amostras obtidas de doadores de plasma antes, durante e após a aquisição do HIV demonstraram elevações em várias citocinas durante a expansão viral,¹² e o início da TARV na infecção crônica está associado a um declínio nos níveis circulantes de algumas citocinas, incluindo IL-1 β , IL-6 e TNF- α , possivelmente pela redução da carga viral.¹³ Uma limitação importante do presente estudo é o fato de o grupo não-HIV consistir em indivíduos mais velhos em comparação com os infectados. Esse fator pode ter contribuído para a determinação de níveis mais elevados dos marcadores inflamatórios e colesterol total e LDL mencionados acima e, conseqüentemente, também pode ter distorcido os resultados da associação do colesterol total e LDL com a EMIC $\geq 0,61$ mm. No entanto, vale ressaltar que há uma grande divergência em vários estudos sobre alterações de lipidograma em indivíduos infectados pelo HIV.^{2,14} Por exemplo, no estudo

Tabela 1 – Comparação entre os grupos de pacientes infectados e não-infectados pelo HIV em relação às características demográficas e clínicas, fatores de risco para doenças cardiovasculares, marcadores inflamatórios, medidas de espessura da camada íntima-média da artéria carótida e fatores de risco para infecção

Variáveis	Grupos		Valor de p
	HIV+ (n = 99)	HIV- (n = 16)	
Idade (anos)	42,2 ± 8,9	48,7 ± 9,1	0,007
Faixa etária			
<40 anos	40 (40,4%)	4 (25,0%)	0,239
40 anos ou mais	59 (59,6%)	12 (75,0%)	
Sexo			
Feminino	39 (39,4%)	4 (25,0%)	0,404
Masculino	60 (60,6%)	12 (75,0%)	
Tabagismo			
Sim	12 (12,1%)	0 (-)	0,213
Não	87 (87,9%)	16 (100%)	
Diabetes			
Sim	3 (3,0%)	0 (-)	1,000
Não	96 (97,0%)	16 (100%)	
Lipidograma (mg/dL)			
Colesterol Total*	184,0 ± 35,4	190,37 ± 48,9	0,528
HDL*	50,3 ± 14,2	43,6 ± 7,8	0,069
LDL*	105,3 ± 27,2	118,5 ± 38,2	0,093
Triglicerídeos†	116,2 (79,6; 176)	120,1 (90,1; 191,3)	0,695
EIMC (mm)			
EIMC média*	0,573 ± 0,123	0,586 ± 0,116	0,697
Marcadores inflamatórios†			
PCR US	0,1 (0; 0,4)	0,1 (0; 0,3)	0,680
ICAM-1	0 (0; 0)	0 (0; 0)	1,000
VCAM-1(x10 ⁻³)	12,12 (11,42; 12,62)	12,94 (10,59; 13,47)	0,071
IFN	2,16 (1,98; 2,40)	2,67 (2,29; 2,91)	0,002
IL-1	2,87 (2,87; 2,87)‡	2,87 (2,87; 4,08)	0,027
IL-6	2,1 (2,1; 2,1)‡	2,1 (2,1; 2,1)‡	0,689
TNF-α	2,26 (2,26; 2,26)‡	2,26 (2,26; 7,55)	0,005
Tempo de TARV (anos)			
< 5 anos	34 (37,0%)	-	-
> 5 e < 10 anos	27 (29,3%)	-	
≥ 10 anos	31 (33,7%)	-	
CD4+ Contagem Celular (Celulas/mm³)			
< 200	2 (2,1%)	-	-
200–349	7 (7,4%)	-	
≥ 350	86 (90,5%)	-	
Antirretrovirais			
Lamivudina	98 (98,98%)		
Zidovudina	65 (65,65%)		
Tenofovir	32 (32,32%)		
Didanosina	3 (3,03 %)		
Efavirenz	93 (93,93%)		
Nevirapina	6 (6,06%)		

* Média ± DP – foi aplicado o teste t de Student. †Mediana (P25; P75) – foi aplicado o teste de Kruskal–Wallis. ‡ Valores abaixo do limite de detecção do teste. HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; EIMC: espessura da camada íntima-média de artéria carótida; TARV: terapia antirretroviral.

Tabela 2 – Comparação das características demográficas, clínicas e laboratoriais, espessura da camada íntima-média da artéria carótida e características da terapia antirretroviral relacionada à idade de indivíduos infectados pelo HIV

Variáveis	Faixa etária		Valor de p
	< 40 anos (n = 40)	≥ 40 anos (n = 59)	
Sexo			
Feminino	14 (35,0%)	25 (42,4%)	0,461
Masculino	26 (65,0%)	34 (57,6%)	
Tabagismo			
Sim	3 (7,5%)	9 (15,2%)	0,246
Não	37 (92,5%)	50 (84,8%)	
Diabetes			
Sim	1 (2,5%)	2 (3,4%)	0,800
Não	39 (97,5%)	57 (96,6%)	
Lipidograma (mg/dL)			
Colesterol total*	169,3 ± 33,1	193,9 ± 33,8	0,001
HDL*	45,6 ± 9,9	53,4 ± 15,8	0,007
LDL*	97,5 ± 23,4	110,9 ± 28,5	0,002
Triglicérides†	130,5 (76; 199)	111,4 (81; 174)	0,571
EIMC (mm)*			
EIMC média	0,521 ± 0,070	0,609 ± 0,138	< 0,001
Marcadores inflamatórios†			
PCR US	0,2 (0; 0,4)	0,1 (0; 0,3)	0,298
ICAM-1	0 (0; 0)	0 (0; 0)	1,000
VCAM-1(x10 ⁻³)	12,06 (11,59; 12,49)	12,12 (10,42; 12,75)	0,764
IFN	2,18 (2,05; 2,42)	2,16 (1,91; 2,37)	0,255
IL-1	2,87 (2,87; 2,87)	2,87 (2,87; 2,87)	0,529
IL-6	2,1 (2,1; 2,1)	2,1 (2,1; 2,1)	0,689
TNF-α	2,26 (2,26; 2,26)	2,26 (2,26; 2,26)	0,522
Tempo de TARV (anos)			
< 5	20 (54,1%)	14 (25,5%)	0,005
5–10	11 (29,7%)	16 (29,1%)	
≥ 10	6 (16,2%)	25 (45,4%)	
CD4+ T Contagem Celular (Células/mm³)			
< 200	0 (2,1%)	2 (3,5%)	0,013
200–349	6 (7,4%)	1 (1,8%)	
≥ 350	32 (84,2%)	54 (94,7%)	

* Média ± DP – foi aplicado o teste t de Student. † Mediana (P25; P75) – foi aplicado o teste de Kruskal–Wallis. HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; EIMC: espessura da camada íntima-média de artéria carótida; TARV: terapia antirretroviral.

de Ross et al.,² o grupo infectado pelo HIV apresentou HDL médio mais baixo, mas o colesterol total, triglicerídeos e LDL foram semelhantes entre os grupos. Os níveis de LDL e triglicerídeos foram correlacionados positivamente com a EIMC. Os indivíduos infectados pelo HIV apresentaram valores significativamente mais altos de triglicerídeos e valores mais baixos de colesterol total, HDL e LDL em comparação ao grupo controle.^{14,15}

Foi demonstrado que indivíduos acima de 40 anos apresentaram níveis significativamente mais altos de colesterol total, HDL e LDL, além de EIMC média mais alta, reforçando que a idade mais avançada é um fator associado à sua medida de espessura alterada. As médias da EIMC não mostraram diferença estatisticamente significativa quando comparadas a indivíduos com e sem HIV. Lorenz et al.¹⁶ demonstraram maior EIMC no grupo HIV quando comparado ao grupo

Tabela 3 – Fatores de risco relacionados à espessura da camada íntima-média da artéria carótida, estratificados de acordo com a condição de infecção pelo HIV

Variáveis	HIV+			HIV-		
	< 0,61 mm	≥ 0,61 mm	Valor de p	< 0,61 mm	≥ 0,61 mm	Valor de p
Idade ^a (anos)	37,9 ± 7,1	46,3 ± 8,5	< 0,001	44,0 ± 9,8	52,4 ± 7,0	0,063
Faixa etária						
< 40	29 (60,4%)	11 (21,6%)	< 0,001 ^b	3 (42,9%)	1 (11,1%)	0,192 ^c
≥ 40	19 (39,6%)	40 (78,4%)		4 (57,1%)	8 (88,9%)	
Sexo						
Feminino	19 (39,6%)	20 (39,2%)	0,970	2 (28,6%)	2 (22,2%)	0,608
Masculino	29 (60,4%)	31 (60,8%)		5 (71,4%)	7 (77,8%)	
Tabagismo						
Sim	3 (6,3%)	9 (17,7%)	0,082	0 (-)	0 (-)	-
Não	45 (93,7%)	42 (82,3%)		7 (100%)	9 (100%)	
Diabetes						
Sim	1 (2,1%)	2 (3,9%)	0,594	0 (-)	0 (-)	-
Não	47 (97,9%)	49 (96,1%)		7 (100%)	9 (100%)	
Lipidograma (mg/dL)						
Colesterol total [†]	178,1 ± 33,8	199,9 ± 58,3	0,395	175,7 ± 31,5	191,8 ± 37,4	0,023
HDL [†]	41,5 ± 9,8	45,2 ± 5,9	0,362	50,4 ± 17,6	50,1 ± 10,3	0,931
LDL [†]	110,9 ± 23,3	124,4 ± 47,4	0,504	98,5 ± 21,7	111,4 ± 30,2	0,020
Triglicérides [‡]	113 (72; 181)	118 (86; 174)	0,459	117 (86; 169)	122 (101; 200)	0,560
Marcadores inflamatórios[‡]						
PCR US	0,1 (0; 0,4)	0,1 (0; 0,4)	0,966	0,1 (0; 0,6)	0,1 (0; 0,1)	0,581
ICAM-1 [*]	-	-	-	-	-	-
VCAM-1(x10 ⁻³)	12,1 (11,3; 12,6)	12,0 (11,4; 12,6)	0,931	13,0 (6,6; 13,6)	12,9 (10,8; 13,4)	1,000
IFN	2,16 (1,98; 2,37)	2,21 (1,93; 2,43)	0,481	2,91 (1,96; 3,24)	2,66 (2,32; 2,72)	0,368
IL-1	2,87 (2,87; 2,87)	2,87 (2,87; 2,87)	1,000	2,87 (2,87; 4,40)	2,87 (2,87; 3,77)	0,597
IL-6 [*]	-	-	-	-	-	0,149
TNF-α	2,26 (2,26; 2,26)	2,26 (2,26; 2,26)	0,328	2,26 (2,26; 6,75)	2,26 (2,26; 13,7)	0,634
Tempo de TARV (anos)						
≤ 5	19 (43,2%)	15 (31,2%)	0,383	-	-	-
5–10	13 (29,5%)	14 (29,2%)		-	-	
≥ 10	12 (27,3%)	19 (39,6%)		-	-	

* Média ± DP – foi aplicado o teste t de Student. [†]OR brute, 5,47 (2,41–12,93); OR Mantel-Haenszel, 5,60 (2,43–12,9). [‡]Mediana (P25; P75) – foi aplicado o teste de Mann-Whitney. ^{*} Não há variação (todos os valores são iguais ao mínimo). HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TARV: terapia antirretroviral.

controle. Segundo Falcão et al.,¹⁷ os pacientes classificados como de risco cardiovascular médio ou alto, com base no escore de Framingham, apresentaram 3,7 vezes mais chances de apresentar aterosclerose do que os pacientes considerados de baixo risco. Em outro estudo, pacientes com aterosclerose subclínica apresentaram maior escore de risco em comparação àqueles com espessura normal a média-normal. Para cada aumento de 10% no ERF, as chances de EMIC anormal triplicaram.¹⁸ No entanto, o baixo número de indivíduos no grupo controle indica outra limitação importante para nossos resultados, o que pode explicar a falta de associação estatística da espessura da carótida e infecção pelo HIV. Assim, em estudos

posteriores, seria necessário um grupo maior de indivíduos para investigar melhor essa hipótese.

Maior idade média foi associada a maior EMIC em indivíduos infectados e não infectados pelo HIV. Ao controlar a idade e a EMIC pelo status de infecção, a análise estratificada verificou que a infecção pelo HIV não interfere em sua associação, ou seja, a relação mencionada acima é independente do status de infecção na população analisada. No entanto, um tamanho amostral maior seria necessário para dar maior poder estatístico à análise, considerando o amplo intervalo de confiança das *odds ratios* bruta e de Mantel-Haenszel.

Tabela 4 – Associação dos fatores de risco relacionados à espessura da camada íntima-média da artéria carótida, análise multivariada estratificada de acordo com o status de infecção pelo HIV

Marcadores inflamatórios [‡]	HIV+		HIV-	
	EIMC > 0,61 mm OR (IC 95%) [*]	Valor de p	EIMC > 0,61 mm OR (IC 95%) [†]	Valor de p
PCR US	1, 17 (0,45–2,98)	0,747	0,31 (0,02–5,31)	0,425
VCAM-1(x10 ⁻³)	0, 54 (0,21–1,38)	0,197	1,08 (0,07–17,4)	0,954
IFN	1, 76 (0,69–4,51)	0,238	-	-
IL-1	10,4 (0,71–151,2)	0,087	6,14 (0,24–156)	0,272
TNF-α	31,2 (2,70–361)	0,006	3,06 (0,12–79,3)	0,500

^{*}Ajustado por idade e tabagismo. [†]Ajustado por idade e colesterol total. [‡]Análise considerando o valor mediano dos marcadores. EIMC: espessura da camada íntima-média de artéria carótida; OR: odds ratio.

Ao avaliar a associação entre marcadores inflamatórios e EIMC, observou-se associação significativa com TNF-α na análise multivariada, pois o aumento dos níveis de IL1-β apresentou maior chance de aterosclerose com valor de p próximo à significância. Ssinabulya et al.¹⁸ encontraram altos níveis de PCR-us não associados à EIMC. Entretanto, em outros estudos, a maior EIMC foi associada a níveis mais altos de IL-2, IL-6, TNF-α, PCR-us e sVCAM-1^{2,3}. Tanto nossos estudos quanto os outros citados têm pequeno tamanho amostral, sendo necessárias mais investigações para confirmar com maior precisão a relação entre marcadores inflamatórios e a ocorrência de aterosclerose carotídea. Nosso resultado pode ser explicado pela seleção cuidadosa de nossos pacientes. Ambos são atendidos em um centro de referência para tratamento do HIV, com bom acompanhamento médico. Nossa amostra avalia um paciente “ideal”, com carga viral indetectável por provavelmente um longo período de tempo, já que o tempo de TARV é superior a cinco anos em 63% deles e não houve uso prévio ou atual de inibidores de protease. Além disso, o cálculo do ERF para doenças cardiovasculares é baixo. Esses dados apontam para a importância da conscientização dos pacientes entre os profissionais de saúde, orientando-os e controlando fatores de risco como tabagismo, diabetes, hipertensão e dislipidemia.

Conclusão

Indivíduos HIV-positivos com carga viral indetectável de RNA HIV-1, com baixo risco de doença cardiovascular, utilizando NRTI e NNRTI apresentaram espessura carotídea semelhante em comparação com pessoas não-infectadas. Os marcadores inflamatórios IL-6, hs-PCR, sVCAM-1 e sICAM-1 apresentaram níveis semelhantes nos grupos estudados e IFN-γ, IL-1 e TNF-α apresentaram níveis mais baixos na população com HIV. Ao avaliar a associação entre marcadores inflamatórios e EIMC na análise multivariada, TNF-α e IL1-β mostraram-se associados a uma maior chance de espessamento da carótida. Nosso estudo demonstra que indivíduos HIV-positivos com carga viral indetectável em TARV sem inibidores de protease e com baixo risco

cardiovascular não apresentam diferenças na espessura da carótida em relação aos indivíduos não-infectados. O controle da carga viral com NRTIs e NNRTIs, além da manutenção de parâmetros de risco cardiovascular sob controle – como tabagismo, diabetes e dislipidemia – possivelmente resultam em pacientes com HIV com menor risco de ocorrência de aterosclerose subclínica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise estatística e Redação do manuscrito: Leite KME; Obtenção de dados: Leite KME, Santos Júnior GG, Godoi ETAM, Vasconcelos AF, Lorena VMB, Araújo PSR, Lacerda HR; Análise e interpretação dos dados: Leite KME, Lacerda HR; Obtenção de financiamento: Lacerda HR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Godoi ETAM, Lima KO, Lacerda HR.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Kaliene Maria Estevão Leite pela Universidade Federal de Pernambuco.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Pernambuco sob o número de protocolo 307087. 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. World Health Organization (WHO). Global Health Observatory Data: Antiretroviral therapy (ART) coverage among all age groups. Geneva; 2015.
2. Ross AC, Rizk N, O'Riordan MA, Dogra V, El-Bejjani D, Storer N, et al. Relationship between inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2009;49(7):1119-27.
3. Kaplan RC, Landay AL, Hodis HN, Gange SJ, Norris PJ, Young M, et al. Potential cardiovascular disease risk markers among HIV infected women initiating antiretroviral treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60(4):359-68.
4. Hsue PY, Scherzer R, Hunt PW, Schnell A, Bolger AF, Kalapus SC, et al. Carotid intima-media thickness progression in HIV infected adults occurs preferentially at the carotid bifurcation and is predicted by inflammation. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(2):pii:jah3-e000422.
5. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(2):456S-60S.
6. Triant VA, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(3):268-73.
7. Afiune Neto A, Souza AD, Lottenberg AMP, Chacra AP, Faludi AA, Loures-Vale AA, et al. IV Diretriz Brasileira sobre dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol*. 2007;88(supl. 1):1-19.
8. Godoi ETAM, Brandt CT, Godoi JTAM, Lacerda HR, Albuquerque VMG, Zirpoli JC, et al. Antiretroviral therapy effect in the intima-media complex and ankle-brachial index in patients infected by HIV. *J Vasc Bras*. 2012;11(2):123-31.
9. Godoi ETAM, Brandt CT, Godoi JTAM, Melo HRL, Godoi JTAM. Assessment of intima-media complex in carotid, femoral and right subclavian arteries for early investigation of atherosclerosis in HIV-infected patients. *Radiol Bras*. 2013;46(6):2333-40.
10. Freire CMV, Alcantara ML, Santos SN, Amaral SI, Veloso O, Porto CLL, et al. Recomendação para a quantificação pelo ultrassom da doença aterosclerótica das artérias carótidas e vertebrais: grupo de trabalho do departamento de imagem cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – DIC – SBC. *Arq Bras Cardiol*. 2015;28(n. especial):e1-e64.
11. McDonald B, Moyo S, Gabaitiri L, Gaseitsiwe S, Bussmann H, Koethe JR, et al. Persistently elevated serum interleukin-6 predicts mortality among adults receiving combination antiretroviral therapy in Botswana: results from a clinical trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29(7):993-9.
12. Stacey AR, Norris PJ, Qin L, Haygreen EA, Taylor E, Heitman J, et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J Virol*. 2009;83(8):3719-33.
13. Haissman JM, Vestegaard LS, Sembuche S, Erikstrup C, Mmbando B, Mtullu S, et al. Plasma cytokine levels in Tanzanian HIV-1-infected adults and the effect of antiretroviral treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(4):493-7.
14. Nguemaim NF, Mbuagbaw J, Nkoat T, Alemnji G, Tété G, Fanhi TC, et al. Serum lipid profile in highly active antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients in Cameroon: a case-control study. *HIV Med*. 2010;11(6):353-9.
15. Kuti MA, Adesina Oa, Awolude Oa, Ogunbosi BO, Fayemiwo SA, Akinyemi JO, et al. Dyslipidemia in ART-naïve HIV-infected persons in Nigeria-implications for care. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2015;14(4):355-9.
16. Lorenz MW, Stephan C, Harmjan A, Staszewski S, Buehler A, Bickel M, et al. Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):720-6.
17. Falcão Mda C, Zirpoli JC, Albuquerque VM, Markman Filho B, Araújo NA, Falcão CA, et al. Association of biomarkers with atherosclerosis and risk for coronary artery disease in patients with HIV. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(5):971-8.
18. Ssinabulya I, Kayima J, Longenecker C, Luwedde M, Semitala F, Kambugu A, et al. Subclinical atherosclerosis among HIV-infected adults attending HIV/AIDS care at two large ambulatory HIV clinics in Uganda. *PLoS One*. 2014;9(2):e89537.



Condições Cardiovasculares de Pacientes em Tratamento para HIV

Cardiovascular Conditions of Patients on HIV Therapy

Alfredo José Mansur¹

Instituto do Coração - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Cardiologia Clínica - Ambulatório Geral, São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Biomarcadores Inflamatórios e Espessura Carotídea em Pacientes Infectados pelo HIV em Terapia

Antirretroviral, com Carga Viral de HIV-1 Indetectável e Baixo Risco Cardiovascular

A terapia anti-infecciosa bem-sucedida de pacientes submetidos ao tratamento contemporâneo do HIV reduziu a mortalidade em 51% entre 2007 e 2017, em associação com uma diminuição de 17% na incidência; uma redução na mortalidade associada a uma menor redução na incidência significa mais pessoas vivendo com a doença causada pelo HIV.¹ No Brasil, a taxa anual de mudança na mortalidade foi de -1,2% (-1,4% a -1,0%).² Em muitos países, a taxa de sobrevivência dos pacientes aumentou.³ Portanto, outras doenças não-infecciosas, como doenças cardiovasculares prevalentes, chamaram a atenção dos médicos responsáveis pelos pacientes.⁴

A prevenção é uma das bases dos cuidados de saúde dos pacientes. Os pacientes em tratamento bem-sucedido do HIV podem sofrer condições assintomáticas ou sintomáticas que podem ser fatores de risco para doenças cardiovasculares⁵ ou apresentar anormalidades metabólicas⁶ que precisam de atenção médica. Além disso, novas tecnologias foram estudadas a fim de investigar mais profundamente a saúde vascular, como triagem ou ferramenta diagnóstica ou estratégias de tratamento.³

Estudos anteriores foram realizados em populações brasileiras de diferentes regiões geográficas. A mediana da espessura da íntima-média da carótida foi de 0,54 (0,49, 0,62) mm em 535 pacientes infectados pelo HIV no Rio de

Janeiro, 0,58 (0,52, 0,68) mm em 88 controles saudáveis e 0,57 (0,49, 0,70) mm em 10.943 participantes de uma grande coorte; as diferenças não foram significativas após o ajuste para variáveis de confusão.⁷

No estado do Paraná, em uma amostra de 538 pacientes, foi diagnosticada hipertensão em 24,4%, hipercolesterolemia em 18,2%, HDL-colesterol baixo em 39,7%, hipertrigliceridemia em 51,3% e glicemia sérica alta em 33,3% dos pacientes.⁵ No estado de Minas Gerais, o estudo de uma amostra transversal de 133 pacientes em comparação com 20 controles saudáveis demonstrou que a resistência à insulina era mais comum entre os pacientes infectados e sugeriu o índice do Produto da Acumulação Lipídica como um novo biomarcador de risco cardiovascular em pacientes com HIV.⁸

Na edição atual dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Leite et al.,⁹ relatam uma experiência brasileira adicional em Recife, estado de Pernambuco. Eles avaliaram uma amostra de conveniência de 99 pacientes assintomáticos com baixo risco cardiovascular e níveis plasmáticos indetectáveis de RNA do HIV em pacientes recebendo tratamento para HIV em comparação com 16 controles para um conjunto de biomarcadores inflamatórios - IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6, sVCAM-1 e sICAM-1 e espessura íntima-média da carótida. Após análise multivariada, eles encontraram uma associação significativa entre TNF- α e IL-1 β com o risco de maior espessura íntima-média da carótida em pacientes infectados pelo HIV. Eles reproduziram os achados negativos de nenhuma diferença em relação à espessura íntima-média da carótida entre os grupos de estudo. Esses achados contribuem para a avaliação de pacientes em terapia bem-sucedida do HIV e enfatizam novamente as realizações do atendimento clínico abrangente contemporâneo dos pacientes, provavelmente incluindo o aconselhamento terapêutico de fatores de risco cardiovasculares, como tabagismo, hipertensão, dislipidemia e diabetes.

Palavras-chave

HIV; Infecções por HIV; Doenças Cardiovasculares; Terapia Antirretroviral; Fatores de Risco; Doenças das Artérias Carótidas; Aterosclerose; Epidemiologia.

Correspondência: Alfredo José Mansur •

Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: ajmansur@cardiol.br, ajmansur@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190810>

Referências

1. Pandey A, Galvani AP. The global burden of HIV and prospects for control. *Lancet HIV*. 2019 Aug 19. pii: S2352-3018(19)30230-9. Epub ahead print
2. GBD 2017 HIV collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. *Lancet HIV*. 2019 Aug 19. pii: S2352-3018(19)30196-1. [Epub ahead of print]
3. Bittencourt MS, Peixoto D. Atherosclerosis in HIV patients: a different disease or more of the same? *Atherosclerosis*. 2015;240(2):333-4.
4. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35(21):1373-81.
5. Muller EV, Gimeno SGA. Risk factors for cardiovascular disease in HIV/AIDS patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART) in the central-southern region of the state of Paraná - Brazil. *Cien Saude Colet*. 2019;24(5):1903-14.
6. Waters DD, Hsue PY. Lipid Abnormalities in Persons Living With HIV Infection. *Can J Cardiol*. 2019;35(3):249-59.
7. Pacheco AG, Grinsztejn B, Fonseca Mde J, Griep RH, Lotufo P, Bensenor I, Mill JG, et al. HIV infection is not associated with carotid intima-media thickness in Brazil: a cross sectional analysis from the INI/ELSA-Brasil Study. *Plos One*. 2016;11:e0158999.
8. Guimarães MMM, Greco DB, Moreira AN, Guimarães NS, Freire CMV, Rohlf BG. Lipid accumulation product index in HIV-infected patients: a marker of cardiovascular risk. *Braz J Infect Dis*. 2018;22(3):171-6.
9. Leite KME, Santos Jr GG, Godoi ETAM, Vasconcelos AF, Lorena VMB, ARaujo PSR, et al. Biomarcadores Inflamatórios e Espessura Carotídea em Pacientes Infectados pelo HIV em Terapia Antirretroviral, com Carga Viral de HIV-1 Indetectável e Baixo Risco Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(1):90-97.



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

Efeitos do Treinamento Físico sobre o Miocárdio de Camundongos LDLr Knockout Ovariectomizadas: MMP-2 e -9, Colágeno I/III, Inflamação e Estresse Oxidativo

Effects of Physical Training on the Myocardium of Ovariectomized LDLr Knockout Mice: MMP 2/9, Collagen I/III, Inflammation and Oxidative Stress

Ledimar Brianezi,¹ Elisabete Ornelas,¹ Flávia de Sousa Gehrke,^{2,3,4} Fernando Luiz Affonso Fonseca,^{4,5} Beatriz da Costa Aguiar Alves,⁴ Luiz Vinicius de Alcantara Sousa,⁴ Jessica Souza,¹ Laura Beatriz Mesiano Maifrino¹

Laboratório de Estudos Morfoquantitativo e Imunohistoquímico, Universidade São Judas Tadeu,¹ São Paulo, SP – Brasil

Departamento de Farmácia, Universidade Paulista,² São Paulo, SP – Brasil

Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Hospital do Servidor Público Estadual,³ São Paulo, SP – Brasil

Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Medicina do ABC,⁴ Santo André, SP – Brasil

Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo,⁵ Diadema, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: O surgimento da doença cardíaca coronariana aumenta com a menopausa, inatividade física e dislipidemia. Sabe-se que o treinamento físico promove a melhora das funções cardiovasculares

Objetivo: Investigar os efeitos do treinamento físico aeróbico sobre o ventrículo esquerdo em camundongos LDL knockout ovariectomizadas.

Métodos: Trinta animais foram divididos em 6 grupos (n = 5): controle sedentário não ovariectomizado, controle sedentário ovariectomizado, controle treinado ovariectomizado, sedentário LDL-knockout não ovariectomizado, sedentário LDL-knockout ovariectomizado e treinado LDL-knockout ovariectomizado. Analisamos os parâmetros médios da densidade de volume de fibras colágenas tipo I e III, e metaloproteínas 2 e 9. Valores de p < 0,05 foram considerados significativos.

Resultados: Os resultados mostram que o protocolo de exercício proposto alterou o volume de fibras colágenas do tipo I e os parâmetros de remodelamento do colágeno (MMP-2), e ainda reduziu o parâmetro de estresse oxidativo do 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG).

Conclusão: O treinamento aeróbico de intensidade moderada age sobre o volume das fibras colágenas e sobre o remodelamento de colágeno, com redução do estresse oxidativo em ventrículos esquerdos de camundongos ovariectomizados LDLr Knockout. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):100-105)

Palavras-chave: Doença da Artéria Coronária; Exercício; Menopausa; Dislipidemia; Atividade Física; Colágeno; Estresse Oxidativo; Inflamação; Camundongos.

Abstract

Background: The emergence of coronary heart disease is increased with menopause, physical inactivity and with dyslipidemia. Physical training is known to promote the improvement of cardiovascular functions.

Objective: To investigate the effects of aerobic physical training on the left ventricle in ovariectomized LDL knockout mice.

Methods: Thirty animals were divided into 6 groups (n = 5): Sedentary non-ovariectomized control; Sedentary ovariectomized control; Trained ovariectomized control; Sedentary non-ovariectomized LDL-knockout, sedentary ovariectomized LDL-knockout and trained ovariectomized LDL-knockout. We analyzed the average parameters of apparent density of collagen fibers types I and III, and metalloproteinase type 2 and type 9, were considered significant p < 0.05.

Results: The results showed that the proposed exercise protocol altered the volume of type I collagen fibers, altered collagen remodeling parameters (MMP-2), and also reduced the 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8OHdG) oxidative stress parameter.

Conclusion: Moderate intensity aerobic training acts on collagen fiber volume, on collagen remodeling with the reduction of oxidative stress in the left ventricles of ovariectomized LDL-knockout mice. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):100-105)

Keywords: Coronary Artery Disease; Exercise; Menopause; Dyslipidemias; Motor Activity; Collagen; Oxidative Stress; Inflammation; Mice

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

Correspondência: Flávia de Sousa Gehrke •

Universidade Paulista – Farmácia - R. Antônio Macedo, 505. CEP 03087-010, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: flaviagehrke@hotmail.com

Artigo recebido em 04/09/2018, revisado em 30/01/2019, aceito em 10/03/2019

DOI: 10.5935/abc.20190223

Introdução

Durante o processo de envelhecimento, as mulheres na menopausa têm maior risco de desenvolver condições como dislipidemia, hipertensão, resistência à insulina e mudanças na composição corporal, uma vez que o estilo de vida e o sedentarismo estão associados a maior prevalência de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DC).^{1,2}

O processo de envelhecimento está associado ao aumento do estresse oxidativo, que dá origem a danos em várias macromoléculas celulares, em parte devido à diminuição da capacidade antioxidante, bem como à redução da capacidade de reparação, que acarretam o aumento da susceptibilidade à apoptose.^{3,4} Especialmente em mulheres na fase da menopausa, as alterações neuroendócrinas afetam a funcionalidade, a capacidade metabólica e a atividade antioxidante de vários órgãos, principalmente em decorrência da falta de estrogênio, que é considerado um antioxidante feminino, causando aumento adicional do estresse oxidativo.⁵

O metabolismo lipídico também é influenciado por alterações fisiológicas durante a menopausa, resultando em aumento do LDL e diminuição da HDL, o que contribui para o surgimento de doenças cardiovasculares.^{6,7} Em relação aos homens da mesma idade, as mulheres pós-menopáusicas apresentam maior risco de desenvolver doença cardíaca,^{8,9} que constitui uma das principais causas de morbidade e mortalidade neste estágio fisiológico.¹⁰

A atividade física regular alivia os efeitos do envelhecimento e da menopausa e melhora a aptidão aeróbica, além de manter o índice de peso corporal de gordura visceral, os níveis plasmáticos de lipídios, o aumento da sensibilidade à insulina, o aumento da sensibilidade barorreflexa, a melhora da função endotelial, o estresse de cisalhamento na parede vascular, resultando no aumento do fluxo sanguíneo e estimulando a liberação de óxido nítrico.¹¹⁻¹³ Esses fatores promovem uma melhor qualidade de vida relacionada à saúde, prolongam a sobrevivência e podem ser considerados padrões não farmacológicos essenciais para o tratamento dos efeitos da pós-menopausa e de outras condições fisiológicas e patológicas.^{14,15}

O objetivo deste estudo é analisar os efeitos do treinamento físico aeróbico sobre o ventrículo esquerdo de camundongos fêmeas ovariectomizadas selvagens e LDLr knockout, tendo como base os seguintes parâmetros: densidade de volume de fibras colágenas tipo I e III, expressão das metaloproteínas 2 e 9, além da expressão de COX 2 e 8-OHdG.

Métodos

Animais

Foram utilizados trinta camundongos fêmeas, com 10 meses de idade: 15 camundongos fêmeas geneticamente modificados, com nocaute do receptor de lipoproteínas de baixa densidade (LDLr Knockout), e 15 camundongos fêmeas selvagens (C57BL/6J), obtidos no biotério da Universidade de São Paulo. Os animais foram mantidos no biotério da USJT em temperatura (22-24 °C) e iluminação controlada (12 horas de luz e 12 horas de escuridão) recebendo alimentação comercial ((NUVILAB CR1, Nuvital Nutrients LTDA, Curitiba,

PR) e água "ad libitum". Os animais foram divididos em 6 grupos (n=5): controle sedentário não-ovariectomizado (CS), controle ovariectomizado sedentário (COS), controle ovariectomizado treinado (COT); LDLr Knockout não sedentário ovariectomizado (LDLr-S), LDLr Knockout ovariectomizado sedentário (LDLr-OS) e LDLr Knockout ovariectomizado treinado (LDLr-OT). Os animais foram categorizados por conveniência.

O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade São Judas Tadeu (CEP-Protocolo: 058/2007) e a pesquisa foi conduzida como indicado pelos Princípios de cuidados com animais de laboratório publicados pelos Institutos Nacionais de Saúde.

Ovariectomia

Aos nove meses de idade, os animais foram submetidos ao procedimento da ovariectomia. Eles foram anestesiados com uma solução de ketamina e xilazina (120:20 mg/Kg, im) e colocados em posição supina e uma pequena incisão foi feita no terço inferior da região abdominal, paralelamente à linha do corpo. Os ovários, os cornos uterinos e vasos sanguíneos foram localizados, seccionados e removidos. Em seguida, a musculatura e a pele foram suturadas. A confirmação da eficácia da ovariectomia foi determinada através da colpocitologia da secreção vaginal realizada durante quatro dias consecutivos. No último dia de análise, a eutanásia foi realizada nesses animais.¹⁶

Protocolo de Treinamento

Teste de treinamento máximo

Um teste de treinamento máximo foi realizado em todos os grupos no início e no final do programa de treinamento de exercícios. O teste consiste em colocar o animal em uma esteira ergométrica a 0,3 km/h por 3 minutos, e essa carga de trabalho era aumentada em 0,3 km/h a cada 3 minutos, até que o animal atingisse o esgotamento. O tempo do teste e a velocidade da última carga de trabalho foram observados e usados para determinar o valor médio da capacidade aeróbica de cada grupo.

Treinamento de exercícios

O treinamento de exercícios começou 7 dias depois da cirurgia de ovariectomia. Os grupos treinados foram submetidos a um protocolo de treinamento físico em uma esteira ergométrica com baixa intensidade moderada (≈50% a 70% de velocidade máxima) durante 1 hora por dia, 5 dias por semana, por 4 semanas, com aumento gradual da velocidade de 0,3 a 1,2 km/h. Os animais foram adaptados à esteira durante 10 minutos nos três dias que precederam o início dos treinamentos.

Eutanásia e preparação dos tecidos

No final do treinamento os animais foram sacrificados por decapitação. Uma toracotomia foi realizada, através da qual o coração e os átrios foram removidos, e os ventrículos

Artigo Original

direito e esquerdo foram seccionados. Amostras do ventrículo esquerdo foram fixadas em formalina tamponada a 10% durante 24 horas. Em seguida, o tecido foi transferido para uma solução de álcool etílico 70%, desidratado em sequência crescente de etanol, diafanizados em xilóis e embebidos em parafina. Foram realizados cortes não seriados de 5µm de espessura, onde cada lâmina recebeu um total de 6 cortes. As lâminas foram coradas pela técnica de Picrosirius, para a análise das fibras colágenas I e III no ventrículo esquerdo e visualizadas através de microscopia de luz polarizada.

A densidade de volume das fibras colágenas I e III (Vv[fc]) expressa a fração do volume ocupado pelas fibras colágenas em relação ao volume total da imagem avaliada. Para essa análise, foi utilizado o sistema teste com um total de 475 pontos, que corresponde a 100% da imagem, usando o programa Image J. (versão 1.47 - National Institutes of Health; COLLINS, 2007).

Imunohistoquímica

Para as técnicas de imunohistoquímica, foram feitos cortes com espessura de 3 a 4 micrômetros, que foram montados em lâminas previamente silanizadas a 4%. Depois, as lâminas foram desparafinizadas, utilizando estufa a 57°C pernoite, sendo então imersas em banhos de xilol com duração de 30 minutos. Em seguida, elas foram hidratadas em álcool etílico nas concentrações decrescentes de 100%, 80% e 70%, cada qual com uma duração de 5 minutos e, depois, lavadas em água corrente. Na etapa seguinte, a recuperação antigênica foi realizada em banho-maria a 90°C. As lâminas foram colocadas em tampão citrato durante 30 minutos e, então, lavadas em água corrente. Foi realizado o bloqueio da peroxidase endógena com H₂O₂ por 15 minutos, seguindo-se as lavagens em água corrente e destilada e em PBS pH= 7,4. Para cada lâmina, foi utilizado um anticorpo específico (Tabela 1), após o que foram incubadas, em câmara úmida (overnight, a 4°C). O material foi então lavado com tampão PBS e incubado com anticorpo secundário biotilado por 30 minutos, lavado de novo com PBS e incubado com um anticorpo streptoavidina-peroxidase por outros 30 minutos. Um substrato cromogênico, solução DAB (3,3-Diaminobenzidina) na proporção de 1:1, foi utilizado, durante cinco minutos, em temperatura ambiente, para lavar o material com solução PBS e revelar a reação. Ao observar-se a formação de um precipitado castanho escuro, as lâminas foram colocadas em água corrente e, em seguida, contra-coradas com hematoxilina de Harris por 2 minutos. Depois disso, foram submetidas a 3 banhos de xilol para diafinizar e 2 banhos de álcool. As lâminas foram montadas com lamínulas e Entellan®.

Em todas as técnicas, observando-se a presença de um precipitado castanho escuro, a amostra foi visualizada utilizando-se microscópio de luz. A análise quantitativa das imagens foi realizada através do programa ImageLab 2000, por meio do qual foram selecionadas as marcações em marrom e contabilizadas a intensidade da imunexpressão, como demonstrado na figura 1.

Análise estatística

Valores absolutos e relativos foram utilizados para descrever as variáveis qualitativas. Para as análises quantitativas com

distribuição normal (Shapiro-Wilk > 0,05), utilizou-se média, desvio padrão, mínimo e máximo e, para as variáveis sem distribuição normal (Shapiro-Wilk < 0,05), mediana e percentis. Para estudar as diferenças entre variáveis clínicas com os grupos, os testes de Kruskal-Wallis e Anova foram utilizados, complementados pelo teste de Dunn ou Bonferroni. Para todas as análises, um nível de confiança de 95% foi usado. Para a análise estatística, o programa STATA (versão 11.0) foi utilizado.

Resultados

Nossos dados mostraram redução significativa da densidade de volume de fibras colágenas do tipo I no grupo dislipidêmico ovariectomizados (LDLr-OS) (-51%). O grupo LDLr-OT apresentou uma diminuição de 100% quando comparado com o grupo COS e uma diferença significativa em relação aos grupos COT e LDLr-S. A tabela 2 mostra a associação das variáveis expressão de COX-2 e MMP 9 e densidade de volume de fibras colágenas tipo I, em relação aos grupos de animais estudados.

Em relação à expressão da metaloproteinase tipo 2, no grupo controle (CS), houve aumento significativo de 24% no grupo ovariectomizado (COS). Quando realizado o treinamento físico (COT), houve um aumento de 72% e, na presença de dislipidemia (LDL-S), o aumento foi de 92%. No grupo dislipidêmico (LDL-OS), com a ovariectomia, os valores caíram 27% em relação do grupo LDLr-S e 18% em relação ao grupo COT, mas os valores ainda permaneceram acima daqueles observados nos grupos controle (42% em relação ao grupo CS e 14% em relação ao grupo COS). Quando realizado o treinamento no grupo dislipidêmico ovariectomizado LDLr-OT, os resultados obtidos demonstraram um aumento de 15% na comparação com o grupo ovariectomizado sedentário LDLr-OS e uma diminuição de 15% em relação ao grupo LDLr-S. Quando comparados com o grupo controle, houve um aumento de 64% em relação ao grupo CS, de 32% em relação ao grupo COS e uma diminuição de 5% em relação ao grupo COT.

Quando os dados do estresse oxidativo foram analisados, em relação à expressão de 8OHdG, houve uma diminuição dos índices para o grupo controle (CS); diminuição de 33% no grupo submetido à ovariectomia (COT) e diminuição de 39% no grupo submetido ao treinamento. Com a presença de dislipidemia (LDLr-S), houve uma diminuição de 51% em relação ao grupo CS, e no grupo dislipidêmico ovariectomizado (LDLrOS), houve diminuição de 85% em relação ao grupo CS, 78% no grupo COS, 76% em relação ao grupo COT e 70% em relação ao grupo LDLr-S.

Quando realizado o treinamento no grupo dislipidêmico ovariectomizado (LDLr-OT), os dados apresentaram um aumento de 152% em relação ao grupo LDLr-OS e uma diminuição nos grupos controle, com 63% para o grupo CS, 45% para o grupo COS e 40% para o grupo COT. Para os parâmetros relacionados à densidade de volume de fibras colágenas do tipo III, metaloproteinase 9 e inflamação (COX2), os valores obtidos para os grupos controles e dislipidêmicos não mostraram diferenças significativas em nenhum parâmetro (Tabela 3).

Tabela 1 – Anticorpos utilizados para detecção de proteínas

Anticorpo	Diluição	Marcação	Função	Fabricante
MMP2/72KDa	1:250	Citoplasma	Remodelamento do colágeno	sc-10736, Santa Cruz®
MMP9/KDa	1:300	Citoplasma	Remodelamento do colágeno	sc-6840, Santa Cruz®
COX 2	1:100	Citoplasma	Inflamação	sc-1745 P, Santa Cruz®
8-OHdG	1:100	Citoplasma	Estresse oxidativo	sc-66036, Santa Cruz®

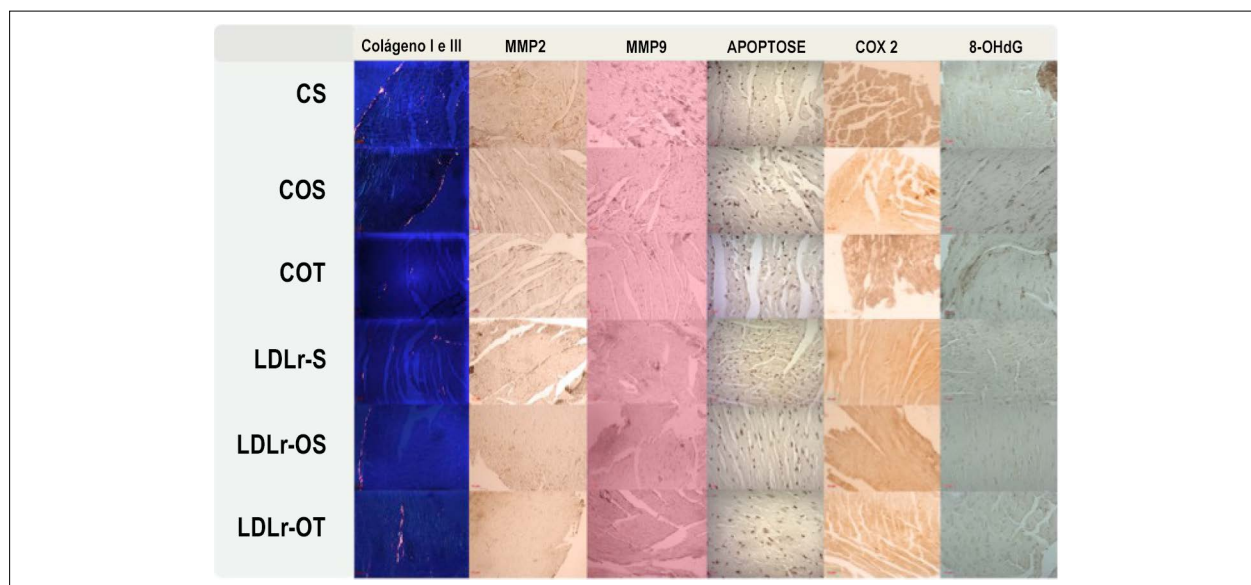


Figura 1 – Imunoexpressão de proteínas. CS: controle sedentário não-ovariectomizado; COS: controle ovariectomizado sedentário; COT: controle ovariectomizado treinado; LDLr-S: LDLr Knockout não sedentário ovariectomizado; LDLr-OS: LDLr Knockout ovariectomizado sedentário; LDLr-OT: LDLr Knockout ovariectomizado treinado.

Tabela 2 – Comparação da ciclo-oxigenase-2, densidade de volume das fibras colágenas I e metaloproteínase tipo 9, com os grupos estudados

Variáveis	CS	COS	COT	LDL-S	LDL-OS	LDL-OT	p*
COX-2	35,0 (23,9; 46,3)	46,5 (44,2; 79,7)	46,1 (31,3; 47,7)	47,7 (45,8; 63,1)	87,8 (42,5; 92,4)	49,4 (49,1; 50,9)	0,232
Vv [fc I]	0,21 (0,21; 0,43)	0,43 (0,21; 0,43)	-	-	0,21 (0,0; 0,41) ^{A,B,C}	0,0 (0,0; 0,21) ^{A,B,C}	< 0,001
MMP9	44,7 (40,1; 44,8)	40,9 (39,8; 45,6)	53,9 (48,6; 66,2)	53,0 (38,3; 58,1)	42,2 (27,3; 53,7)	64,1 (45,5; 93,9)	0,169

* Kruskal-Wallis. Dados expressos em mediana e percentis 25% e 75%. COX-2: ciclo-oxigenase-2; Vv [fc I]: densidade de volume das fibras de colágeno I; MMP 9: Metaloproteínase tipo 9; CS: controle não-ovariectomizado sedentário; COS: controle ovariectomizado sedentário; COT: controle ovariectomizado treinado; LDL-S: nocaute LDL ovariectomizado não sedentário; LDL-OS: nocaute sedentário ovariectomizado de LDL; LDL-OT: nocaute LDL ovariectomizado treinado. A: diferença estatisticamente significativa entre o grupo estudado e o grupo COS; B: diferença estatisticamente significativa entre o grupo estudado e o grupo COT; C: diferença estatisticamente significativa entre o grupo estudado e o grupo LDL-S.

Discussão

A atividade física é reconhecida como importante tratamento não farmacológico para várias doenças e condições, inclusive para a dislipidemia e a menopausa. Estudos apontam que as fibras colágenas estão presentes no processo de remodelamento do miocárdio, que ocorre devido ao envelhecimento e a outros fatores.^{17,18}

Nossos dados mostram que, no miocárdio, a expressão das fibras colágenas de tipo III não apresentaram diferenças entre os grupos e parâmetros. Em relação ao colágeno

tipo I, a ovariectomia e o treinamento trouxeram uma diminuição dos níveis apresentados em relação ao grupo controle ovariectomizado sedentário. Resultados similares aos encontrados neste estudo verificaram a mesma variável em animais após um período de obesidade induzida por uma dieta rica em gordura insaturada.¹⁹ Curiosamente, os achados relatados neste artigo possuem resultados semelhantes apenas mediante à atividade física proposta. Outro estudo no qual o infarto agudo do miocárdio foi induzido em ratos, observou-se o aumento gradativo do colágeno tipos I e III no período de 4 semanas. A cinética do aumento do colágeno I/III, em

Artigo Original

Tabela 3 – Comparação das variáveis Metaloproteinase tipo 2, Anti-8-Hydroxydeoxyguanosine e Densidade de Volume das fibras colágenas III (Vv [fc III]), com os grupos estudados

Variáveis	CS	COS	COT	LDL-S	LDL-OS	LDL-OT	p*
MMP 2	28,5 (4,0)	35,3 (9,1) ^A	49,0 (3,8) ^A	54,8 (52,0) ^A	40,5 (9,6) ^{A,B,C,D}	46,8 (31,0) ^{A,B,C,E}	< 0,001
8-OHdG	105,2 (7,6)	70,0 (10,8) ^A	64,9 (4,7) ^A	51,7 (0,5) ^A	15,3 (7,5) ^{A,B,C,D}	38,7 (8,4) ^{A,B,C,E}	< 0,001
Vv[fc III]	0,007 (0,037)	0,003 (0,024)	0,016 (0,067)	0,015 (0,057)	0,013 (0,062)	0,009 (0,043)	0,649

* ANOVA. Dados expressos em média e desvio padrão. A: diferença estatisticamente significativa entre o grupo estudado e o grupo CS; B: diferença estatisticamente significativa entre o grupo estudado e o grupo COS; C: diferença estatisticamente significativa entre o grupo estudado e o grupo TOC; D: diferença estatisticamente significativa entre o grupo estudado e o grupo LDL-S; E: diferença estatisticamente significativa entre o grupo estudado e o grupo LDL-OS. MMP2: Metaloproteinase tipo 2; 8OHdG: Anti-8-hidroxi-desoxi-guanosina; Vv [fc III]: densidade de volume das fibras de colágeno III; CS: controle não-ovariectomizado sedentário; COS: controle ovariectomizado sedentário; COT: controle ovariectomizado treinado; LDL-S: nocaute LDL ovariectomizado não sedentário; LDL-OS: nocaute sedentário ovariectomizado de LDL; LDL-OT: nocaute LDL ovariectomizado treinado.

combinação com a diminuição das fibras elásticas na área infartada após o IAM, ofereceu evidências de que a função cardíaca prejudicada após o IAM foi decorrente da cura ou do processo de cicatrização pós-infarto, com aumento da rigidez e menor flexibilidade do coração.²⁰

Nossos resultados sugerem que o período de envelhecimento neste estudo parece não interferir no aumento da expressão de fibras colágenas apresentadas em outros estudos.^{21,22} Entretanto, quando os grupos LDLr-OT foram avaliados, houve nítida redução do volume das fibras colágenas tipo I. Essa verificação ocorreu quando da utilização do treinamento proposto (intensidade ou duração).^{23,24}

As metaloproteinases do tipo 2 e 9 também participam do processo de remodelamento do tecido cardíaco, e estão presentes em várias patologias, como as doenças inflamatórias e cardiovasculares, dentre outras lesões.²⁴⁻²⁹ A expressão da metaloproteinase tipo 9 não apresentou diferenças entre os grupos e parâmetros. Em relação à metaloproteinase tipo 2, um aumento foi observado no grupo controle, com a ovariectomia e com o treinamento físico, até mesmo na presença da dislipidemia. Esse processo explica o fato de os índices de colágeno não estarem elevados, porque a degradação do colágeno e da matriz extracelular é feita através da atuação das metaloproteinases.^{25,30-32} A elevação das MMPs em pacientes com dislipidemias, encontrada em alguns estudos, sugere a participação das mesmas no processo de degradação da matriz em placas ateroscleróticas e nas suas rupturas, que fazem com que o núcleo fique exposto.^{17,33} Além disso, as MMPs são preditoras independentes para a progressão de doença renal e estão associadas independentemente com o aumento do risco de mortalidade.³⁴

A expressão de COX2, neste estudo, não apresentou significância estatística, o que indica que, em todos os grupos e parâmetros, não houve mudanças para esses dados. Assim, nesse parâmetro escolhido para verificar a inflamação, não foram observadas mudanças, o que mostra que os fatores associados aos grupos não interferem nessa avaliação.

O envelhecimento, a menopausa e a dislipidemia são fatores que também causam o estresse oxidativo.³⁻⁵ Nesta pesquisa, o estresse oxidativo foi verificado através da expressão de 8OHdG, e a ovariectomia diminuiu os valores deste parâmetro nos grupos dislipidêmico e controle, o que diverge dos resultados

encontrados em outros estudos.^{5,35} Quando o treinamento físico foi realizado, os valores diminuiram no grupo controle mas, no grupo dislipidêmico, eles apresentaram um aumento. Curiosamente, esse marcador parece não estar associado aos grupos propostos neste modelo experimental.

Conclusão

Os dados desta pesquisa indicam que o exercício físico influenciou positivamente os grupos controle e dislipidêmico no parâmetro de densidade e volume de fibras colágenas do tipo I e o grupo controle em relação ao estresse oxidativo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Brianezi L, Maifrino LBM; Obtenção de dados: Brianezi L, Ornelas E, Sousa LVA; Análise e interpretação dos dados: Brianezi L, Ornelas E, Gehrke FS, Fonseca FLA, Sousa LVA, Souza J, Maifrino LBM; Análise estatística: Brianezi L, Gehrke FS, Fonseca FLA, Souza J; Redação do manuscrito: Brianezi L, Ornelas E, Gehrke FS, Fonseca FLA, Alves BCA, Sousa LVA, Maifrino LBM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gehrke FS, Fonseca FLA, Alves BCA, Maifrino LBM.

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 da Universidade de São Judas Tadeu sob o número de protocolo 058. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

- Zanesco A, Antunes E. Effects of exercise training on the cardiovascular system: pharmacological approaches. *Pharmacol Ther.* 2007;114(3):307-17.
- Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and hypertension: an age-old debate. *Hypertension.* 2008;51(4):952-9.
- Humphreys V, Martin RM, Ratcliffe B, Duthie S, Wood S, Gunnell D, et al. Age-related increases in DNA repair and antioxidant protection: a comparison of the Boyd Orr Cohort of elderly subjects with a younger population sample. *Age Ageing.* 2007;36(5):521-6.
- Lee HC, Wei YH. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and apoptosis in aging. *Exp Biol Med (Maywood).* 2007; 232 (5): 592-606.
- David OJ, Ocwieja M, Meiser K, Emotte C, Jakab A, Wemer J, et al. Pharmacokinetics of fingolimod (FTY720) and a combined oral contraceptive coadministered in healthy women: drug-drug interaction study results. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012;50(8):540-4.
- Gobal FA, Mehta JL. Management of dyslipidemia in the elderly population. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2010;4(6):375-83.
- Ammar T. Effects of aerobic exercise on blood pressure and lipids in overweight hypertensive postmenopausal women. *J Exerc Rehabil.* 2015;11(3):145-50.
- Perrella J, Berco M, Cecutti A, Gerulath A, Bhavnani BR. Potential role of the interaction between equine estrogens, low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL) in the prevention of coronary heart and neurodegenerative diseases in postmenopausal women. *Lipids Health Dis.* 2003 Jun 20;2:4.
- Irigoyen MC, Paulini J, Flores LJ, Flues K, Bertagnolli M, Moreira ED, et al. Exercise training improves baroreflex sensitivity associated with oxidative stress reduction in ovariectomized rats. *Hypertension.* 2005;46(4):998-1003.
- Valença CN, Nascimento Filho JM, Germano RM. Mulher no climatério: reflexões sobre desejo sexual, beleza e feminilidade. *Saude Soc.* 2010;19(2):273-85.
- Mandarim-de-Lacerda CA, Pessanha MG. Stereology of the myocardium in embryos, fetuses and neonates of the rat. *Acta Anat (Basel).* 1995;154(4):261-6.
- Maifirino LBM, Araújo RC, Faccini CC, Liberti EA, Gama EF, Ribeiro AA, et al. Effect of exercise training on aging-induced changes in rat papillary muscle. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(5):356-60,373-7,387-92.
- Souza SB, Flues K, Paulini J, Mostarda C, Rodrigues B, Souza LE, et al. Role of exercise training in cardiovascular autonomic dysfunction and mortality in diabetic ovariectomized rats. *Hypertension.* 2007;50(4):786-91.
- Silva AS, Zanesco A. Exercício físico, receptores β -adrenérgicos e resposta vascular. *J Vasc Bras.* 2010;9(2):47-56.
- Morvan E, Lima NE, Machi JF, Mostarda C, De Angelis K, Irigoyen MC, et al. Metabolic, hemodynamic and structural adjustments to low intensity exercise training in a metabolic syndrome model. *Cardiovasc Diabetol.* 2013 Jun 18;12:89.
- Marcondes FK, Bianchi FJ, Tanno AP. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. *Braz J Biol.* 2002; 62(4A): 609-14.
- Biondo-Simões MLP, Alcantara EM, Dallagnol JC, Yoshizumi KO, Torres LFB, Borsato KS. Cicatrização de feridas: estudo comparativo em ratos hipertensos não tratados e tratados com inibidor da enzima conversora da angiotensina. *Rev Col Bras Cir.* 2006;33(2):74-8.
- Tampelini FS. Efeito do exercício físico aeróbio sobre os componentes fibroelástico e colágeno da aorta de ratos normotensos e hipertensos, sedentários e treinados aorta de ratos normotensos e hipertensos. [Internet]. [Citado em 2018 jan 12]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42131/tde-30052008-120037/pt-br.php> 10.11606/D.42.2008.tde-30052008-120037
- Silva DCT, Lima-Leopoldo AP, Leopoldo AS, Campos DHS, Nascimento AF, Oliveira JSA et al. Influência do tempo de exposição à obesidade induzida por dieta hiperlipídica sobre os colágenos Tipo I e III miocárdico. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(2):157-64.
- Yu Y, Yin G, Bao S, Guo Z. Kinetic alterations of collagen and elastic fibres and their association with cardiac function in acute myocardial infarction. *Mol Med Rep.* 2018;17(3):3519-26.
- Camelliti P, Borg TK, Kohl P. Structural and functional characterization of cardiac fibroblasts. *Cardiovasc Res.* 2005;65(1):40-51.
- Masson S, Latinim R, Saliom M, Fiordaliso F. Cardiac fibrosis and aging. In: Razzaque MS. *Fibrogenesis: Cellular and Molecular Basis.* New York:Kluwer Academic Publishers;2005.p.97-103.
- Thomas DP, McCormick RJ, Zimmerman SD, Vadlamudi RK, Gosselin LE. Aging- and training-induced alterations in collagen characteristics of rat left ventricle and papillary muscle. *Am J Physiol.* 1992;263(3 Pt 2):H778-83.
- Maifirino LBM, Araújo RC, Faccini CC, Liberti EA, Gama EF, Ribeiro AACM et al. Efeito do treinamento físico em alterações induzidas pelo envelhecimento no músculo papilar do rato. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(5):387-92.
- Polyakova V, Loeffler I, Hein S, Miyagawa S, Piotrowska I, Dammer S, et al. Fibrosis in endstage human heart failure: Severe changes in collagens metabolism and MMP/TIMP profiles, *Int J Cardiol.* 2011;151(1):18-33.
- Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiol Res.* 2006; 69:562-73
- Geurts N, Opendakker G, Van Den Steen P. Matrix Metalloproteinases as therapeutic targets in protozoan parasitic infections. *Pharmacol Ther.* 2012; 133(3):257-79.
- Kupai K, Szucs G, Cseh S, Hajdu I, Csonka C, Csont T, Ferdinandy P. Matrix metalloproteinase activity assays: Importance of zimography. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2010;61(2):205-9.
- Viegas KAS. Ação da angiotensina II no remodelamento da matriz extracelular perivascular em camundongos. Tese. São Paulo:Instituto de Ciências Biomédicas.Universidade de São Paulo; 2012.
- Wu SY, Yu YR, Cai Y, Jia LX, Wang X, Xiao CS, et al. Endogenous aldosterone is involved in vascular calcification in rat. *Exp Biol Med.* 2012; 237(1): 31-7.
- Parks WC, Mecham RP. Extracellular matrix degradation. New York: Springer; 2011.
- Nascimento DC, Durigan RCM, Tibana RA, Durigan JLC, Navalta JW, Prestes J. The Response of Matrix Metalloproteinase-9 and -2 to Exercise. *Sports Med.* 2015; 45(2):269-78.
- Basalyga DM, Simionescu DT, Xiong W, Baxter BT, Starcher BC, Vyavahare NR. Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: Role of matrix metalloproteinases. *Circulation.* 2004;110(22): 3480-7.
- Hsu T, Kuo K, Hung S, Huang PH, Chen JW, Tarnag DC. Progression of kidney disease in non-diabetic patients with coronary artery disease: predictive role of circulating matrix metalloproteinase-2, -3, and -9. *PLoS One.* 2013;8(7):e70132.
- Dantas AP, Tostes RC, Forbes ZB, Costa SG, Nigro D, Carvalho MH. In vivo evidence for antioxidant potential of estrogen in microvessels of female spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2002;39(2 Pt 2):405-11.



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

O Impacto do Exercício Físico na Inflamação, Stress Oxidativo e na Remodelação do Músculo Cardíaco

The Impact Of Exercise On Inflammation, Oxidative Stress And Remodelling In Cardiac Muscle

Fernando Mendes^{1,2,3,4} e Diana Martins^{1,5}

Politécnico de Coimbra - Departamento de Ciências Biomédicas Laboratoriais ESTeSC,¹ Coimbra – Portugal

Consórcio CNC.IBILI/ Centro de Biomedicina Inovadora e Biotecnologia (CIBB), Universidade de Coimbra,² Coimbra – Portugal

Instituto de Biofísica e Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR) área de Meio Ambiente Genética e Oncobiologia (CIMAGO), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra,³ Coimbra – Portugal

European Association for Professions in Biomedical Sciences,⁴ Bruxelas – Bélgica

ICS, Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto,⁵ Porto – Portugal

Minieditorial referente ao artigo: Efeitos do Treinamento Físico sobre o Miocárdio de Camundongos LDLr Knockout Ovariectomizadas: MMP-2 e -9, Colágeno I/III, Inflamação e Estresse Oxidativo

O envelhecimento está naturalmente associado à diminuição de algumas, senão todas, as funções fisiológicas, nomeadamente perda da densidade da massa óssea (DMO) e força, relacionada à perda de massa muscular.¹⁻³

Essa perda de massa muscular acontece principalmente devido a um desequilíbrio entre a síntese de proteína muscular e o colapso da proteína muscular. O aumento de fatores catabólicos, tais como o estresse oxidativo e a inflamação, contribui significativamente para o processo acima mencionado. Todavia, o enfraquecimento da força e perda muscular não é linear, ocorrendo de maneira distinta em ambos os sexos. Outros fatores, como a queda dos níveis hormonais como consequência do fenómeno da menopausa, também são considerados responsáveis por esse processo.¹ De fato, alguns autores propuseram que, entre as mulheres, uma perda acelerada de massa muscular e força surge mais cedo em relação aos homens, próximo à época da menopausa.¹ Um conjunto de evidências sustenta que a diminuição da massa muscular pode estar relacionada com a diminuição de estrogênio que caracteriza os anos da menopausa.³

O presente estudo publicado na *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* por Brianezi et al.,⁴ propôs investigar os efeitos do treinamento físico aeróbico sobre o ventrículo esquerdo de camundongos ovariectomizadas, com *knockout* de lipoproteínas de baixa densidade (LDL *knockout*), simulando os efeitos da menopausa, do exercício e seus efeitos sobre os músculos dos camundongos.

Sabe-se que a diminuição de estrogênio contribui para a perda da DMO, bem como para a redistribuição de gordura subcutânea para a área visceral, e está associada ao aumento

do risco de doenças cardiovasculares, afetando a qualidade de vida das mulheres. Para piorar o impacto indesejado da menopausa sobre a saúde das mulheres, a diminuição dos níveis de estrogênio também pode ter um efeito direto sobre o tecido muscular.^{1,3}

A fim de melhor compreender os efeitos mencionados acima, Brianezi et al.,⁴ elaboraram o seguinte experimento: um grupo de trinta animais foi dividido em 6 grupos, cada um com 5 camundongos, controle sedentário não ovariectomizado, controle sedentário ovariectomizado, controle treinado ovariectomizado, sedentário LDL-*knockout* não ovariectomizado, sedentário LDL-*knockout* ovariectomizado e treinado LDL-*knockout* ovariectomizado. Os animais foram ovariectomizados aos 9 meses de acordo com o protocolo descrito. Em seguida, os animais foram expostos a dois testes diferentes: um teste de treinamento máximo e um de treinamento de exercícios. Depois, os animais foram eutanaziados e parâmetros, tais como densidade volumétrica das fibras colágenas dos tipos I e III, metaloproteínases da matriz (MMP) 2 e 9, além do estresse oxidativo, foram avaliados. Os resultados revelaram que o protocolo de exercício alterou o volume de fibras colágenas do tipo I e os parâmetros de remodelamento do colágeno (MMP-2), e ainda reduziu o parâmetro de estresse oxidativo do 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG).

Nas mulheres, o envelhecimento do sistema vascular apenas ocorre devido à diminuição da função dos ovários, em conjunto com a diminuição dos hormônios circulantes associados, em particular o estrogênio.⁵ Embora os fatores de risco, idade e deficiência de estrogênio estejam bem caracterizados, o mecanismo de ação do estrogênio na vasculatura comprometida pelo envelhecimento não está bem esclarecido. A inflamação está associada com o envelhecimento do sistema vascular, principalmente devido aos níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose do tumoral (TNF), que também induz a MMP. Por exemplo, a MMP2 pode clivar especificamente a big endothelin-1, indicando a função desta enzima proteolítica na parede vascular. Além disso, um estudo interessante encontrou um aumento na atividade de MMP2 nas artérias mesentéricas de animais idosos/deficientes em estrogênio, que foi restabelecida quando os animais foram tratados

Palavras-chave

Doença da Artéria Coronária; Exercício; Menopausa; Dislipidemia; Atividade Física; Colágeno; Estresse Oxidativo; Inflamação; Camundongos.

Correspondência: Fernando Mendes •

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra - Departamento de Ciências Biomédicas Laboratoriais, Gabinete 1.9 - Rua 5 de Outubro - SM Bispo - Apartado 7006. Código Postal 3046-854 Coimbra – Portugal
E-mail: fjmendes@estescoimbra.pt

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190735>

com um agente antiinflamatório inibidor de TNF.⁶ Além disso, uma fonte importante de MMP-9 são os leucócitos, que desempenham um papel fundamental no processo inflamatório, indicando que as MMPs são moduladoras críticas de doença cardiovascular em um modelo de envelhecimento/deficiência de estrogênio.

Embora a reposição de estrogênio tenha sido proposta para o controle dos riscos associados ao envelhecimento nas mulheres, sua eficácia é controversa. A atividade física parece ser uma alternativa eficaz para a suplementação de estrogênio para as mulheres na pós-menopausa, melhorando a capacidade aeróbica e as adaptações fisiológicas do sistema cardiovascular.⁷⁻⁹

Curiosamente, há evidências relacionadas à perda de estrogênio nos camundongos, o que indica uma função nas propriedades contráteis do músculo. Wohlers et al.,¹⁰ estudaram as propriedades contráteis do músculo de camundongos ovariectomizados e demonstraram baixa capacidade de fosforilação em monofosfato-adenosina proteína quinase ativada (AMP-Q).¹⁰ Essa proteína é importante para a captação de glicose e oxidação lipídica no músculo, tendo implicações na geração de energia, necessária para produzir as contrações musculares.^{1,11,12}

Associada à atividade física está a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS), que pode causar danos às proteínas e lipídios das membranas celulares, assim como ao DNA mitocondrial e nuclear, em caso de estresse oxidativo, podendo resultar em lesão celular grave ou irreversível.^{13,14}

Novais et al.,¹⁵ relataram que, após oito semanas de treinamento de exercício realizado pelo grupo de mulheres hipertensas na menopausa, foi verificado o aumento das enzimas superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT), agentes antioxidantes, que desempenham um papel fundamental na modulação do estresse oxidativo. Também em estudos com animais, Claudio et al.,¹⁶ demonstraram que os programas de treinamento intervalado de oito semanas aumentaram significativamente a expressão da SOD e CAT, contribuindo para a redução da geração de superóxido cardíaco em

camundongos ovariectomizados, nesse caso, com hipertensão, o que pode prevenir a doença coronária nas mulheres hipertensas na pós-menopausa.^{1,7,14}

Brianezi et al.,⁴ concluem que o treinamento aeróbico de intensidade moderada age sobre o volume das fibras colágenas e sobre o remodelamento do colágeno, com redução do estresse oxidativo nos ventrículos esquerdos dos camundongos LDLr *Knockout* ovariectomizados. Sabe-se que, depois da menopausa, diferentes fatores contribuem para a redução da massa muscular.¹⁶ A combinação de inatividade física e a ingestão de proteínas seguramente contribuem para o aumento desse processo,¹⁶ associadas ao aumento do estresse oxidativo, caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção e a remoção de radicais livres, geralmente em decorrência de um sistema antioxidante inadequado.^{16,17} O estresse oxidativo está relacionado com uma produção elevada de EROs a partir das mitocôndrias, que pode induzir a apoptose celular.¹⁸ Isso significa que o DNA mitocondrial pode ser danificado devido ao estresse oxidativo, afetando a capacidade das mitocôndrias de gerar energia, contribuindo para uma maior susceptibilidade à apoptose que, por fim, acelera a atrofia ou a morte das fibras musculares e diminui a massa muscular.¹

Vistos em conjunto, os resultados de Brianezi et al.,⁴ concluem que o exercício físico contribui positivamente para influenciar os grupos controle e dislipidêmico no parâmetro de densidade e volume de fibras colágenas do tipo I e o grupo controle em relação ao estresse oxidativo. Os mecanismos subjacentes à fisiopatologia das alterações provocadas pela menopausa são complexos e envolvem a desregulação estrogênio-MMP-metabólica com as alterações vasculares ocasionadas pelo envelhecimento.

Agradecimentos

Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), Portugal (Projetos estratégicos UID/NEU/04539/2013 e UID/NEU/04539/2019), e COMPETE-FEDER (POCI-01-0145-FEDER-007440).

Referências

1. Maltais ML, Desroches J, Donne IJ. Changes in muscle mass and strength after menopause. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2009;9(4):186-97.
2. Carter CS, Justice JN, Thompson L. Lipotoxicity, aging, and muscle contractility: does fiber type matter? *GeroScience.* 2019;41(3):297-308.
3. Calmels P, Vico L, Alexandre C, Minaire P. Cross-sectional study of muscle strength and bone mineral density in a population of 106 women between the ages of 44 and 87 years: relationship with age and menopause. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1995;70(2):180-6.
4. Brianezi L, Ornelas E, Gehrke FS, Fonseca LA, Alves BC, Sousa VA, et al. Efeitos do treinamento físico sobre o miocárdio de camundongos LDLr *Knockout* ovariectomizados: MMP-2c-9, Colágeno I/II, inflamação e estresse oxidativo. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(1):100-105.
5. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2009;27(2):1719-42.

Minieditorial

6. Lekontseva O, Jiang Y, Davidg ST. Estrogen replacement increases matrix metalloproteinase contribution to vasoconstriction in a rat model of menopause. *J Hypertens*.2009;27(8):1602-8.
7. Lin YY, Lee SD. Cardiovascular Benefits of Exercise Training in Postmenopausal Hypertension. *Int J Mol Sci*.2018;9.pii e2523
8. Myers J. Cardiology patient pages. Exercise and cardiovascular health. *Circulation*.2003;107(1):e2-5.
9. Fagard FH. Exercise Therapy in Hypertensive Cardiovascular Disease. *Prog Cardiovasc Dis*.2011;53(6):404-11.
10. Wohlers L M,Sweeney SM., Ward CW, Lovering R M, Spangenburg E E. Changes in contraction-induced phosphorylation of AMP-activated protein kinase and mitogen-activated protein kinases in skeletal muscle after ovariectomy. *J Cell Biochem*. 2009; 107(1):171-8.
11. Jørgensen S B, Richter E A, Wojtaszewski JJ F P. Role of AMPK in skeletal muscle metabolic regulation and adaptation in relation to exercise. *J Physiol*.2006;574(Pt1):17-31.
12. Osler ME, Zierath JR. Minireview: Adenosine 5'-Monophosphate-Activated Protein Kinase Regulation of Fatty Acid Oxidation in Skeletal Muscle. *Endocrinology*.2008;149(3):935-41.
13. Cheng TL,Lin YY, Su CT, Hu CC, Yang AL. Improvement of Acetylcholine-Induced Vasodilation by Acute Exercise in Ovariectomized Hypertensive Rats. *Chin J Physiol*. 2016;59(3):165-72.
14. Claudio ER, Almeida SA, Mengal V, Brasil GA, Santuzzi CH, Tiradentes RV. Swimming training prevents coronary endothelial dysfunction in ovariectomized spontaneously hypertensive rats. *Braz J Med Biol Res*. 2017;50(1):e5495
15. Novais IP, Jarrete AP, Puga G, Araujo HN, Delbin MA, Zanesco A. Effect of aerobic exercise training on GMP levels and blood pressure in treated hypertensive postmenopausal women. *Motriz*. 2017;23(1):1-6.
16. Signorelli S S,Neri S, Sciacchitano S, Pino LD, Costa MP, Marchese G, et al. Behaviour of some indicators of oxidative stress in postmenopausal and fertile women. *Maturitas* .2006;53(1):77-82.
17. Pansini F, Cervellati C, Guariento A, Stacchini MA, Castaldini C, Bernardi A, et al. Oxidative stress, body fat composition, and endocrine status in pre- and postmenopausal women. *Menopause*.2008;15(1):112-8.
18. Hiona A, The role of mitochondrial DNA mutations in aging and sarcopenia: Implications for the mitochondrial vicious cycle theory of aging. *Exp Gerontol*.2008;43(1):24-33.



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

A Calcificação no Arco Aórtico na Radiografia de Tórax de Rotina está Forte e Independentemente Associada ao Padrão Não-Dipper de Pressão Arterial

Aortic Arch Calcification on Routine Chest Radiography is Strongly and Independently Associated with Non-Dipper Blood Pressure Pattern

Adem Adar,¹ Orhan Onalan,¹ Fahri Cakan,¹ Ertan Akbay,¹ Ekrem Karakaya¹

Karabuk University Faculty of Medicine – Cardiology,¹ Karabuk – Turquia

Resumo

Fundamento: A pressão arterial não-dipper é uma das causas mais importantes de lesão de órgão-alvo da hipertensão e de eventos cardiovasculares futuros. Atualmente, não há uma ferramenta prática para prever o padrão não-dipper de pressão arterial.

Objetivos: O objetivo deste estudo foi investigar a relação entre a calcificação no arco aórtico detectada no raio de tórax e o padrão não-dipper de pressão arterial.

Métodos: Todos os pacientes encaminhados para monitorização ambulatorial da pressão arterial foram abordados para participação no estudo. A pressão arterial não-dipper foi definida como a redução de $\leq 10\%$ da pressão arterial sistólica noturna quando comparada com os valores diários. A calcificação no arco aórtico foi avaliada através de radiografia do tórax e a concordância interobservador foi analisada utilizando a estatística kappa. Análises de regressão logística uni e multivariada foram realizadas para avaliar a associação entre a calcificação no AA e o padrão PADV. Valores de p bicaudais $< 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: Ao todo, 406 pacientes (idade mediana: 51,3) foram incluídos. Desses, 261(64%) apresentavam padrão não-dipper de pressão arterial. De modo geral, a prevalência de calcificação no arco aórtico foi de 230 (57%). O grupo não-dipper apresentou prevalência significativamente maior de calcificação no arco aórtico (70% vs. 33%, $p < 0,0001$) em relação ao grupo dipper. A presença de calcificação no arco aórtico foi um preditor forte e independente de padrão não-dipper de pressão arterial (OR = 3,919; IC: 95% 2,39-6,42) em análise multivariada.

Conclusões: A presença de calcificação no arco aórtico em raio-x de tórax simples está forte e independentemente associada à presença de padrão não-dipper de pressão arterial. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):109-117)

Palavras-chave: Aorta Torácica/fisiopatologia; Calcificação; Calcínose; Cardiomiopatias; Hipertensão/diagnóstico por imagem; Função Ventricular Esquerda; Anti-Hipertensivos/uso terapêutico; Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial; Frequência Cardíaca.

Abstract

Background: Non-dipper blood pressure (NDBP) is one of the important causes of hypertension-related target organ damage and future cardiovascular events. Currently, there is no practical tool to predict NDBP pattern.

Objectives: The aim of this study was to investigate the relationship between aortic arch calcification (AAC) on chest radiography and NDBP pattern.

Methods: All patients referred for ambulatory BP monitoring test were approached for the study participation. NDBP was defined as the reduction of $\leq 10\%$ in nighttime systolic BP as compared to the daytime values. AAC was evaluated with chest radiography and inter-observer agreement was analyzed by using kappa statistics. Univariate and multivariate logistic regression analysis was conducted to assess the association of AAC and NDBP pattern. A 2-tailed p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 406 patients (median age: 51.3) were included. Of these, 261(64%) had NDBP pattern. Overall, the prevalence of AAC was 230 (57%). Non-dipper group had significantly higher prevalence of AAC (70% vs. 33%, $p < 0.0001$) as compared to the dipper group. Presence of AAC was a strong and independent predictor of NDBP pattern (OR 3.919, 95%CI 2.39 to 6.42) in multivariate analysis.

Conclusions: Presence of AAC on plain chest radiography is strongly and independently associated with the presence of NDBP pattern. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):109-117)

Keywords: Thoracic, Aorta/physiopathology; Calcification; Calcinosi; Cardiomyopathies; Hypertension/imaging diagnosis; Ventricular Function, Left; Antihypertensive Agents/therapeutic use; Blood Pressure Monitoring Ambulatory; Heart Rate.

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

Correspondência: Adem Adar •

Karabuk University Faculty of Medicine – Cardiology, 78050, Karabuk – Turquia

E-mail: dradaradem@gmail.com

Artigo recebido em 19/08/2018, revisado em 28/02/2019, aceito em 20/03/2019

DOI: 10.5935/abc.20190229

Introdução

A hipertensão (HT) é a doença cardiovascular mais comum e é a principal causa de morbimortalidade cardiovascular. A pressão arterial (PA) segue um padrão circadiano, com queda noturna de 10% ou mais, se comparada com a PA diurna. A PA não-dipper (PADV) é definida como a ausência de descenso noturno normal da PA na comparação com as medições diurnas. O padrão PADV está associado à gravidade da doença, hipertrofia ventricular esquerda (HVE), proteinúria, formas secundárias de HT e resistência à insulina.¹⁻⁴ Várias formas de hipertensão, dentre elas o padrão PADV, só podem ser detectadas através da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). Além disso, a MAPA é superior a medidas da PA em consultório na predição do risco cardiovascular.^{5,6} Entretanto, a utilização da MAPA em populações não-selecionadas não é prática e, atualmente, não existe uma ferramenta prática para prever o padrão PADV.

O padrão PADV vem demonstrando estar estreitamente relacionado com a rigidez arterial.^{4,7,8} A calcificação vascular desempenha um papel importante para o desenvolvimento da rigidez arterial.^{9,10} Do mesmo modo, a calcificação no arco aórtico (AA) tem demonstrado uma estreita relação com a rigidez arterial.^{11,12} Assim sendo, nossa hipótese é a de que a calcificação no AA detectada no raio-x de tórax poderá prever o padrão PADV.

Métodos

População do estudo

Todos os pacientes que foram encaminhados para o exame da MAPA foram abordados para participação no estudo. A indicação para o exame da MAPA foi deixado a critério do médico. Os seguintes critérios de inclusão foram aplicados: 1) Idade $\geq$ 18 anos; 2) Taxa de medida de pressão arterial válida de $>85\%$ durante o exame da MAPA. Trabalhadores noturnos, pacientes com raios-x de tórax inadequados, gravidez ou suspeita de gravidez, histórico de doença valvar cardíaca moderada a grave, malignidade, cirurgia cardíaca ou torácica, doença arterial coronária, doença cerebrovascular e vascular periférica foram excluídos do estudo. Radiografias do tórax posterior/anterior e ecocardiografia transtorácica foram realizadas em todos os pacientes. Os sujeitos elegíveis foram submetidos a uma avaliação global, incluindo a documentação do histórico médico, exame físico e medições das variáveis laboratoriais. O índice de massa corporal foi calculado como peso em quilos, dividido pela altura em metros quadrados. O diabetes foi definido como indivíduos tratados com insulina ou antidiabéticos orais. A hipertensão e a hiperlipidemia foram definidas como o uso de drogas anti-hipertensivas ou medicamentos para reduzir níveis de lipídio, respectivamente. O Comitê de Ética Institucional aprovou o protocolo do estudo. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o padrão circadiano da PA: grupos não-dipper e dipper.

A monitorização ambulatorial da pressão arterial

Os exames da MAPA podem ser realizados usando um dispositivo de monitoramento Mobil-O-Graph (M-o-G;

LEM, Alemanha). A primeira hora foi eliminada da análise. As leituras de PA foram obtidas automaticamente em intervalos de 30 minutos e foram incluídas na análise se $>85\%$ das aferições fossem válidas. Os valores da pressão arterial diurnos, noturnos e de 24h, e o percentual de queda da PA sistólica noturna versus a diurna foram registrados. As definições padrão de horas diurnas (07h às 23h) e noturnas (23h às 07h) foram modificadas, apropriadamente, com base no *feedback* dos pacientes. O padrão PADV foi definido como a redução de $\leq 10\%$ na PA sistólica noturna em relação à PA sistólica diurna.

Avaliação da calcificação no AA

Todos os pacientes foram submetidos a raios-x do tórax realizados em projeção posteroanterior (PA). A radiografia padrão ao tórax com projeção PA (40 cm $\times$ 40 cm; Curix HT 1.000G Plus, Agfa, Mortsel, Bélgica) foi obtida com o paciente de pé (Thoramat, Siemens, Erlangen, Alemanha). A distância do paciente foco foi de 150 cm. Utilizou-se um controle automático de exposição com tubo fixo de 117 kV. Foi observada a presença de calcificação no botão aórtico. A calcificação no AA foi graduada como se segue: Grau 0, sem calcificação visível; Grau 1, pequenos pontos de calcificação ou calcificação fina; Grau 2, uma ou mais áreas de calcificação espessa, e Grau 3, calcificação circular no botão aórtico¹³ (Figura 1). Ao todo, 100 radiografias do tórax foram selecionadas aleatoriamente para avaliação da calcificação no AA e analisadas independentemente por dois cardiologistas, alheios ao resultado dos dados da MAPA do paciente, a fim de verificar a confiabilidade do diagnóstico de calcificação no AA. Os valores de Kappa foram detectados como 0,812 e $p < 0,001$.

Exames laboratoriais

Amostras de sangue venoso foram coletadas de cada participante em condições de jejum. A glicemia de jejum, o colesterol total, o colesterol lipoproteína de alta densidade, o colesterol lipoproteína de baixa intensidade, triglicerídeos e a creatinina foram medidos através de métodos laboratoriais padrão. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada usando a equação creatinina CKD-EPI.¹⁴

Exame ecocardiográfico

Todos os pacientes foram examinados na posição decúbito lateral esquerda usando um sistema disponível comercialmente (Vivid 4 GE Medical System, Horten, Noruega) com um transdutor de matriz faseada a 3.5-MHz. Os parâmetros convencionais Modo-M e Modo-B foram medidos de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia. Os diâmetros diastólico (DDFVE) e sistólico final do ventrículo esquerdo (DSFVE), e a espessura da parede posterior (EPP) e do septo intraventricular (eSIV) foram medidos. A fração de ejeção ventricular esquerda foi medida usando o método Teichholz. A massa ventricular esquerda (MVE) foi calculada pela equação de Devereux: $MVE = 0,8\{1,04[(DDFVE + eSIV + EPP)^3 - DDFVE^3]\} + 0,6$.¹⁵ O índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) foi obtido pela divisão da MVE pela área da superfície corporal. A HVE foi definida como $IMVE > 115 \text{ g/m}^2$ para homens e 95 g/m^2 para mulheres.¹⁶ Com base na espessura relativa da parede ($2 \times EPP/DDFVE$) e na presença ou ausência

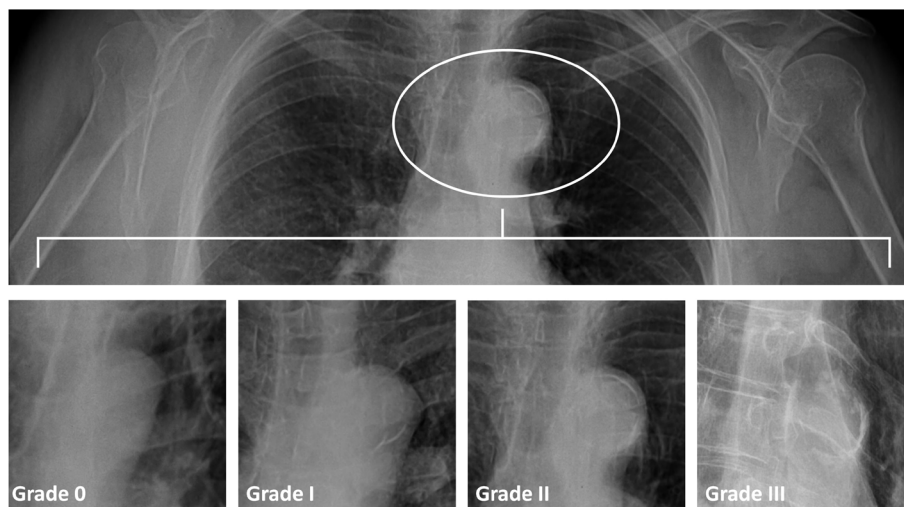


Figura 1 – Graduação de calcificação no arco aórtico.

de HVE, vários tipos de padrões geométricos do VE foram definidos (geometria normal, HVE concêntrica, HVE excêntrica, e remodelamento concêntrico).

Análise estatística

Variáveis contínuas foram expressas como média (desvio padrão) ou mediana (intervalo interquartil (IIR)), e variáveis categóricas como números (percentuais). As distribuições de variáveis contínuas entre os grupos de estudo foram testadas usando o teste Kolmogorov–Smirnov. Os dados normalmente distribuídos foram comparados usando o t-teste de amostras independentes e os dados com distribuição não normal foram comparados usando o teste U de Mann-Whitney. Os dados categóricos foram comparados usando o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando necessário.

Análises de regressão logística uni e multivariadas foram conduzidas para avaliar a associação de calcificação no AA e o padrão PADV. Na análise de regressão multivariada (método Enter), o tamanho do efeito foi ajustado para variáveis com nível de significância na análise univariada de $p < 0,1$. Foram estimadas as razões de chance ajustadas (ORa) com os intervalos de confiança de 95%. Valores bicaudais de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Todas as análises estatísticas foram feitas com o programa IBM SPSS Statistics for Windows, Versão 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA).

Resultados

Ao todo, 406 pacientes (idade média: 51 anos;¹³ 58% mulheres) foram incluídos. Duzentos e sessenta e um (64%) apresentavam padrão PADV e foram classificados como “grupo não dipper”. Os 145 pacientes restantes (36%) que apresentavam padrão dipper de PA foram classificados como “grupo dipper”. Em relação ao grupo dipper, o grupo não dipper era formado por indivíduos mais idosos ($p < 0,001$), com maior IMVE ($p = 0,007$), prevalência de HVE ($p = 0,013$), prevalência

de hipertensão ($p = 0,049$) e níveis séricos mais elevados de triglicerídeos ($p = 0,013$). A TFG foi significativamente mais baixa no grupo não dipper ($p < 0,0001$). Os grupos foram semelhantes no que diz respeito às outras características basais, apresentadas na Tabela 1.

Não houve diferenças nos valores da PAD diurna, a PAS de 24 horas e a PAD de 24 horas entre os grupos não dipper e dipper. Entretanto, a PAS diurna foi mais baixa nos grupos não-dipper ($p = 0,012$). Além disso, os valores da PAS noturna ($p < 0,0001$) e da PAD noturna ($p < 0,0001$) foram significativamente mais altos no grupo não-dipper (Tabela 2).

A prevalência de calcificação no AA foi de 57% na nossa população de estudo. O grupo não-dipper apresentou prevalência significativamente mais elevada de calcificação no AA (grau ≥ 1) na radiografia de tórax ($p < 0,0001$), quando comparado com o grupo dipper (Tabela 3).

A idade, o índice de massa corporal, o sexo feminino, a hipertensão, a TFG, o IMVE, a presença de HVE, o padrão geométrico do VE de hipertrofia concêntrica e a calcificação no AA foram associados à presença do padrão PADV na análise de regressão logística univariada com um valor de p menor que 0,1 (Tabela 4). Desses, a idade, o índice de massa corporal, o sexo feminino, a hipertensão, a TFG, o IMVE, a presença de HVE e a calcificação do AA foram incluídos no modelo de regressão multivariada. Na análise de regressão multivariada, a presença de calcificação no AA na radiografia do tórax (OR 3,919; IC 95% 2,392-6,421) foi o único preditor independente de padrão PADV (Tabela 5).

Discussão

O padrão não-dipper de PA é uma das causas mais importantes de lesão de órgão-alvo da hipertensão e de eventos cardíacos futuros.^{1,5,6} Neste estudo, a presença de calcificação no AA ao raio-x do tórax foi um preditor forte e independente do padrão PADV.

Tabela 1 – Características basais dos grupos de estudo

	Não-Dipper (n = 261)	Dipper (n = 145)	Valor de p
Idade (anos)	54 (13)	47 (14)	< 0,001
Peso (kg)	80 (13)	79 (13)	0,336
Altura (cm)	165 (8)	166 (9)	0,084
Área da superfície corpórea (m ²)	1,90 ± 0,18	1,90 ± 0,18	0,864
Índice de massa corporal (kg/m ²)	29 (5)	28 (4)	0,067
Sexo feminino (n, %)	160 (61,3)	76 (52,4)	0,061
Obesidade (n, %)	106 (40,6)	51 (35,2)	0,281
Hipertensão (n, %)	135 (51,7)	60 (41,4)	0,049
Diabetes (n, %)	59 (22,6)	25 (17,2)	0,201
Hiperlipidemia (n, %)	42 (16,1)	26 (17,9)	0,634
Tabagismo (n, %)	45 (17,2)	34 (23,4)	0,130
Inibidores da ECA (n, %)	71 (27,2)	33 (22,8)	0,326
Bloqueadores de receptores da angiotensina (n, %)	27 (10,3)	16 (11)	0,829
Bloqueadores dos canais de cálcio (n, %)	30 (11,5)	18 (12,4)	0,783
Betabloqueadores (n, %)	24 (9,2)	16 (11,0)	0,551
Diuréticos (n, %)	29 (11,1)	21 (14,5)	0,322
Creatinina (mg/dL)	0,80 (0,20)	0,8 (0,3)	0,910
Taxa de filtração glomerular (mL/min/1.73m ²)	98 ± 13	103 ± 26	< 0,0001
Colesterol total (mg/dL)	190 ± 39,5	195 ± 39,3	0,200
Triglicerídeos (mg/dL)	190 (40)	172 (83)	0,013
Lipoproteína de baixa densidade (mg/dL)	112 ± 32	114 (33)	0,816
Lipoproteína de alta densidade (mg/dL)	47 (11)	46 (12)	0,528
Glicemia (mg/dL)	107 (31)	103 (30)	0,088
Diâmetro do átrio esquerdo (mm)	35 (4)	34 (4)	0,070
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)	65 ± 6	64 (5)	0,437
Índice de massa ventricular esquerda (gr/m ²)	93 (20)	87 (18)	0,007
Hipertrofia ventricular esquerda (n, %)	61 (23,4)	19 (13,1)	0,013
Geometria ventricular esquerda (n, %)			
Normal	49 (18,8%)	30 (20,7%)	0,640
Remodelação concêntrica	151 (57,9%)	96 (66,2%)	0,099
Hipertrofia excêntrica	19 (7,3%)	5 (3,4%)	0,117
Hipertrofia concêntrica	42 (16,1%)	14 (9,7%)	0,072

Variáveis contínuas são apresentadas como mediana (intervalo interquartil) ou média (desvio padrão); variáveis categóricas são apresentadas como número (percentual). ECA: enzima conversora da angiotensina.

O diagnóstico da hipertensão é geralmente baseado nas medidas diurnas da PA em consultório, e a pressão arterial noturna e a PADV são negligenciadas na prática clínica. Entretanto, a associação da pressão arterial noturna e da PADV com a lesão de órgão-alvo da hipertensão é mais robusta do que a hipertensão diurna.¹⁷⁻¹⁹ Os pacientes com padrão PADV apresentam alto risco de lesão de órgão-alvo, inclusive infarto do miocárdio, HVE, doença da artéria carótida, doença renal crônica e acidente vascular cerebral.^{2-4,20} No estudo Ohasama, a atenuação do descenso noturno da pressão arterial foi associada ao risco de morte cardiovascular.²¹ A cada 5% de

redução na queda da pressão arterial noturna, o risco de mortalidade cardiovascular aumentava em 20%. Além disso, essa associação foi observada não apenas em indivíduos hipertensos, mas também em indivíduos normotensos.²¹ Adicionalmente, a morbimortalidade cardiovascular pode ser reduzida através da melhoria do controle da pressão arterial noturna.²² Desse modo, um tratamento eficaz da hipertensão também deve incluir o controle da pressão arterial noturna. Atualmente, a MAPA permanece o único método para diagnóstico das variações da PA noturna. Infelizmente, ela é uma ferramenta relativamente cara, inconveniente para

Tabela 2 – Variáveis da pressão arterial ambulatorial dos grupos de estudo

	Não-Dipper (n = 261)	Dipper (n = 145)	Valor de p
PAS média diurna (mmHg)	124 (14)	127 (13)	0,012
PAD média diurna (mmHg)	77 (11)	79 (11)	0,407
PAS média noturna (mmHg)	122 (15)	108 (12)	<0,0001
PAD média noturna (mmHg)	74 (10)	67 (10)	<0,0001
PAS média de 24h (mmHg)	124 (14)	121 (12)	0,108
PAD média de 24h (mmHg)	76 (10)	75 (10)	0,127
Mudança na PAS (mmHg)	1,9 (7)	19 (5)	<0,0001
Mudança na PAD (mmHg)	4 (8)	14 (10)	<0,0001

Variáveis contínuas são apresentadas como mediana (intervalo interquartil) ou média (desvio padrão). PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Tabela 3 – Graus de calcificação do arco aórtico nos grupos de estudo

	Não-Dipper (n = 261)	Dipper (n = 145)	Valor de p
Calcificação do arco aórtico (n, %)			
Grau 0	79 (30,3)	97 (66,9)	< 0,0001
Grau 1	107 (41,0)	36 (24,8)	
Grau 2	62 (23,8)	11 (7,6)	
Grau 3	13 (5,0)	1 (0,7)	
Grau de calcificação do arco aórtico ≥ 1 (n, %)	182 (69,7)	48 (33,1)	< 0,0001
Grau de calcificação do arco aórtico ≥ 2 (n, %)	75 (28,7)	12 (8,3)	< 0,0001
Grau de calcificação do arco aórtico ≥ 3 (n, %)	13 (5,0)	1 (0,7)	0,023

uso rotineiro e não está amplamente disponível. Além disso, pode não ser prático realizar a MAPA em todo paciente hipertenso. Uma ferramenta prática e de baixo custo pode ajudar na filtragem de pacientes não selecionados para a MAPA. Consequentemente, neste estudo, nós demonstramos que a calcificação no AA na radiografia de tórax simples (uma ferramenta de baixo custo e amplamente disponível) tem forte capacidade preditiva para o padrão PADV.

Existem vários mecanismos possíveis que podem explicar a relação entre a calcificação no AA e o padrão PADV. Em primeiro lugar, a calcificação no AA mostrou uma forte correlação com a calcificação da glândula pineal, que pode reduzir a secreção de melatonina durante o sono.²³ A melatonina desempenha um papel fundamental na regulação da pressão arterial noturna.²⁴⁻²⁶ A atividade do sistema nervoso autonômico está envolvido no controle da variação circadiana da PA^{27,28} e o equilíbrio simpato-vagal prejudicado, com aumento da atividade simpática nervosa e/ou redução da atividade vagal, tem sido documentado dentre os não dippers.^{29,30} A melatonina modifica o equilíbrio entre o sistema simpático e parassimpático em favor do sistema parassimpático. Ela também reduz a pressão arterial noturna através do seu efeito vasodilatador arterial direto.²⁵ Da mesma forma, a melatonina exógena demonstrou reduzir a PA noturna.^{31,32} Assim, a redução da secreção de melatonina durante o período noturno pode prejudicar significativamente a queda da PA noturna. Em segundo lugar, a calcificação no AA está intimamente relacionada com a rigidez vascular e a perda de complacência arterial³³ que, por sua vez, pode

prejudicar a capacidade de relaxamento arterial. A queda noturna de PA prejudicada mostrou estar independentemente associada com a rigidez aórtica nos pacientes com HT noturna.³⁴ Além disso, verificou-se que o aumento da rigidez arterial está mais associado à carga pressórica noturna do que à PA diurna.³⁵ Em terceiro lugar, a relação entre a pressão arterial e as calcificações arteriais é provavelmente um fenômeno bidirecional. O aumento da carga pressórica pode facilitar a calcificação arterial e vice-versa. Os não dippers estão expostos à carga pressórica noturna anormal, que pode acelerar a calcificação e rigidez arterial. Em quarto lugar, os perfis clínicos subjacentes aos pacientes com queda de PA noturna prejudicada e calcificação arterial são semelhantes. Ambas as condições estão associadas com a idade, doenças renais, diabetes, apneia do sono, disfunção autonômica, hipertensão maligna e doença da artéria coronária.^{36,37}

O padrão PADV está associado com a gravidade e com maior risco de eventos cardiovasculares subsequentes. Este risco pode ser reduzido através da melhoria dos padrões de dipping e dos níveis de PA noturna. Na prática clínica, muitos pacientes com níveis de PA diurna controlados não são encaminhados para avaliação dos níveis pressóricos noturnos. Nossos resultados podem ajudar a melhorar a detecção do padrão PADV e da hipertensão noturna. O tratamento adequado desses pacientes através da mudança de medicações anti-hipertensivas ou da administração dessas medicações à noite podem finalmente ajudar a melhorar o padrão dipping e os desfechos dos pacientes.

Tabela 4 – Análise univariada para o padrão pressórico não-dipper

	β	P value
Idade (ano)	0,037	< 0,0001
Área da superfície corporal (m ²)	0,098	0,864
Índice de massa corporal (kg/m ²)	0,049	0,029
Sexo feminino (%)	-0,363	0,082
Obesidade (%)	0,231	0,281
Hipertensão (%)	0,417	0,046
Diabetes mellitus (%)	0,338	0,202
Hiperlipidemia (%)	-0,130	0,635
Tabagismo (%)	-0,385	0,131
Medicações (%)		
Inibidores da ECA (n, %)	0,238	0,326
Bloqueadores de receptores da angiotensina (n, %)	-0,072	0,829
Bloqueadores dos canais de cálcio (n, %)	-0,087	0,783
Betabloqueadores (n, %)	-0,203	0,552
Diuréticos (n, %)	-0,304	0,323
Creatinina (mg/dL)	-0,241	0,512
Taxa de filtração glomerular (mL/min/1.73 m ²)	-0,027	0,001
Colesterol total (mg/dL)	-0,003	0,200
Triglicerídeos (mg/dL)	-0,002	0,067
Lipoproteína de baixa densidade (mg/dL)	-0,002	0,608
Lipoproteína de alta densidade (mg/dL)	0,005	0,587
Glicemia (mg/dL)	0,005	0,219
Diâmetro do átrio esquerdo (mm)	0,040	0,144
Fração de ejeção do VE (%)	0,009	0,615
Índice de massa do VE (gr/m ²)	0,017	0,003
Hipertrofia ventricular esquerda (n, %)	0,704	0,014
Geometria do VE (n, %)		
Normal	-0,121	0,640
Remodelação concêntrica	-0,356	0,099
Hipertrofia excêntrica	0,788	0,125
Hipertrofia concêntrica	0,585	0,074
PAS média diurna (mmHg)	-0,015	0,052
PAD média diurna (mmHg)	-0,009	0,339
PAS média noturna (mmHg)	0,080	< 0,0001
PAD média noturna (mmHg)	0,071	< 0,0001
PAS média de 24h (mmHg)	0,016	0,050
PAD média de 24h (mmHg)	0,015	0,130
Calcificação no arco aórtico (%)		
Grau 0		Categoria de referência
Grau 1	1,295	< 0,0001
Grau 2	1,935	< 0,0001
Grau 3	2,770	0,008
Calcificação no arco aórtico grau ≥ 1 (%)	1,538	< 0,0001
Calcificação no arco aórtico grau ≥ 2 (%)	1,497	< 0,0001

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; VE: ventrículo esquerdo; β : Coeficiente de regressão.

Tabela 5 – Análise multivariada do padrão não-dipper da PA

	β	OR	IC 95%	
			Inferior	Superior
Idade	0,015	1,015	0,988	1,043
Índice de massa corporal	0,037	1,038	0,989	1,090
Índice de massa ventricular esquerda	0,006	1,006	0,992	1,019
Hipertensão	0,059	1,061	0,664	1,696
Triglicerídeos	-0,003	0,997	0,995	1,000
Presença de calcificação do arco aórtico	1,366	3,919	2,392	6,421
Sexo	-0,444	0,641	0,405	1,016
Taxa de Filtração Glomerular	0,003	1,003	0,979	1,028

IC: indica intervalo de confiança; OR: razão de chances; β : coeficiente de regressão.

Tanto a calcificação no AA quanto a PADV estão associadas com várias lesões de órgão-alvo da hipertensão e eventos cardiovasculares em pacientes com hipertensão.^{1,5,6,38-40} Neste estudo, demonstrou-se uma forte associação entre a calcificação no AA e a PADV. Novos estudos são necessários para confirmar nossos achados e avaliar a associação potencial da calcificação no AA com outras subformas de hipertensão.

Limitações do estudo

Este estudo tem várias limitações. O pequeno tamanho da amostra é a principal limitação. Nossa definição de padrão PADV foi baseado em variações da PAS. Embora essa seja a definição mais comumente usada de PADV, os valores de PAD podem também ser usados para avaliar a PADV. Nós não estudamos a atividade do sistema nervoso autonômico ou os parâmetros de rigidez vascular para explicar a potencial relação mecanicista entre a calcificação no AA e a PADV. Finalmente, nós não estudamos a associação da calcificação no AA com eventos cardiovasculares.

Conclusão

A presença de calcificação no AA na radiografia de tórax simples está forte e independentemente associada com a presença do padrão PADV. O uso rotineiro desta ferramenta simples e de baixo custo na prática clínica pode ter efeitos adicionais para a detecção e controle da PA noturna. Além disso, essa ferramenta pode auxiliar no uso mais preciso dos dispositivos da MAPA, o que pode reduzir o custo do atendimento à saúde.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise estatística e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Adar A, Onalan O; Obtenção de dados: Adar A, Cakan F, Akbay E, Karakaya E; Análise e interpretação dos dados: Adar A, Onalan O, Cakan F, Akbay E, Karakaya E; Redação do manuscrito: Adar A, Onalan O, Cakan F, Akbay E, Karakaya E.

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 Clinical Researches Ethics Committee Approval sob o número de protocolo 2015/20. 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. Tigen K, Karaahmet T, Fotbolcu H, Gurel E, Cevik C, Gecmen C, et al. The influence of dipper and nondipper blood pressure patterns on left ventricular functions in hypertensive patients: a tissue Doppler study. *Turk Kardiyol Dem Ars.* 2009;37(2):101-6.
2. Della Mea P, Lupia M, Bandolin V, Guzzon S, Sonino N, Vettor R, et al. Adiponectin, insulin resistance, and left ventricular structure in dipper and nondipper essential hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2005;18(1):30-5.
3. Portaluppi F, Montanari L, Massari M, Di Chiara V, Capanna M. Loss of nocturnal decline of blood pressure in hypertension due to chronic renal failure. *Am J Hypertens.* 1991;4(1 Pt 1):20-6.
4. Ozdemir E, Yildirimturk O, Cengiz B, Yurdakul S, Aytekin S. Evaluation of carotid intima-media thickness and aortic elasticity in patients with nondipper hypertension. *Echocardiography.* 2014;31(5):663-8.
5. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2407-15.
6. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. *J Hypertens.* 1997;15(4):357-64.
7. Syrseloudis D, Tsioufis C, Andrikou I, Mazaraki A, Thomopoulos C, Mihas C, et al. Association of nighttime hypertension with central arterial stiffness and urinary albumin excretion in dipper hypertensive subjects. *Hypertens Res.* 2011;34(1):120-5.
8. Jerrard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. Circadian blood pressure variation: relationship between dipper status and measures of arterial stiffness. *J Hypertens.* 2007;25(6):1233-9.
9. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(5):932-43.
10. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B. Arterial stiffness: pathophysiology and clinical impact. *Clin Exp Hypertens.* 2004;26(7-8):689-99.
11. Ozturk S, Baltaci D, Ayhan SS, Durmus I, Gedikli O, Soyuturk M, et al. Assessment of the relationship between aortic pulse wave velocity and aortic arch calcification. *Turk Kardiyol Dem Ars.* 2012;40(8):683-9.
12. Sekikawa A, Shin C, Curb JD, Barinas-Mitchell E, Masaki K, El-Saed A, et al. Aortic stiffness and calcification in men in a population-based international study. *Atherosclerosis.* 2012;222(2):473-7.
13. Symeonidis G, Papanas N, Giannakis I, Mavridis G, Lakasas G, Kyriakidis G, et al. Gravity of aortic arch calcification as evaluated in adult Greek patients. *Int Angiol.* 2002;21(3):233-6.
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
15. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):450-8.
16. 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.
17. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Esposito A, Sala C, Maisaidi M, et al. Ambulatory blood pressure, target organ damage and aortic root size in never-treated essential hypertensive patients. *J Human Hypertens.* 2007;21(7):531-8.
18. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA.* 1999;282(6):539-46.
19. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension.* 2008;51(1):55-61.
20. Garcia-Ortiz L, Gomez-Marcos MA, Martin-Moreiras J, Gonzalez-Elena LJ, Recio-Rodriguez JJ, Castano-Sanchez Y, et al. Pulse pressure and nocturnal fall in blood pressure are predictors of vascular, cardiac and renal target organ damage in hypertensive patients (LOD-RISK study). *Blood Press Monit.* 2009;14(4):145-51.
21. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2002;20(11):2183-9.
22. Mahabala C, Kamath P, Bhaskaran U, Pai ND, Pai AU. Antihypertensive therapy: nocturnal dippers and nondippers. Do we treat them differently? *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:125-33.
23. Turgut AT, Sonmez I, Cakit BD, Kosar P, Kosar U. Pineal gland calcification, lumbar intervertebral disc degeneration and abdominal aorta calcifying atherosclerosis correlate in low back pain subjects: A cross-sectional observational CT study. *Pathophysiology.* 2008;15(1):31-9.
24. Arangino S, Cagnacci A, Angiolucci M, Vacca AM, Longu G, Volpe A, et al. Effects of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels, and blood pressure in healthy men. *Am J Cardiol.* 1999;83(9):1417-9.
25. Pechanova O, Paulis L, Simko F. Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation. *Int J Mol Sci.* 2014;15(10):17920-37.
26. Ray CA. Melatonin attenuates the sympathetic nerve responses to orthostatic stress in humans. *J Physiol.* 2003;551(Pt 3):1043-8.
27. Shen A, Zheng D, Hu Z. [Associations of circadian blood pressure rhythm with autonomic nervous system and myocardial energy expenditure level in patients with primary hypertension]. *Nan Fang Xi Ke Da Xue Xue Bao.* 2014;34(5):713-7.
28. Dauphinot V, Gosse P, Kossovsky MP, Schott AM, Rouch I, Pichot V, et al. Autonomic nervous system activity is independently associated with the risk of shift in the non-dipper blood pressure pattern. *Hypertens Res.* 2010;33(10):1032-7.
29. Dodt C, Breckling U, Derard I, Fehm HL, Born J. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension.* 1997;30(1 Pt 1):71-6.
30. Kario K, Schwartz JE, Pickering TG. Changes of nocturnal blood pressure dipping status in hypertensives by nighttime dosing of alpha-adrenergic blocker, doxazosin : results from the HALT study. *Hypertension.* 2000;35(3):787-94.
31. Kozirog M, Poliwczak AR, Duchnowicz P, Koter-Michalak M, Sikora J, Broncel M. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J Pineal Res.* 2011;50(3):261-6.
32. Mozdzan M, Mozdzan M, Chalubinski M, Wojdan K, Broncel M. The effect of melatonin on circadian blood pressure in patients with type 2 diabetes and essential hypertension. *Arch Med Sci.* 2014;10(4):669-75.
33. Tsao CW, Pencina KM, Massaro JM, Benjamin EJ, Levy D, Vasan RS, et al. Cross-sectional relations of arterial stiffness, pressure pulsatility, wave reflection, and arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;14;34(11):2495-500.
34. Kuzeytemiz M, Karaagac K, Vatansever F, Ozluk OA, Yilmaz M, Arslan B, et al. The effect of non-dipper and dipper blood pressure patterns on aortic elasticity in patients with metabolic syndrome. *Clin Exper Hypertens.* 2013;35(8):632-6.

35. Rosa J, Strauch B, Petrak O, Pikus T, Holaj R, Zelinka T, et al. Relationship between clinical, 24-hour, average day-time and night-time blood pressure and measures of arterial stiffness in essential hypertension. *Physiol Res.* 2008;57(2):303-6.
36. Cagnacci A, Arangino S, Angiolucci M, Maschio E, Longu G, Melis GB. Potentially beneficial cardiovascular effects of melatonin administration in women. *J Pineal Res.* 1997;22(1):16-9.
37. Hojo Y, Noma S, Ohki T, Nakajima H, Satoh Y. Autonomic nervous system activity in essential hypertension: a comparison between dippers and non-dippers. *J Hum Hypertens* 1997;11(10):665-71.
38. Iribarren C, Sidney S, Sternfeld B, Browner WS. Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. *JAMA.* 2000;283(21):2810-5.
39. Inoue T, Ogawa T, Ishida H, Ando Y, Nitta K. Aortic arch calcification evaluated on chest X-ray is a strong independent predictor of cardiovascular events in chronic hemodialysis patients. *Heart Vessels.* 2012;27(2):135-42.
40. Adar A, Onalan O, Cakan F, Keles H, Kokturk U. Relationship between Aortic Arch Calcification, Detected by Chest X-Ray, and Renal Resistive Index in Patients with Hypertension. *Med Princ Pract.* 2019;28(2):133-40.



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

A Calcificação do Arco Aórtico na Radiografia de Tórax de Rotina está Fortemente e Independentemente Associada ao Padrão de Pressão Arterial

Aortic Arch Calcification on routine Chest Radiography is Strongly and Independently Associated with Non-Dipper Blood Pressure Pattern

Rui Póvoa 

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: A Calcificação no Arco Aórtico na Radiografia de Tórax de Rotina está Forte e Independentemente Associada ao Padrão Não-Dipper de Pressão Arterial

A hipertensão arterial é a doença crônica mais prevalente em todo o mundo, e estima-se que no Brasil, segundo a avaliação do estudo Vigitel de 2018, a população brasileira tem 24,7% de hipertensos.¹ É o mais importante fator de risco para todas as doenças cardiovasculares, sendo um dos principais responsáveis pelo acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, e etc.

A pressão arterial não é simplesmente um fenômeno biológico caracterizado por dois números expressos em mmHg que refletem a pressão sistólica e diastólica. É um evento multifórmico decorrente da ação hidrodinâmica de um líquido complexo que exerce força em uma parede vascular complacente, com propriedades elásticas regidas por múltiplas forças decorrentes das estruturas vasculares (células musculares, matriz extracelular, fibras elásticas e etc). Esta onda vetorial de sangue segue as leis da interação simpática e parassimpática, com variações para mais ou para menos dependendo das condições de cada paciente. Por isso a simples medida da pressão no consultório não reflete a realidade do verdadeiro cotidiano do paciente.

As diversas medidas durante as 24 horas têm um melhor significado na avaliação do contexto global, podendo discriminar o comportamento pressórico nas diversas fases do dia e principalmente durante o sono. A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) tem melhor correlação com todos os eventos cardiovasculares quando comparada com a simples medida de consultório. A pressão apresenta grande variação durante as 24 horas, e durante o sono, nos indivíduos considerados normais, ocorre uma redução entre 10 e 20% dos valores diurnos. Em alguns estudos, a ausência deste descenso fisiológico do sono que chamamos de “non-dipper” encontra uma relação positiva com aumento de lesões em órgãos-alvo e da mortalidade.^{1,2}

Palavras-chave

Aorta Torácica/fisiopatologia; Calcificação; Calcinose; Cardiomiopatias; Hipertensão; Função Ventricular Esquerda; Anti-Hipertensivos; Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial; Frequência Cardíaca.

Correspondência: Rui Póvoa •

Universidade Federal de São Paulo – Rua Professora Carolina Ribeiro, 221 apto 91. CEP 04116-020, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: rmspovoa@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190790>

Este conceito de que os indivíduos hipertensos (e também os normotensos) que não apresentam queda pressórica fisiológica durante o sono (*non-dipper*), estão sujeitos a um pior prognóstico já é consenso há algum tempo, bem evidenciado em diversos estudos, entretanto os mecanismos intrínsecos que levam a um maior risco ainda não são totalmente conhecidos.³⁻⁵ Na prática clínica os hipertensos com o padrão *non-dipper* geralmente apresentam alguma outra comorbidade, levando a suspeita de causas secundárias para a elevação pressórica e/ou apneia obstrutiva do sono.

A utilidade da MAPA é bastante ampla. A diretriz europeia de hipertensão sugere de forma bastante objetiva a realização das medidas pressóricas fora do consultório complementadas com as medidas no consultório para o diagnóstico da hipertensão.⁶

O fenômeno da hipertensão do avental branco e do efeito do avental branco são comuns, podendo levar a erros de conduta e condução do caso. No primeiro ocorre um diagnóstico errôneo de hipertensão e no efeito do avental branco podemos titular a medicação de forma incorreta, com prejuízos ao paciente. São situações onde a MAPA é fundamental para o diagnóstico.

Outro aspecto importante e não infrequente é a hipertensão mascarada, onde o paciente apresenta valores normais da pressão no consultório e fora deles os níveis estão elevados. Esta situação só pode ser avaliada de forma correta pelas medidas fora do consultório, e representa um perigo enorme, pois as lesões em órgãos-alvo são mais intensas e precoces.⁷

A avaliação da pressão fora do consultório, também pode ser aferida pela medida residencial da pressão arterial (MRPA) bem mais barata e acessível, e apresentando boa correlação com as medidas na MAPA. Entretanto não avalia durante o sono, período fundamental do ciclo biológico. Por isso a MAPA continua sendo o padrão ouro na medida fora do consultório.⁸

A avaliação do sono, dos fenômenos que ocorrem antes de acordar e após o despertar são também muito importantes para uma estratificação mais fina do risco de eventos cardiovasculares. Kazuomi Kario foi um dos pioneiros em avaliar o efeito do despertar no risco cardiovascular, encontrando maiores lesões em órgãos-alvo naqueles com resposta pressórica mais intensa e sustentada.⁹

Nakanishi et al.,¹⁰ verificaram que os pacientes que apresentavam elevações da pressão durante o sono em vez da redução fisiológica, estavam mais sujeitos a eventos cardiovasculares. Estudando uma população de 828 pacientes com exames de imagem cerebral como a ressonância nuclear

magnética, verificaram que a pressão sistólica elevada no sono estava associada com doença cerebral subclínica.¹⁰

No estudo de Adar A et al.,¹¹ verificaram que os pacientes que apresentavam calcificação do arco aórtico, na simples radiografia de tórax realizada na rotina, tinham uma associação com o padrão *non-dipper* na MAPA.¹¹ Os autores partiram da detecção de uma lesão em órgão-alvo, a aterosclerose de aorta, em um exame usual de rotina, para procurar alterações da fisiologia da pressão arterial e eventualmente diagnosticar ou corrigir outros problemas.

Esta relação é importante, pois podemos rastrear toda calcificação de arco aórtico, a procura dos *non-dippers* e assim tipificar melhor o comportamento da hipertensão arterial.

A radiografia de tórax, utilizada em diversas situações clínicas, é um exame barato, prático e quando realizada por algum motivo pode também servir de rastreador de um indivíduo *non-dipper*, como foi demonstrado neste estudo. Isto pode ser benéfico ao paciente, pois são frequentes as causas secundárias de hipertensão, inclusive a apneia obstrutiva do sono.

A justificativa fisiopatológica desta relação, da calcificação do arco aórtico com a não redução da pressão no sono, ainda é desconhecida. Os autores evocam a relação desta calcificação com a calcificação da glândula pineal e a redução da melatonina, a qual tem um papel importante na regulação do sono.¹² Além disso, ainda participa na

regulação autonômica com uma maior acentuação do sistema parassimpático com efeitos vasodilatadores diretos, e com isso, reduzindo a pressão arterial.¹³

O encontro de calcificação no arco aórtico permitindo o diagnóstico da presença de aterosclerose modifica de imediato o risco cardiovascular, onde os cuidados clínicos devem ser mais intensos e assim melhorar nossa prática clínica.

Apesar de não termos ainda ensaios clínicos robustos avaliando a cromoterapia, e a influência dos fármacos anti-hipertensivos no padrão *non-dipper*, é racional e intuitivo que isso deva ser feito, quando não se encontra uma causa objetiva para a não redução da pressão no sono. Nos hipertensos, a mudança no horário da medicação pode modificar o padrão de descenso noturno e possivelmente beneficiar o paciente.^{14,15}

Um controle adequado da pressão nas primeiras horas da manhã significa o uso de fármacos com uma cobertura correta nas 24 horas, entretanto alguns não proporcionam esta ação. A mudança no horário de tomada de algum fármaco em especial para o período da tarde pode proporcionar um comportamento da pressão mais próximo do ritmo circadiano normal.

Ainda temos uma longa estrada na avaliação do comportamento da pressão arterial, porém alguma luz já está surgindo em desvendar os mecanismos implicados nesta rede complexa da etiologia da doença hipertensiva.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2018. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. [Acesso em 2019 maio 13] Disponível em: <https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>
2. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björk Lund-Bodgard K, et al. International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007;370(9594):1219–29.
3. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and Non-Dippers. *Lancet*. 1988;2(8607):397.
4. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertension patients. *Hypertension*. 1996;27(1):130–5.
5. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Michimata M, Matsubara M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20(11):2183–9.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104.
7. Mejia-Vilet JM, Bhatt U, Birmingham DJ, Arce C, Hebert CJ, Parikh SV, et al. Masked uncontrolled hypertension. *J Hypertens*. 2019;37(12):2501–2.
8. Stergiou GS, Zampouris D, Nasothimiou EG, Karpeta N, Protogerou A. Are there really differences between home and daytime ambulatory blood pressure? Comparison using a novel dual-mode ambulatory and home monitor. *J Hum Hypertens*. 2009;24(3):207–12.
9. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida Y, Morinai M, Murata M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107(10):1401–6.
10. Nakanishi K, Jin Z, Homma S, Elkind MSV, Rundek T, Schwartz JE, et al. Night-time systolic blood pressure and subclinical cerebrovascular disease: the Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions (CABL) study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(7):765–71.
11. Adar A, Onalan O, Cakan F, et al. Aortic Arch Calcification on routine Chest Radiography is Strongly and Independently Associated with Non-Dipper Blood Pressure Pattern. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(1):109–117.
12. Turgut AT, Sonmez I, Cakit BD, Kosar P, Kosar U. Pineal gland calcification, lumbar intervertebral disc degeneration and abdominal aorta calcifying atherosclerosis correlate in low back pain subjects: A cross-sectional observational CT study. *Pathophysiol*. 2008;15(1):31–9.
13. Pechanova O, Paulis L, Simko F. Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation. *Int J Mol Sci*. 2014;15(10):17920–37.
14. Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX, Shea SA. Chronotherapy for Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(11):97–134.
15. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Moya A, Otero A, Rios MT, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J*. 2019 Oct 22. pii: ehz754.



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

Fisiopatologia e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada: Estado da Arte e Perspectivas para o Futuro

Pathophysiology and Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: State of the Art and Prospects for the Future

Sara Lopes Fernandes,¹ Rita Ribeiro Carvalho,¹ Luís Graça Santos,¹ Fernando Montenegro Sá,¹ Catarina Ruivo,¹ Sofia Lázaro Mendes,¹ Hélia Martins,¹ João Araujo Moraes¹

Centro Hospitalar de Leiria,¹ Leiria – Portugal

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é extremamente prevalente e apresenta impacto considerável na mortalidade e qualidade de vida.¹ Afeta cerca de 1-3% da população adulta nos países desenvolvidos, aumentando exponencialmente com a idade e atingindo mais de 10% acima dos 70 anos. Atendendo ao aumento da esperança média de vida, melhores métodos de diagnóstico e aumento de comorbidades é uma provável prevalência crescente.²

É uma síndrome clínica caracterizada por sintomas clássicos (como fadiga e dispneia) que podem ser acompanhados por sinais clínicos (ingurgitamento jugular, fôvulos pulmonares e edemas periféricos), causados por uma alteração cardíaca estrutural e/ou funcional, resultando na diminuição do débito cardíaco (DC) e/ou elevação das pressões intracardíacas em repouso ou no esforço.³

A principal terminologia usada na descrição baseia-se no valor de fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE), distinguindo doentes com fração de ejeção reduzida <40% (IC-FEr), intermédia entre 40-49% (IC-FEi) e preservada ≥50% (IC-FEp). Esta classificação é importante atendendo às diferenças de etiologia, fisiopatologia, tratamentos disponíveis e resposta aos mesmos.³ A IC-FEp representa cerca de metade dos casos de IC nos países desenvolvidos.⁴

A fisiopatologia é complexa, heterogênea e ainda pouco compreendida. A elevada variedade de fenótipos, resultado dos vários mecanismos fisiopatológicos, comorbidades e características clínicas dominantes, tornam o diagnóstico e tratamento extremamente desafiantes.⁴

Ao contrário da IC-FEr, nenhum tratamento mostrou ainda, de forma convincente, redução da morbilidade ou mortalidade na IC-FEp ou IC-FEi. Vários ensaios clínicos, avaliando fármacos comprovadamente eficazes na IC-FEr, falharam

na demonstração de benefício prognóstico nestes doentes.⁴ Atualmente as recomendações existentes baseiam-se no alívio dos sintomas, rastreio e tratamento de comorbidades.³

Novas terapêuticas estão sob investigação, especialmente direcionadas aos mecanismos fisiopatológicos da doença.⁵ Com esta revisão prende-se abordar a fisiopatologia da IC-FEp e sumarizar a investigação que tem sido realizada em termos de tratamento, incluindo fracassos, esperanças e perspectivas futuras.

Para a estruturação deste artigo de revisão foram pesquisadas nas três bases de dados: *Medline – Pubmed*, *ISI Web of knowledge* e *Scopus*, as seguintes palavras-chave na língua inglesa e portuguesa “Insuficiência cardíaca E fração de ejeção preservada”, “Insuficiência cardíaca E fração de ejeção preservada E fisiopatologia” e “Insuficiência cardíaca E fração de ejeção preservada E tratamento”. A pesquisa decorreu entre Janeiro e Março de 2019. Foram incluídos estudos prospectivos e retrospectivos e excluídos casos clínicos, resumos apresentados em congressos (não publicados sob a forma de artigo) e estudos com menos de 10 doentes. A elegibilidade de cada estudo foi avaliada por três investigadores de forma independente. As opiniões divergentes relativamente à relevância dos artigos foram abordadas por consenso entre os autores.

Fisiopatologia

A fisiopatologia é complexa e ainda pouco compreendida. Sabe-se que, comparando com a IC-FEr, estes doentes são geralmente mais idosos, do género feminino e apresentam múltiplas comorbidades cardiovasculares, como a hipertensão arterial (HTA), fibrilação atrial (FA), doença arterial coronariana (DAC), hipertensão pulmonar (HTP), e não cardiovasculares como a diabetes mellitus (DM), a doença renal crónica (DRC), anemia, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), entre outras. Tem também maior percentagem de patologias não cardiovasculares, com grande impacto na morbimortalidade, e menor incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) bem como casos de morte súbita ou morte por IC.⁶

Historicamente a IC-FEp foi associada exclusivamente a disfunção diastólica, em oposição à IC-FEr, associada a disfunção sistólica. Atualmente sabe-se que não é assim tão linear, podendo ambos os tipos de IC ter compromisso sistólico e/ou diastólico, e sendo vários os mecanismos implicados na IC-FEp. Esta pensa-se resultar de uma complexa variedade de disfunções a nível cardíaco, vascular e sistémico, com contribuição de diversas comorbidades.⁴ (Figura 1)

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Insuficiência Cardíaca/diagnóstico; Insuficiência Cardíaca/ terapia medicamentosa; Volume Sistólico; Insuficiência Cardíaca/complicações.

Correspondência: Sara Lopes Fernandes •

Centro Hospitalar de Leiria - Rua das Olhalvas - Pousos, 2410-197,

Leiria – Portugal

E-mail: sarafernandes24892@gmail.com

Artigo recebido em 23/02/2019, revisado em 07/05/2019, aceito em 15/05/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190111>

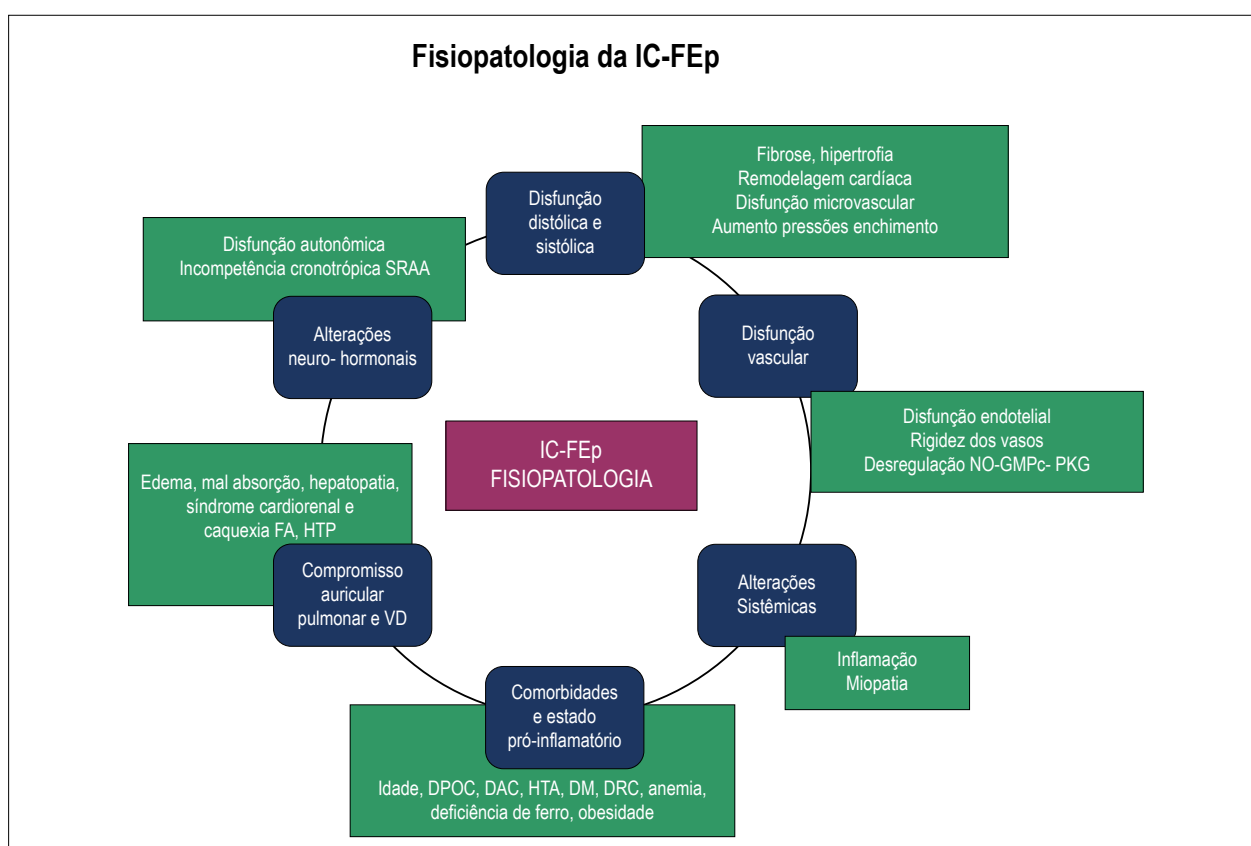


Figura 1 – Fisiopatologia da IC-FEp – possíveis mecanismos implicados. DAC: doença arterial coronariana; DM: diabetes mellitus; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DRC: doença renal crônica; FA: fibrilação atrial; HTA: hipertensão arterial; HTP: hipertensão pulmonar; IC-FEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; NO-GMPc- PKG, óxido nítrico, monofosfato cíclico de guanosina e proteína cinase G; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; VD: ventrículo direito.

A disfunção diastólica está geralmente presente e resulta de alterações estruturais (fibrose, hipertrofia e remodelagem cardíaca), disfunção microvascular e anomalias metabólicas, com aumento da rigidez e diminuição da *compliance* cardíaca. Isto origina não só um aumento das pressões de enchimento do VE, como pode levar a alterações estruturais e funcionais a nível auricular, pulmonar e do ventrículo direito, por aumento das pressões a montante. Verifica-se também compromisso da reserva sistólica, principalmente à custa de alterações na relação ventrículo-vascular.⁴

Alterações auriculares, com dilatação e remodelagem, propiciam o aparecimento de FA. A HTP, presente em 53-83% dos casos e associada a pior prognóstico, parece contribuir também para a progressão da doença.⁷ O aparecimento de disfunção ventricular direita, com congestão venosa sistêmica, faz prever também piores resultados, associados a edema, mal absorção, hepatopatia, síndrome cardiorenal e caquexia.

Outro mecanismo envolvido é a incompetência cronotrópica, com variações da frequência cardíaca (FC) inadequadas às necessidades, provável consequência de disfunções no sistema nervoso autônomo.⁴ A assincronia elétrica e/ou mecânica, sistólica e diastólica, foi também observada em alguns doentes.⁷ A sua magnitude relaciona-se com a extensão da disfunção diastólica e com a capacidade de esforço.⁴

Muitas destas alterações não são aparentes nem acarretam qualquer compromisso em repouso, tratando-se de limitações da reserva funcional, só evidentes no esforço.

Alterações neurohormonais como disfunção autonômica e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) são também importantes mecanismos implicados.⁴

A nível vascular verifica-se disfunção endotelial, inflamação sistêmica, aumento da rigidez dos vasos e compromisso da vasodilatação. Um potencial mecanismo será a desregulação da via NO-sGC-GMPc-PKG (óxido nítrico, guanilato ciclase solúvel, monofosfato cíclico de guanosina e proteína cinase G), responsável pelo relaxamento do músculo liso, proteção cardíaca, transcrição gênica, permeabilidade endotelial e inibição plaquetária.⁵ A nível periférico, alterações músculo-esqueléticas, parecem contribuir para a redução da capacidade aeróbica, com menor tolerância ao esforço.

Tanto a idade como as várias comorbidades presentes intensificam estes mecanismos e contribuem para a progressão da doença. A interação entre os vários fatores fisiopatológicos e comorbidades e a dominância relativa de cada um deles tornam esta patologia complexa e heterogênea, dificultando o diagnóstico e a terapêutica. A divisão em subgrupos, com determinados fenótipos, pode agilizar esse processo ao permitir uma abordagem mais particular e dirigida.⁴

Artigo de Revisão

Diagnóstico

O diagnóstico da IC-FEp é mais desafiante que o da IC-FEr. Foram várias as classificações propostas e diversos os critérios de inclusão dos estudos realizados, contribuindo para a enorme heterogeneidade de doentes envolvidos em ensaios clínicos.¹

As orientações atuais, propostas pela *European Society of Cardiology*, implicam a existência de 3 critérios de diagnóstico: sintomas e sinais de IC, FEVE $\geq$ 50%, níveis elevados de peptídeos natriuréticos e doença cardíaca estrutural relevante e/ou disfunção diastólica.³ Apesar destas recomendações, atendendo à heterogeneidade clínica, ausência de critérios patognomônicos e a multiplicidade de diagnósticos diferenciais, são vários os desafios e as incertezas.⁵

Tratamento

Ao contrário da IC-FEr, nenhum tratamento mostrou ainda redução da morbidade ou mortalidade. Perante isso as recomendações atuais baseiam-se no alívio dos sintomas com diuréticos, rastreio e tratamento de comorbidades.³ Os diuréticos estão recomendados em caso de congestão periférica ou pulmonar, independentemente da FEVE, para alívio de sintomas.³ São largamente utilizados, particularmente os diuréticos de ansa, ainda que não existam recomendações específicas quanto à escolha.⁸

Vários ensaios clínicos testaram o efeito de fármacos comprovadamente eficazes na IC-FEr, no tratamento da IC-FEp. (Tabela 1-A)

1. Beta-bloqueadores (BB)

O estudo *Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure "SENIORS"*⁹ avaliou o efeito do nebivolol em doentes acima dos 70 anos com IC-FEr e IC-FEp (FEVE > 35%). Apesar da redução na morbidade e mortalidade, a maioria dos doentes apresentava FEVE reduzida (média de 36%) e antecedentes de doença coronária, não sendo possível extrapolar os resultados para doentes com verdadeira IC-FEp. Numa metanálise realizada posteriormente, os BB foram os únicos fármacos a reduzir a mortalidade cardiovascular e por todas as causas.¹⁰ No entanto foram incluídos doentes com diferentes FEVE, podendo os resultados dever-se aos efeitos pleiotrópicos em doentes com IC-FEi. Recentemente o nosso grupo mostrou o papel dos BB nos doentes com síndrome coronária aguda e IC-FEi, reduzindo a mortalidade hospitalar, a par da revascularização miocárdica.¹¹

2. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs)/ Antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAs)

Apesar do efeito comprovado na IC-FEr e em doentes pós IAM, com HTA e/ou elevado risco cardiovascular, o benefício em pacientes com IC-FEp é limitado.¹² O estudo *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction "CHARM- Preserved"*,¹³ mostrou que o candesartan, apesar de reduzir as admissões hospitalares, não teve impacto na mortalidade cardiovascular

em relação ao placebo. O *The perindopril in elderly people with chronic heart failure "PEP-CHF"*,¹⁴ avaliou o impacto do perindopril em doentes com IC diastólica, não mostrando diferença significativa na mortalidade ou hospitalização. Pareceu no entanto melhorar os sintomas, capacidade de exercício e hospitalização por IC, particularmente em doentes mais jovens e com história de IAM ou HTA. Também o irbesartan não mostrou vantagens em termos de mortalidade, hospitalizações ou qualidade de vida, avaliados no *Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction "I-PRESERVE"*.¹² Outro ensaio clínico mostrou que doze meses de enalapril não tiveram qualquer impacto na melhoria da capacidade de exercício, distensibilidade aórtica, parâmetros ventriculares ou qualidade de vida.¹⁵

3. Antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM)

A ativação dos receptores mineralocorticoides contribui para a fisiopatologia da IC através da retenção de sódio e água, perda de potássio, disfunção endotelial, inflamação, fibrose e hipertrofia.¹⁶ Seria de esperar algum benefício dos ARM nestes doentes. O estudo *Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction "ALDO-DHF"*,¹⁶ mostrou vantagens na reversão das alterações estruturais e função diastólica, contudo sem melhoria da capacidade de exercício, sintomas ou qualidade de vida e sem poder suficiente para avaliar mortalidade e hospitalizações. O estudo *Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction "TOPCAT"*¹⁷ veio complementar a informação e avaliar o impacto clínico da espironolactona na IC-FEp. Apesar de não reduzir significativamente o *outcome* primário (morte cardiovascular, paragem cardíaca ou hospitalização por IC), uma análise de subgrupos revelou benefícios em caso de elevação dos peptídeos natriuréticos. Estes resultados levaram as orientações americanas atuais considerarem a espironolactona em grupos selecionados de doentes com IC-FEp sintomática, particularmente aqueles com níveis elevados de BPN, para redução das hospitalizações (Classe IIb).¹⁸

4. Inibidores da neprilisina e angiotensina (INRA)

Aumentando os peptídeos natriuréticos com INRA, espera-se uma melhoria do relaxamento miocárdico, da natriurese, vasodilatação e atenuação da atividade simpática e fibrótica, com vista a melhorar a função e sintomas cardíacos. *The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction "PARAMOUNT"*,¹⁹ estudo fase II, randomizou 301 doentes com IC-FEp para receber INRA vs. valsartan. O *endpoint* primário, diminuição do NT-proBNP em 12 semanas, foi significativamente superior no grupo sacubitril/valsartan. Às 36 semanas verificou-se ainda redução do volume do átrio esquerdo (AE), reflexo das pressões de enchimento do VE, e aparente melhoria da classe Funcional de NYHA. *Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction "PARAGON"*,²⁰ de fase III irá avaliar a eficácia clínica e segurança do fármaco na IC-FEp crônica sintomática.

Tabela 1 – A) Principais estudos realizados na IC-FEp com fármacos eficazes no tratamento da IC-FEp; B) Novos fármacos e novas abordagens na IC-FEp

A	Ensaio Clínico	Ano	Intervenção	Nº sujeitos	Principais características	Duração estudo	Principais conclusões
Beta-bloqueadores	SENIORS ⁹	2005	Nebivolol vs. placebo	2.128	≥ 70 anos, FEVE média de 36%, 35% com FEVE > 35%, 68% DAC	1,8 anos	Bem tolerado e efetivo na redução da mortalidade e hospitalização CV (HR 0,86, IC95% 0,74–0,99; p = 0,039)
IECAs/ARAs	CHARM Preserved ¹³	2003	Candesartan vs. placebo	3.023	> 18 anos, FEVE > 40%, NYHA II-IV	3 anos	Tendência para redução da mortalidade CV e hospitalização por IC (<i>unadjusted</i> HR 0,89 [95%CI 0,77-1,03], p = 0,118; <i>covariate adjusted</i> 0,86 [0,74-1,0], p = 0,051)
	PEP-CHF ¹⁴	2006	Perindopril vs. placebo	850	≥ 70 anos, IC sob diuréticos, disfunção diastólica, sem disfunção sistólica ou valvular	2,1 anos	Sem diferença na mortalidade ou hospitalização (HR 0,92 IC95% 0,70-1,21, p = 0,545). Alguma melhoria dos sintomas, capacidade de exercício e hospitalização por IC no 1º ano de seguimento (doentes mais jovens e com IAM ou HTA)
	I-PRESERVE ¹²	2008	Irbesartan vs. placebo	4.128	>60 anos, FEVE > 45%, NYHA II-IV	4,1 anos	Sem melhoria da mortalidade ou hospitalizações CV (HR IC95% 0,86–1,05, p = 0,35)
	Enalapril ¹⁵	2010	Enalapril vs. placebo	71	70 ± 1 anos (80% mulheres), FEVE ≥ 50%, IC compensada e HTA controlada	1 ano	Sem impacto na capacidade de exercício (p = 0,99), distensibilidade aórtica (p = 0,93), volume e massa ventricular (p = 1) ou qualidade de vida (p = 0,07)
ARM	Aldo –DHF ¹⁶	2013	Espironolactona vs. placebo	422	≥ 50 anos, FEVE ≥ 50%, NYHA II-III, disfunção diastólica	1 ano	Melhoria da função diastólica (E/e' p < 0,001, remodelagem ventricular p = 0,09 e ativação neurohormonal p = 0,03). Sem melhoria da capacidade de exercício, sintomas ou qualidade de vida (p = 0,03)
	TOPCAT ¹⁷	2014	Espironolactona vs. placebo	3.445	≥ 50 anos, FEVE ≥ 45%, IC sintomática, internamento há <1 ano ou elevação dos peptídeos natriuréticos	3,3 anos	Sem redução da mortalidade CV, paragem cardíaca ou hospitalização por IC (HR 0,89; IC95% 0,77 to 1,04; p = 0,14). Algum benefício em caso de elevação dos peptídeos natriuréticos
INRA	PARAMOUNT ¹⁹	2012	Sacubitril/valsartan vs. valsartan	301	FEVE ≥ 45%, NYHA II-III e NT-proBNP > 400 pg/ml	12 e 36 semanas	Redução do NT-proBNP às 12s (HR 0,77, IC95% 0,64-0,92, p = 0,005); redução do volume da AE (p = 0,003) e melhoria da classe NYHA (p = 0,05) às 36s
	PARAGON ²⁰	2019*	Sacubitril/valsartan vs. valsartan	4.300	FEVE ≥ 45%, NYHA II-IV, elevação dos peptídeos natriuréticos e doença cardíaca estrutural	>2 anos	Avaliação da mortalidade cardiovascular e hospitalizações por IC
Ivabradina	Inibidores correntes If ²²	2013	Ivabradina vs. placebo	61	FEVE ≥ 50%, disfunção diastólica, NYHA II-III, ritmo sinusal, FC ≥ 60 bpm, capacidade exercício < 80% para idade e género	7 dias	Aumento da capacidade de exercício (p = 0,001), com melhoria do status hemodinâmico durante o mesmo (p = 0,004); melhoria da pressão de enchimento do VE (p = 0,02)
	EDIFY ²¹	2017	Ivabradina vs. placebo	179	FEVE ≥ 45%, NYHA II-III, ritmo sinusal, FC ≥ 70 bpm, NT-proBNP ≥ 220 pg/mL (BNP ≥ 80 pg/mL)	8 meses	Sem melhoria da função diastólica (HR 1,4 IC90% 0,3-2,5, p = 0,135), capacidade exercício (p = 0,882) ou redução NT-proBNP (FC 1,01, IC95% –0,86-1,19; p = 0,882)

Artigo de Revisão

Digoxina	DIG PEF ²³	2006	Digoxina vs. placebo	988	FEVE > 40% (média 53%), ritmo sinusal	3,1 anos	Sem benefício na história natural da doença, mortalidade e hospitalizações CV (HR 0,82; IC95% 0,63–1,07; p = 0,136)
Nitratos e Nitritos	NEAT HFpEF ²⁴	2015	Mononitrato de isossorbido vs. placebo	110	≥ 50 anos, FEVE ≥ 50%, evidência objetiva de IC	6 semanas	Sem melhoria da qualidade de vida (p = 0,37) ou dos níveis de NT-proBNP (p = 0,22); Reduções do nível de atividade diária (–381 IC95%–780-17, p = 0,06) e aumento dos sintomas de IC
	Inorganic nitrate on exercise capacity ²⁵	2015	Sumo de beterraba rico em NO3 vs. placebo (toma única)	17	IC sintomática, FEVE > 50%	12 dias	Melhoria da capacidade de exercício (p = 0,04) (redução da resistência vascular, aumento do DC e aumento da entrega de oxigênio aos tecidos)
Sildenafil	RELAX ²⁶	2013	Sildenafil vs. placebo	216	FEVE ≥ 50%, NYHA II–IV, NT-proBNP > 400 pg/ml, Peak VO ₂ < 60%, ou elevação das pressões de enchimento do VE	24 semanas	Sem efeito na capacidade de exercício (p = 0,90), estado clínico (p = 0,85) ou função diastólica (p = 0,16). Agravamento da função renal, NT-proBNP, endotelina-1 e ácido úrico
Estimuladores sCG	DILATE-1 ²⁷	2014	Riociguat vs. placebo (toma única)	39	≥ 18 anos, FEVE > 50% e HTP; mPAP ≥ 25 mm Hg e PCWP > 15 mmHg	30 dias	Bem tolerado; melhoraria dos parâmetros hemodinâmicos e ecocardiográficos exploratórios; sem impacto na mPAP (p = 0,60)
	SOCRATES-Preserved ²⁸	2016	Vericiguat vs. placebo	470	FEVE ≥ 45%, NYHA II–IV, elevação dos peptídeos natriuréticos	12 semanas	Sem alteração do NT-proBNP (p = 0,20) ou volume AE (p = 0,37). Algum potencial na melhoria da qualidade de vida (p = 0,016), particularmente com doses mais elevadas
Ranolazina	RALI-DHF ²⁹	2013	Ranolazina vs. placebo	20	FEVE ≥ 45%, E/E' > 15 ou NT-proBNP > 220 pg/ml, tau ≥ 50 ms, LVEDP ≥ 18 mmHg	14 dias	Apesar de melhorias hemodinâmicas às 24h, não houve alteração nos parâmetros de função diastólica
B	Ensaio Clínico	Ano	Intervenção	Nº sujeitos	Principais características	Duração estudo	Principais conclusões
Albuterol	BEAT – HFpEF ³⁰	2019	Albuterol vs. placebo	30	FEVE ≥ 50%, elevação das pressões de enchimento do VE, PCWP > 15 mmHg e/ou ≥ 25 no exercício	-	Avaliação dos sintomas na IC-FEp, através do seu efeito na resistência vascular pulmonar em repouso e no exercício
Shunt esquerdo-direito	REDUCE LAP-HF ³¹	2017	Dispositivo de comunicação inter-auricular vs. procedimento simulado	94	FEVE > 40% e PCWP elevada	1 mês	Revelou ser seguro e eficaz; Redução da PCWP (p=0,028) sem aumento significativo da PAP ou resistência vascular pulmonar
Monitorização	CHAMPION ³⁴	2014	Monitorização hemodinâmica vs. controlo	119	FEVE > 40% (média de 50,6%), NYHA III	17,6 meses	Redução significativa das admissões hospitalares por IC (HR 0,50; IC95% 0,35–0,70; p < 0,0001)
Exercício	EX DHF ³⁶	2011	Treino de resistência supervisionado vs. tratamento usual	64	> 45 anos, FEVE ≥ 50%, NYHA II–III, disfunção diastólica, ritmo sinusal e ≥ 1 fator risco CV	3 meses	Revelou ser realizável, seguro e efetivo; Melhoria da capacidade funcional, a função diastólica e a qualidade de vida (p < 0,001)
Comorbidades	OPTIMIZE-HFPEF ³⁸	2016	Rastreio sistemático e tratamento ativo de comorbidades vs. tratamento usual	360	>60 anos, FEVE ≥ 50%, NYHA II–IV	2 anos	Avaliação do estado clínico em melhorado ou deteriorado
Pacing	RAPID-HF ³⁹ (NCT02145351)	2019	Marcapasso de dupla câmara com <i>pacing on</i> vs. <i>pacing off</i>	30*	FEVE ≥ 50%, NYHA II–III, disfunção diastólica e incompetência cronotrópica	4 semanas	Avaliação da capacidade de exercício, sintomas e qualidade de vida

Suplementação com ferro	FAIR ⁴⁰ (NCT03074591)	2019	Carboximaltose férrica IV vs. placebo	200*	FEVE ≥ 45%, NYHA II-III, disfunção diastólica, deficiência de ferro, Hb 9-14 g/dl	52 semanas	Avaliação da tolerância ao esforço, qualidade de vida, classe funcional de NYHA, mortalidade e hospitalizações por IC
Inibidores SGLT2	EMPERIAL Preserved ⁴⁶ (NCT03448406)	2019	Empagliflozina vs. placebo	300*	FEVE > 40%, NYHA II-IV, NT-proBNP > 300 pg/ml, prova de marcha 6 minutos ≤ 350 metros.	12 semanas	Avaliação da mudança na capacidade de exercício medida pela prova de marcha de 6 minutos
	Preserved-HF ⁴⁷ (NCT03030235)	2019	Dapagliflozina vs. placebo	320*	FEVE ≥ 45%, NYHA II-III, NT-proBNP ≥ 225 pg/ml ou BNP ≥ 75 pg/ml	12 semanas	Avaliação do NT-proBNP
	EMPEROR-Preserved ⁴⁸ (NCT03057951)	2021	Empagliflozina vs. placebo	6000*	FEVE > 40%, NYHA II-IV, NT-proBNP > 300 pg/ml	38 meses	Avaliação da morte CV e hospitalização por IC

AE: átrio esquerdo; CV: cardiovascular; DAC: doença arterial coronariana; DC: débito cardíaco; IAM: infarto agudo do miocárdio; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HR: hazard ratio; HTA: hipertensão arterial; IC: insuficiência cardíaca; IC95%: intervalo de confiança 95%; mPAP: média pressão artéria pulmonar; NYHA: New York Heart Association; PAP: pressão artéria pulmonar; PCWP: pressão de encravamento pulmonar; s: semanas; *Número alvo estimado.

5. Ivabradina

A FC elevada é um fator preditor de piores resultados na IC. A ivabradina, ao inibir as correntes *If* no nódulo sino-auricular, diminui a FC em doentes em ritmo sinusal.²¹ Na IC-FEp, o tratamento a curto prazo aumentou a capacidade de exercício, por melhoria das pressões de enchimento do VE.²² Sendo estes doentes maioritariamente sintomáticos durante o esforço, terapêuticas cujo alvo sejam as alterações hemodinâmicas durante o mesmo podem ser úteis. O estudo *Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction* "EDIFY"²¹ avaliou o efeito do fármaco ao longo de 8 meses. Ao contrário do estudo anterior que não se verificou qualquer melhoria nos parâmetros avaliados (função diastólica, capacidade de exercício e redução NT-proBNP). Estudos futuros poderão mostrar benefícios em determinados subgrupos.

6. Digoxina

A digoxina faz também parte do algoritmo terapêutico na IC-FER, ainda que não seja de primeira linha.³ Um potencial benefício em doentes com disfunção diastólica e IC-FEp poderia advir da sua ação neuro-hormonal. O estudo *Effects of Digoxin on Morbidity and Mortality in Diastolic Heart Failure* "DIG PEP"²³ não mostrou qualquer benefício na história natural da doença, mortalidade e hospitalizações. Ainda que tenha sugerido alguma redução nas hospitalizações por IC, isso não se repercutiu nos resultados gerais, em parte por um aumento não significativo do risco de hospitalização por angina instável.

7. Nitratos e Nitritos

Outro mecanismo fisiopatológico implicado é a desregulação da via NO-sGC-GMPc-PKG. Uma abordagem terapêutica possível seria com fármacos que atuam a esse nível, como os nitratos, inibidores fosfodiesterase 5, riociguat e vericiguat.

O estudo *Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* "NEAT- HFpEF"²⁴ avaliou um esquema de mononitrato de isossorbido, em doses crescentes durante 6 semanas. Além de não haver melhoria

da qualidade de vida ou do NT-proBNP, verificou-se redução do nível de atividade diária e aumento dos sintomas de IC. Eventualmente outros mecanismos limitam os benefícios hemodinâmicos dos nitratos orgânicos e predispoem os pacientes a hipotensão excessiva e outros efeitos adversos.

A hipótese de que os resultados poderiam ser melhores com nitratos inorgânicos (NO3) foi testada num estudo piloto que avaliou a capacidade de exercício e o impacto na vasculatura e músculo esquelético, usando sumo de beterraba rico em NO3. Apesar de não ter sido atingido o *endpoint* primário, os resultados foram tendencialmente positivos.²⁵ Será importante confirmar os resultados em ensaios maiores e a longo prazo.

8. Sildenafil

A inibição da fosfodiesterase 5 parece reverter a remodelagem cardíaca e melhorar a função vascular, neuroendócrina e renal, com melhoria clínica em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) idiopática e IC-FER. O estudo *Effect of Phosphodiesterase-5 Inhibition on Exercise Capacity and Clinical Status in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction* "RELAX"²⁶ avaliou esses parâmetros em doentes com IC-FEp, comparando o sildenafil com o placebo durante 24 semanas. Não só não houve melhoria da capacidade de exercício, estado clínico, remodelagem cardíaca ou função diastólica, como ocorreu agravamento da função renal e dos níveis de NT-proBNP, endotelina-1 e ácido úrico. Talvez no subgrupo de doentes com IC-FEp e doença vascular pulmonar grave os resultados sejam diferentes e mais animadores.⁵

9. Estimuladores sGC (Riociguat e Vericiguat)

A HTP é frequente e confere pior prognóstico, podendo constituir um bom alvo terapêutico. O riociguat é um estimulador da guanilato ciclase solúvel (sGC). Através do seu efeito vasodilatador, anti-fibrótico, anti-proliferativo e anti-inflamatório, mostrou eficácia na HAP e na HTP tromboembólica crónica e com disfunção sistólica do VE. O estudo *Acute Hemodynamic Effects of Riociguat in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Diastolic Heart Failure* "DILATE-1"²⁷ avaliou o seu efeito em doentes com HTP e IC diastólica. Tratou-se de um estudo inicial, com um

Artigo de Revisão

pequeno número de pacientes e doses únicas de riociguat. Apesar de ter sido bem tolerado e de melhorar os parâmetros hemodinâmicos e ecocardiográficos exploratórios, estudos maiores e mais prolongados são necessários para avaliar o seu efeito clínico a longo prazo.

No estudo *Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction "SOCRATES-Preserved"*,²⁸ 12 semanas de tratamento com vericiguat também não alteraram os parâmetros primários avaliados, NT-proBNP e volume do AE. Foi sugerido algum potencial na melhoria da qualidade de vida, particularmente com doses mais elevadas, o que poderá ser testado em estudos futuros, a longo prazo e usando diferentes doses.

10. Ranolazina

Sabe-se que tanto na IC como na cardiopatia isquêmica existe um aumento da corrente de sódio, com aumento do cálcio intracelular e compromisso do relaxamento cardíaco. Ao inibir os canais tardios de sódio com ranolazina seria teoricamente provável uma melhoria da função diastólica.⁶ O *RAnoLazIne for the Treatment of Diastolic Heart Failure in Patients With Preserved Ejection Fraction "RALI-DHF"*²⁹ foi um estudo exploratório que avaliou o fármaco na IC-FEp. Apesar das melhorias hemodinâmicas às 24h, não se verificaram alterações da função diastólica após 14 dias de tratamento.

Outros caminhos

O fracasso dos ensaios clínicos com fármacos comprovadamente eficazes na IC-FEp levou à tomada de um novo rumo no tratamento destes doentes. Tentou-se perceber melhor o mecanismo fisiopatológico da doença e atuar nas diferentes vias (Figura 2). Novos fármacos foram testados e novas abordagens estão sob investigação. (Tabela 1-B)

11. Albuterol

Atendendo ao frequente envolvimento pulmonar nestes doentes, outros fármacos com ação neste nível estão sendo testados. É o caso do albuterol, um broncodilatador inalatório. O estudo *Inhaled Beta-adrenergic Agonists to Treat Pulmonary Vascular Disease in Heart Failure With Preserved EF "BEAT – HFpEF"*³⁰ procura avaliar o impacto deste fármaco nos sintomas, através do seu efeito na resistência vascular pulmonar em repouso e durante o exercício.

12. Shunt esquerdo-direito provocado

Sabe-se que a sobrecarga de volume e pressão a nível auricular, não só contribuiu para o desenvolvimento de sintomas e intolerância ao esforço, como é fator de morbi-mortalidade. A pressão de encravamento capilar pulmonar (PCWP) é um parâmetro hemodinâmico invasivo com valor prognóstico, que reflete a pressão no AE e veias pulmonares. Com base nestas alterações hemodinâmicas e face ao sucesso limitado do manejo farmacológico da IC-FEp, um dispositivo de comunicação inter-auricular foi desenvolvido com vista a reduzir a pressão do AE. O estudo prospectivo, não randomizado e aberto, *A Transcatheter*

Intracardiac Shunt Device for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction "REDUCE LAP-HF",³¹ avaliou o desempenho e segurança deste dispositivo em 64 doentes com IC-FEp e PCWP elevada. Análises preliminares demonstraram benefício clínico e hemodinâmico aos 6 meses. Reduções da pressão no AE resultaram numa melhoria da capacidade funcional, à custa de um ligeiro aumento da pressão e do DC direito. Estes benefícios persistiram numa avaliação a longo prazo, com melhoria sustentada do perfil hemodinâmico, da classe funcional de NYHA, qualidade de vida e tolerância ao esforço ao fim de um ano, sem evidência de complicações.³²

Posteriormente foi realizado um estudo fase 2 randomizado e controlado, com avaliação da PCWP durante o exercício, um mês após a implantação do dispositivo de comunicação inter-auricular vs. procedimento simulado. Os resultados foram positivos em termos de segurança e verificou-se redução da PCWP, sem aumento significativo da pressão ou resistência vascular pulmonar, possíveis consequências da sobrecarga direita.³³ Permanece por esclarecer se este efeito hemodinâmico se traduzirá em melhorias clínicas sustentadas.

13. Monitorização

Sintomas congestivos estão presentes na maioria dos doentes internados por IC descompensada independentemente da FE. Variações do volume corporal e das pressões de enchimento cardíaco são preditivas de eventos adversos. Uma estratégia de monitorização hemodinâmica, com consequente intervenção terapêutica dirigida e precoce, poderá reduzir o risco de hospitalização por IC. O ensaio clínico *Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure "CHAMPION"*³⁴ testou esta hipótese, usando um sensor de pressão microeletromecânico permanentemente implantado durante o cateterismo cardíaco direito. Através da avaliação diária da pressão da artéria pulmonar (PAP) e da redução ativa e protocolada das pressões de enchimento com diuréticos e vasodilatadores, demonstrou reduções significativas das admissões hospitalares. Os benefícios persistiram no subgrupo com IC-FEp, com reduções de 50% nas hospitalizações por IC ao fim de 17 meses.³⁵

14. Exercício

O exercício físico é benéfico em determinadas condições estritamente relacionadas com a IC-FEp, como a HTA e a síndrome metabólica. Foi avaliado o efeito do exercício físico estruturado e supervisionado na capacidade de esforço, função diastólica e qualidade de vida. O estudo *Exercise Training Improves Exercise Capacity and Diastolic Function in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction "EX DHF"*³⁶ mostrou que um programa de exercício de resistência/endurance, supervisionado e realizado a curto prazo, é realizável, seguro e efetivo em doentes com IC-FEp. A manutenção do programa a longo prazo e o envolvimento de doentes idosos, em fases avançadas da doença e com múltiplas comorbidades podem ser limitações. Apesar disso é uma estratégia promissora, com potencial sinérgico com outras abordagens farmacológicas e não farmacológicas. É importante definir o regime de abordagem, melhorar a adesão a longo prazo e expandir a disponibilidade.³⁷

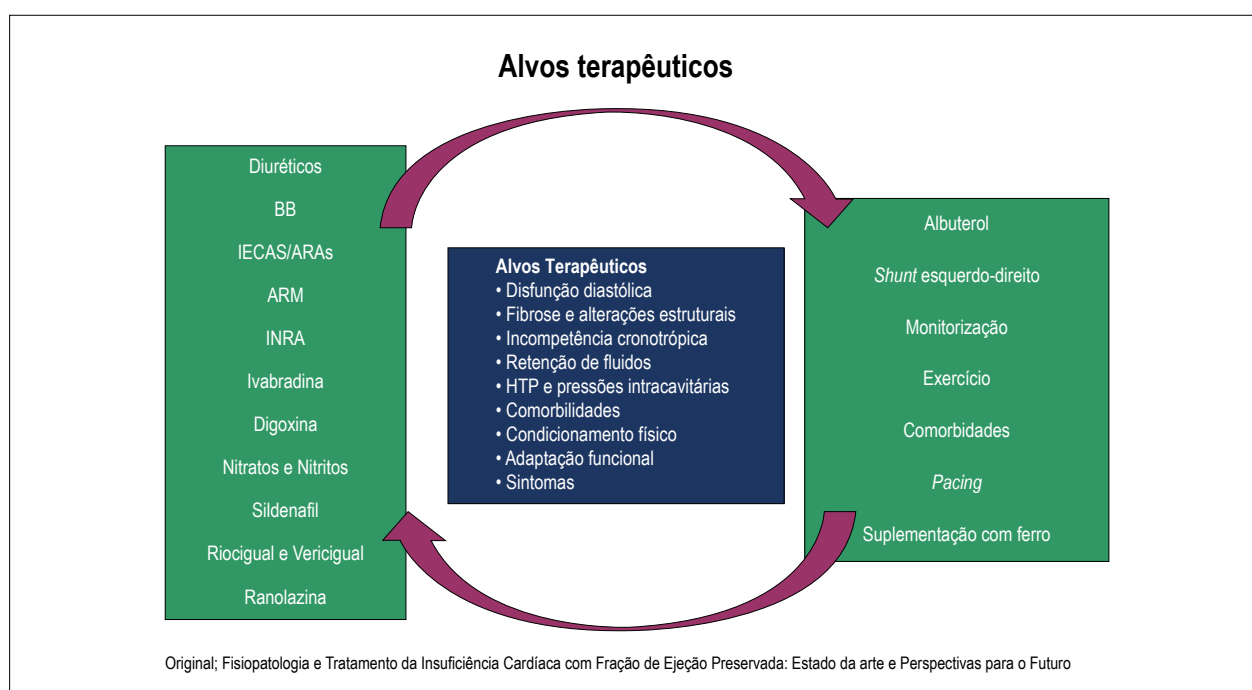


Figura 2 – Potenciais alvos terapêuticos e fármacos avaliados na IC-FEp. ARM: antagonistas dos receptores dos mineralocorticoides; BB: Beta-bloqueadores; HTA: hipertensão arterial; IECAs/ARAs: inibidores da enzima de conversão da angiotensina/antagonistas dos receptores da angiotensina II; INRA: inibidores da neprilissina e dos receptores de angiotensina.

15. Comorbidades

Outro dos mecanismos fisiopatológicos propostos envolve a existência de um estado pró-inflamatório sistêmico induzido por múltiplas comorbidades, resultando em disfunção endotelial, remodelagem e disfunção cardíaca. Levantou-se a hipótese de que, rastreando e tratando as comorbidades de forma direcionada, se possa melhorar o prognóstico geral destes doentes. O estudo *Optimizing the Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Elderly by Targeting Comorbidities* “OPTIMIZE-HFpEF”³⁸ propõe o rastreio sistemático e tratamento ativo de comorbidades enquanto mecanismo fisiopatológico da IC, ao invés do simples tratamento de patologias concomitantes, já diagnosticadas. Apesar de não possuir poder suficiente para avaliar a relação custo-eficácia, é um bom ponto de partida para testar uma nova abordagem promissora.

16. Pacing

Doentes com IC-FEp e incompetência cronotrópica poderão se beneficiar de dispositivos de marcapasso, com restauração da normal FC durante a atividade diária e o esforço. O estudo *Rate-Adaptive Atrial Pacing In Diastolic Heart Failure (RAPID-HF)*³⁹ pretende avaliar o impacto dessa intervenção na capacidade de exercício, sintomas e qualidade de vida a curto prazo.

17. Suplementação com ferro

O estudo da cinética do ferro faz parte da avaliação inicial de doentes com IC. A suplementação com ferro endovenoso

faz parte da abordagem terapêutica em doentes com IC-FER e diminuição das reservas de ferro.³ O estudo *Effect of IV Iron Ferric Carboxymaltose, Ferinject on Exercise Tolerance, Symptoms and Quality of Life in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Iron Deficiency With and Without Anaemia* “FAIR”⁴⁰ pretende avaliar o efeito do ferro endovenoso na tolerância ao esforço, qualidade de vida, classe funcional de NYHA, mortalidade e hospitalizações por IC, em doentes com IC-FEp e deficiência de ferro, com ou sem anemia.

18. Inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT2)

É frequente a coexistência de IC e DM, associada a maior risco de mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC.⁴¹ Vários estudos com Inibidores SGLT2 demonstraram redução significativa das hospitalizações por IC em doentes diabéticos de elevado risco cardiovascular ou com doença estabelecida (*Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes* “EMPA-REG”,⁴² *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes* “CANVAS”,⁴³ *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes* “DECLARE”).⁴⁴ Atendendo aos potenciais benefícios deste grupo farmacológico na melhoria da função diastólica na IC,⁴⁵ estão a decorrer estudos que visam determinar o impacto destes medicamentos em doentes com IC-FEp, com e sem diabetes (*A Phase III Randomised, Double-blind Trial to Evaluate the Effect of 12 Weeks Treatment of Once Daily EMPagliflozin 10 mg Compared With Placebo on Exercise Ability and Heart Failure Symptoms, In Patients*

Artigo de Revisão

With Chronic HeArt Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF) “EMPERIAL – Preserved”,⁴⁶ Dapagliflozin in PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure “PRESERVED-HF”,⁴⁷ EMPagliflozin outComE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction “EMPEROR-Preserved”⁴⁸.

Conclusões

A IC-FEp é uma patologia frequente, ainda pouco compreendida e até a data sem tratamento comprovadamente eficaz na redução da morbidade ou mortalidade.

Não parece existir uma causa única que justifique o fracasso dos resultados obtidos, podem no entanto identificar-se potenciais contribuições: compreensão incompleta da fisiopatologia, heterogeneidade da população estudada, ausência de critérios de diagnóstico universais com recrutamento de doentes sem uma verdadeira IC-FEp ou em estágios muito precoces, tratamentos pouco dirigidos ao mecanismo fisiopatológico predominante, desenhos subótimos dos estudos ou fraco poder estatístico dos mesmos.

A fisiopatologia da IC-FEp é multifatorial, com vários mecanismos e comorbidades implicadas, e provavelmente diferente da IC-FEr. Resulta de uma complexa interação de fatores que culminam na redução da reserva funcional cardíaca e vascular - afeção ventricular sistólica e diastólica, reserva auricular, ritmo e FC, controlo autonômico, vasculatura e microcirculação. A interação e dominância relativa destes fatores tornam esta patologia extremamente heterogênea. A definição e divisão em subgrupos com determinados fenótipos pode permitir um tratamento mais dirigido, com eventual melhoria dos resultados clínicos.

Referências

1. Yancy CW, Januzzi JL, Allen LA, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;71(2):201-30.
2. Riet EE, Hoes AW, Wagenarr KP, Limburg A, Landman MA. Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca: prevalência da insuficiência cardíaca e da disfunção ventricular nos idosos ao longo do tempo. Revisão sistemática. *Rev Port Cardiol*. 2017;36(5):405-7.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno Héctor, Cleland JGF, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
4. Altay H, Pehlivanoglu S. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. In: Kirali K, editors. *Cardiomyopathies - Types and Treatments*. IntechOpen; 2017.p.39-53.
5. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(9):507-15.
6. Zakeri R, Cowie MR. Heart failure with preserved ejection fraction: controversies, challenges and future directions. *Heart*. 2018;104(5):377-84.
7. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Díez J, Solomon SD, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J*. 2014;35(40):2797-811.
8. Yamamoto K. Pharmacological Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Yonago Acta Med*. 2017;60(2):71-6.
9. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on

Vários ensaios clínicos estão sendo realizados, visando diferentes abordagens terapêuticas. É importante lembrar que estes doentes tendem a ser mais velhos e a apresentar múltiplas patologias. Assim sendo, a eficácia dos tratamentos poderá ser melhor avaliada pelo seu efeito nas hospitalizações, estado funcional, sintomas e qualidade de vida.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Fernandes SL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Carvalho RR, Santos LG, Sá FM, Ruivo C, Mendes SL, Martins H, Morais JA.

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.

- mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26(3):215-225.
10. Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, Shah AM, McDonagh T, Okonko DO, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104(5):407-15.
11. Sá FM, Carvalho R, Ruivo C, Santos LG, Antunes A, Soares F. Beta-blockers for post-acute coronary syndrome mid-range ejection fraction: a nationwide retrospective study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019 Feb 4;2048872619827476. doi: 10.1177/2048872619827476. [Epub ahead of print]
12. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie M, Zile MR, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2456-67.
13. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM- Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9368):777-81.
14. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2338-45.
15. Kitzman DW, Hundley WC, Brubaker PH, Morgan TM, Moore JB, Stewart KP, et al. A Randomized Double-Blind Trial of Enalapril in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: effects on Exercise Tolerance and Arterial Distensibility. *Circ Hear Fail*. 2010;3(4):477-85.

16. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA*. 2013;309(8):781-91.
17. Pitt B, Pfeffer M, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92.
18. Yancy CW, Jessup M, Levine GN, Halperin JL. 2017 ACC / AHA / HFSA Focused Update of the 2013 ACCF / AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776-803.
19. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387-95.
20. Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, Mang W, Anand IS, Ge J, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2017;5(7):471-82.
21. Komajda M, Isnard R, Cohen-solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial ivabradine study (EDIFY). *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1495-503.
22. Kosmala W, Holland DJ, Rojek, Wright L, Przewlocha-Kosmala M, Marwick TH. Effect of If -Channel Inhibition on Hemodynamic Status and Exercise.
23. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of Digoxin on Morbidity and Mortality in Diastolic Heart Failure: The Ancillary Digitalis Investigation Group Trial. *Circulation*. 2006;114(5):397-403.
24. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepp GA, Borlaug BA, Chen HH, et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2314-24.
25. Zamani P, Rawat D, Shiva-Kumar O, Geraci S, Bhuva R, Konda P, et al. The Effect of Inorganic Nitrate on Exercise Capacity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2015;131(4):371-80.
26. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al. Effect of Phosphodiesterase-5 Inhibition on Exercise Capacity and Clinical Status in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA*. 2013;309(12):1268-77.
27. Bonderman D, Prestich I, Steringer-Mascherbauer R, Jansa P, Rosenkranz S, Tufaro C, et al. Acute Hemodynamic Effects of Riociguat in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Diastolic Heart Failure (DILATE-1) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Dose Study. *Chest*. 2014;146(5):1274-85.
28. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, Pieske-Kraigher E, Filippatos G, Butler J, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patients with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1119-27.
29. Maier L, Layug BL, Karwatowska-Prokopczuk E, Belardinelli L, Lee S, Sander J, et al. RANO-Lazine for the Treatment of Diastolic Heart Failure in Patients With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2013;1(2):22-115.
30. Reddy YNV, Obokata M, Koepp KE, Egbe AC, Wiley B, Borlaug BA. The B-adrenergic agonist Albuterol Improves Pulmonary Vascular Reserve in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circ Res*. 2019;124(2):306-14.
31. Hasenfuß G, Hayward C, Burkhardt D, Silvestry FE, McKenzie S, Gustafsson F, et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *Lancet*. 2016;387(10025):1298-304.
32. Kaye DM, Hasenfuß G, Neuzil P, Post MC, Doughty R, Trochu JN, et al. One-Year Outcomes After Transcatheter Insertion of an Interatrial Shunt Device for the Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2016 Dec;9(12). pii: e003662.
33. Feldman T, Mauri L, Kahwash R, Litwin S, Ricciardi MJ, Van der Harst P, et al. A Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Circulation*. 2018;137(4):364-75.
34. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9766):658-66.
35. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, Costanzo MR, Hasan A, Yadav C, et al. Wireless Pulmonary Artery Pressure Monitoring Guides Management to Reduce Decompensation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7(6):935-44.
36. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen H, Frohling S, Wachter R, Stahrenberg R, et al. Exercise Training Improves Exercise Capacity and Diastolic Function in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) Pilot Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1780-91.
37. Kitzman DW. Exercise Training in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1792-4.
38. Fu M, Zhou J, Thunström E, Almgren T, Grote L, Bollano, E et al. Optimizing the Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Elderly by Targeting Comorbidities (OPTIMIZE-HFPEF). *J Card Fail*. 2016;22(7):539-44.
39. Borlaug B. Rate-Adaptive Atrial Pacing In Diastolic Heart Failure (RAPID-HF) [Internet]. Rochester, Minnesota: Mayo Clinic; 2014 April 7 [Last Update 2019 May 14]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02145351>.
40. Doehner W. Effect of IV Iron (Ferric Carboxymaltose, Ferinject) on Exercise Tolerance, Symptoms and Quality of Life in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF) and Iron Deficiency With and Without Anaemia [Internet]. Berlin, Germany: Charite University; 2017 August 1 [Last Update 2017 August 24]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03074591>.
41. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):853-72.
42. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
43. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
44. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.
45. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, Bengel P, Kovács A, Christian S, et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1690-700.
46. Abraham WT, Ponikowski P, Brueckmann M, Zeller C, Macessic H, Peil B, et al. EMPERIAL Investigators and National Coordinators. Rationale and design of the EMPERIAL Preserved and EMPERIAL Reduced trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure. *Eur Heart Fail*. 2019;21(7):932-42.
47. Kosiborod M. Effects of Dapagliflozin on Biomarkers, Symptoms and Functional Status in patients with PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure. [Internet]. [Cited in 2017 March 01]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03030235>.
48. A Phase III Randomised, Double-blind Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Once Daily Empagliflozin 10 mg Compared to Placebo, in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF) [Internet]. 2017 March 2 [Last Update 2019 August 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057951>.



Ecossistema da Diretriz de Telecardiologia

Echoes of Telecardiology Guideline

Silvio Henrique Barberato^{1,2,3,4} e Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes^{4,5}

CardioEco Centro de Diagnóstico Cardiovascular,¹ Curitiba, PR - Brasil

Quanta Diagnóstico – Ecocardiografia,² Curitiba, PR - Brasil

Sociedade Brasileira de Cardiologia - Departamento de Imagem Cardiovascular,³ São Paulo, SP - Brasil

Sociedade Brasileira de Cardiologia,⁴ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Hospital Alberto Urquiza Wanderley,⁵ João Pessoa, PB - Brasil

A ecocardiografia tem um papel estabelecido no diagnóstico, avaliação prognóstica e orientação terapêutica em diversas doenças cardiovasculares.¹ O grande desenvolvimento tecnológico nas últimas décadas permitiu a digitalização e padronização de imagens médicas (DICOM), miniaturização de equipamentos de ecocardiografia (ultrassom cardíaco portátil) e a transferência de imagens pela Internet. Neste cenário, estratégias de utilização da ecocardiografia associada à telemedicina, denominada tele-ecocardiografia, tem sido empregadas no âmbito da pesquisa clínica com o apoio de teleconsultoria para revisão remota por experts, em tempo real ou após armazenamento e envio das imagens. Em reconhecimento às demandas geradas pela transformação digital ora em curso na saúde, a Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou recentemente a Diretriz de Telemedicina em Cardiologia.² O documento reconhece a tele-ecocardiografia como estratégia utilizável na detecção precoce de cardiopatia congênita em recém-nascidos e na triagem para detecção precoce de casos subclínicos de cardiopatia reumática em crianças e adolescentes (ambas recomendadas como classe de indicação IIa, nível de evidência B). Além disso, evoca potencial aplicação na atenção primária à saúde, em locais remotos, onde poderia permitir a detecção precoce de casos de cardiopatia e auxiliar na priorização de encaminhamentos para o cuidado especializado (classe de indicação IIb, nível de evidência C).² Deve-se ressaltar que tais recomendações são feitas dentro das condições de emprego regular do método no Brasil, o que incluiria a necessidade de médicos nas duas pontas, ou seja, na execução e interpretação do exame. O texto da Diretriz faz ressalva explícita em relação à necessidade de regulação e previsão legal da participação de outros profissionais na realização de procedimentos diagnósticos (no caso, obtenção de imagens ecocardiográficas por não médicos), atualmente não permitida pela legislação do país.

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares, Diagnóstico por Imagem, Ecocardiografia/métodos, Telemedicina/tendências, Robótica/tendências, Capacitação, Interpretação de Imagem Assistida por Computador, Telemonitoramento.

Correspondência: Silvio Henrique Barberato •

CardioEco Centro de Diagnóstico Cardiovascular - Avenida República

Argentina, 1336, conj 215. CEP 80620-010, Curitiba, PR - Brasil

E-mail: silviohb@cardiol.br

Artigo recebido em 20/10/2019, revisado em 29/10/2019, aceito em 29/10/2019

Nos últimos anos, a tele-ecocardiografia permitiu estender a aplicação do método para indivíduos em locais geograficamente distantes, como por exemplo, comunidades rurais remotas³ ou até o espaço.⁴ Denomina-se área rural remota aquela na qual 50% da população local necessita de pelo menos 45 a 60 minutos de viagem em veículo automotor para atingir um centro populacional com pelo menos 50 mil habitantes.² Diversas situações foram testadas experimentalmente, com o estudo ecocardiográfico focado realizado por médicos não cardiologistas,^{5,6} não médicos,^{3,7} ou dispositivos robóticos operados à distância,⁸ combinado à interpretação remota por cardiologistas ecocardiografistas.

Historicamente, o tele-ecocardiograma foi inicialmente empregado em populações pediátricas para descartar cardiopatias congênitas relevantes, com abordagens de transmissão ao vivo ou *off line*, utilizando diferentes tecnologias e velocidades de transmissão de dados. Em conjunto, esses estudos sugeriram que a tele-ecocardiografia auxilia no diagnóstico e manejo clínico dos pacientes, evitando transportes desnecessários e potencialmente reduzindo custos.⁹⁻¹²

Mais recentemente, a viabilidade da tele-ecocardiografia para a triagem em massa de cardiopatias em grandes comunidades foi investigada. O tele-ecocardiograma supostamente detectou anormalidades cardíacas significativas em 16%³ a 35%⁷ dos indivíduos, em que pese a clara limitação dos diferentes critérios adotados para a definição de cardiopatia. Por outro lado, dados prévios indicam que a triagem com ecocardiograma focado tende a superestimar a taxa de cardiopatia na comunidade, o que torna imperativa a validação do exame por ecocardiografista experiente para garantir adequado nível de acurácia.¹³ Mesmo empregando sonógrafos bem treinados na avaliação ecocardiográfica local, a análise remota do exame por ecocardiografista experiente altera o diagnóstico em aproximadamente um quarto dos estudos, metade dos quais sofrem modificações de grande significância clínica no laudo final.¹³ Em geral, a acurácia parece ser aceitável na detecção das valvopatias, embora apenas modesta para os diagnósticos de disfunção sistólica e hipertrofia do ventrículo esquerdo.^{3,5}

Além da expansão da imagem cardiovascular por meio da telemedicina, alguns investigadores descreveram também a aquisição da imagem por meio da tele-robótica. Estudo francês avaliou 41 indivíduos com valvopatias submetidos ao tele-ecocardiograma por braço robótico operado por ecocardiografista via conexão de internet em um quarto a 10 metros do paciente.⁸ A qualidade das imagens foi inferior

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190720>

àquelas obtidas pelo ecocardiograma convencional, mas o diagnóstico foi confiável em 86% dos casos.⁸ Estudo americano mostrou a exequibilidade da aquisição de imagens de ultrassom vascular de carótida por meio de braço robótico e sua transmissão de longa distância pela internet com largura de banda tradicional.¹⁴ Estudo prospectivo randomizado sueco realizado em comunidade rural concluiu que a combinação de teleconsulta cardiológica e tele-ecocardiograma por meio de braço robótico resultou em menor tempo para atendimento e definição do diagnóstico, em comparação à rotina usual de referência ao hospital de especialidades mais próximo.¹⁵ Entretanto, o número de pacientes avaliados foi reduzido (19 em cada grupo), não permitindo inferências a respeito dos desfechos clínicos.

A ecocardiografia como modalidade de imagem cardiovascular depende diretamente da aquisição e interpretação adequada de imagens satisfatórias. Não há estudos comparando conclusivamente a qualidade de imagem pela tele-ecocardiografia e a ecocardiografia tradicional. Em paralelo, não existem evidências científicas que concluam que a utilização da tele-ecocardiografia na atenção primária à saúde em locais remotos é capaz de reduzir morbidade e mortalidade na comunidade em comparação ao fluxo de atendimento tradicional.

Obviamente, o advento da saúde digital, que engloba o emprego da telemedicina como uma ferramenta complementar útil para permitir equidade de acesso à saúde para todos os brasileiros, é uma novidade desejável no panorama atual.¹⁶ Considerando a dimensão continental do Brasil, poderíamos supor que as populações residentes em áreas remotas seriam beneficiadas pelo investimento do Estado na disseminação da saúde digital. Devemos acolher as mudanças que a transformação digital pode desencadear no exercício da Medicina, especialmente onde a integralidade do acesso à saúde não é contemplada. Entretanto, tais mudanças devem ser apoiadas por base de evidências científicas consistentes que as credenciem como avanço real, evitando o uso inapropriado de novas tecnologias.¹⁷

Existem potenciais vantagens da adoção da tele-ecocardiografia no atendimento público a populações desfavorecidas em locais distantes, porém o método ainda carece de validação científica robusta, com estudos prospectivos controlados, que confirmem os benefícios à saúde dos pacientes. Além disso, é indispensável ampla discussão sobre necessidade de investimento em infraestrutura tecnológica digital, custo-efetividade, impacto orçamentário, regulamentação e segurança jurídica, entre outros desafios e riscos. É importante lembrar que a legislação brasileira: (a) autoriza somente médicos a realizarem e interpretarem ecocardiogramas no país, e (b) reconhece a ecocardiografia como área de atuação da Cardiologia e da Pediatria. É mandatório o debate regulatório que envolva autoridades, conselhos profissionais e sociedades médicas, antes que a tele-ecocardiografia seja incorporada às políticas de saúde pública no Brasil. No âmbito da saúde suplementar, não existe respaldo legal para que indivíduos não médicos, mesmo sob supervisão de médicos, executem ecocardiogramas, e a

Tabela 1 – Potenciais vantagens e desafios para a adoção da tele-ecocardiografia no Brasil

Potenciais vantagens	Desafios
Permitir o acesso ao método em locais remotos	Ausência de padronização dos componentes da tele-ecocardiografia e cobertura adequada de internet
Diagnóstico precoce e orientação da terapia	Incerteza se a qualidade de imagens e acurácia diagnóstica são comparáveis ao método tradicional
Potencial otimização de desfechos clínicos	Ausência de evidências científicas comprovando impacto sobre desfechos clínicos
Redução do custo de transporte de recursos humanos para áreas geograficamente distantes	Ausência de evidências científicas comprovando custo-efetividade; dúvidas sobre impacto orçamentário e reembolso do sistema
Redução do custo de transporte de pacientes até centros terciários	Incertezas quanto à adesão pelos profissionais de saúde locais
Redução do número de ecocardiogramas desnecessários	Veto da legislação brasileira à atuação de operadores (sonógrafos) não médicos
Priorização e organização de listas de espera em sistemas de saúde com disponibilidade limitada de exames e consultas especializadas	Ausência de diretrizes para o treinamento de operadores
	Insegurança médico-legal
	Ausência de legislação referente à licença, armazenamento de dados, privacidade e confidencialidade

realização de tele-ecocardiografia por outros profissionais de saúde seria uma prática sem guarida na legislação.¹⁸ Além disso, não existe no momento previsão de reembolso para nenhum dos procedimentos utilizados em Telemedicina, os quais não integram o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde. A Tabela 1 elenca as potenciais vantagens e desafios para a implantação da tele-ecocardiografia em nosso país.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barberato SH, Lopes MACQ; Redação do manuscrito: Barberato SH.

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. Barberato SH, Romano MMD, Beck ALS, Rodrigues ACT, Almeida ALC, Assunção BMBL, et al. Position Statement on Indications of Echocardiography in Adults - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(1):135-81.
2. Lopes MAC, Oliveira GMM, Ribeiro ALP, Pinto FJ, Rey HCV, Zimmerman LI, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Telemedicina na Cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(5):1006-56.
3. Singh S, Bansal M, Maheshwari P, Adams D, Sengupta SP, Price R, et al. American Society of Echocardiography: Remote Echocardiography with Web-Based Assessments for Referrals at a Distance (ASE-REWARD) Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(3):221-33.
4. Arbeille P, Chaput D, Zuj K, Depriester A, Maillet A, Belbis O, et al. Remote Echography between a Ground Control Center and the International Space Station Using a Tele-operated Echograph with Motorized Probe. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(11):2406-12.
5. Evangelista A, Galuppo V, Méndez J, Evangelista L, Arpal L, Rubio C, et al. Hand-held cardiac ultrasound screening performed by family doctors with remote expert support interpretation. *Heart*. 2016;102(5):376-82.
6. Bansal M, Singh S, Maheshwari P, Adams D, McCulloch ML, Dada T, et al. Value of interactive scanning for improving the outcome of new-learners in transcontinental tele-echocardiography (VISION-in-Tele-Echo) study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):75-87.
7. Nascimento BR, Beaton AZ, Nunes MCP, Tompsett AR, Oliveira KKB, Diamantino AC, et al. Integration of echocardiographic screening by non-physicians with remote reading in primary care. *Heart*. 2019;105(4):283-90.
8. Arbeille P, Provost R, Zuj K, Dimouro D, Georgescu M. Teles-operated echocardiography using a robotic arm and an internet connection. *Ultrasound Med Biol*. 2014;40(10):2521-9.
9. Sable C, Roca T, Gold J, Gutierrez A, Gulotta E, Culpepper W. Live transmission of neonatal echocardiograms from underserved areas: accuracy, patient care, and cost. *Telemed J*. 1999;5(4):339-47.
10. Sharma S, Parness IA, Kamenir SA, Ko H, Haddow S, Steinberg LG, et al. Screening fetal echocardiography by telemedicine: efficacy and community acceptance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(3):202-8.
11. Gomes R, Rossi R, Lima S, Carmo P, Ferreira R, Menezes I, et al. Pediatric cardiology and telemedicine: seven years' experience of cooperation with remote hospitals. *Rev Port Cardiol*. 2010;29(2):181-91.
12. Krishnan A, Fuska M, Dixon R, Sable CA. The evolution of pediatric tele-echocardiography: 15-year experience of over 10,000 transmissions. *Telemed J E Health*. 2014;20(8):681-6.
13. Peters A, Patil PV. Tele-echocardiography: enhancing quality at the point-of-care. *Heart*. 2019;105(4):264-5.
14. Sengupta PP, Narula N, Modesto K, Doukky R, Doherty S, Soble J, et al. Feasibility of intercity and trans-Atlantic telerobotic remote ultrasound: assessment facilitated by a nondedicated bandwidth connection. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(8):804-9.
15. Boman K, Olofsson M, Berggren P, Sengupta PP, Narula J. Robot-assisted remote echocardiographic examination and teleconsultation: a randomized comparison of time to diagnosis with standard of care referral approach. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(8):799-803.
16. Lopes MACQ, Oliveira GMM, Maia LM. Digital Health, Universal Right, Duty of the State? *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(3):429-44.
17. Cowie MR. Is the digital revolution the dawn of a golden age or just the next fad? *Cardiovasc Res*. 2019;115(11):e113-e4.
18. Lopes MACQ, Oliveira GMM, Amaral Júnior A, Pereira ESB. Window to the Future or Door to Chaos? *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(4):461-5.



Calcificação Miocárdica Extensa em Paciente após Transplante Cardíaco

Extensive Myocardial Calcification in a Heart Transplant Patient

Sasha B. C. P. Duarte,¹ Sandrigo Mangini,¹ Monica S. Avila,¹ Marcelo L. Montemor,¹ Fernando Bacal¹

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),¹ São Paulo, SP – Brasil

Paciente do sexo feminino, 33 anos, submetida a um transplante cardíaco (Tx) por cardiopatia valvar, procedimento cirúrgico sem intercorrências. Pós-Tx evoluiu com disfunção aguda do enxerto, insuficiência renal aguda (IRA) dialítica e choque séptico. Confirmada infecção na corrente sanguínea por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase tratada. Realizada tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome sem contraste para investigação de foco infeccioso e de quadro de distensão abdominal e melena, com achado de calcificação miocárdica (CM) extensa em ventrículo esquerdo, que não fora encontrada em TC realizada anteriormente (Figuras 1, 2 e 3). Confirmado também diagnóstico de infecção

por citomegalovírus (CMV), através de achados de endoscopia digestiva alta com presença de úlceras gastro-duodenais difusas e detecção quantitativa de DNA para CMV positiva, tendo recebido ganciclovir. Paciente evoluiu refratária às medidas instituídas e foi a óbito.

A CM é uma rara complicação encontrada em pacientes críticos. Possui diversas etiologias e sua fisiopatologia não está completamente elucidada, podendo envolver mecanismos de calcificação metastática e calcificação distrófica, conforme apresentado na tabela 1. Pode ser a causa de insuficiência cardíaca, morte súbita, anormalidades no movimento da parede ventricular, arritmias e patologia restritiva.¹

O caso demonstra correlação com outros descritos na literatura, apresentando calcificação extensa do miocárdio em paciente jovem, com anemia, IRA, choque séptico,² exposição à oxigenação por membrana extracorpórea,³ além de elevada mortalidade, com o diferencial de ser uma paciente imunossuprimida pós-Tx. O significado real deste achado e sua reversibilidade são desconhecidos. Entretanto, acredita-se estar relacionado à gravidade e mau prognóstico, sendo relevante a sua identificação na prática clínica.

Palavras-chave

Transplante de Coração/complicações; Doenças das Valvas Cardíacas; Insuficiência Renal/complicações; Choque Séptico.

Correspondência: Sasha B. C. P. Duarte •

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) - Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-900, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: sashaduarte@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190146>



Figura 1 – Tomografia computadorizada de tórax sem contraste em plano coronal com achado de extensa calcificação metastática em ventrículo esquerdo.

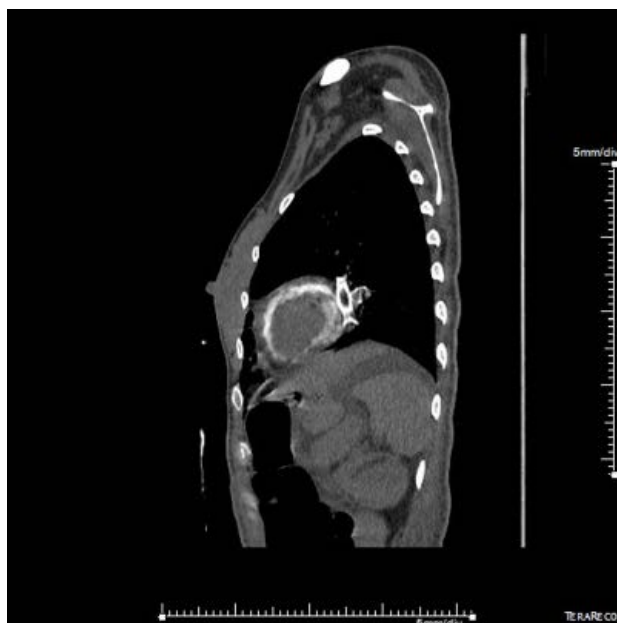


Figura 2 – Tomografia computadorizada de tórax sem contraste em plano sagital com achado de extensa calcificação metastática em ventrículo esquerdo.

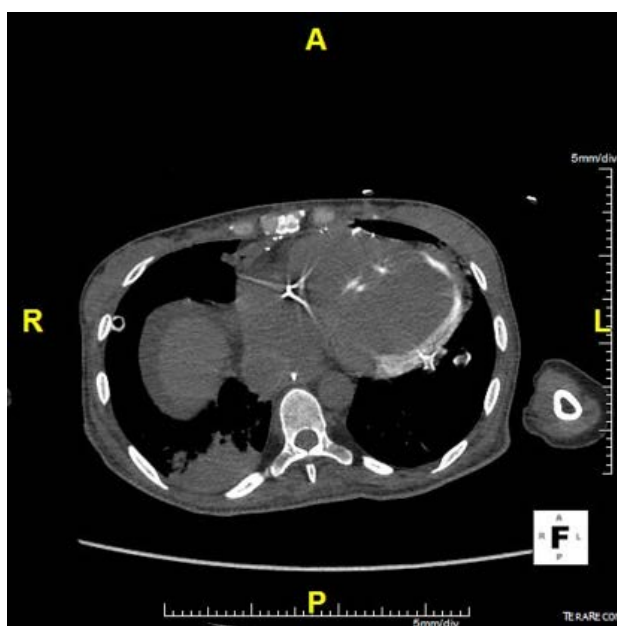


Figura 3 – Tomografia computadorizada de tórax sem contraste em plano axial com achado de extensa calcificação metastática em ventrículo esquerdo.

Tabela 1 – Possíveis etiologias de calcificação metastática

Calcificação metastática (nível sérico de cálcio alterado)	Calcificação distrófica (acúmulo de cálcio em tecidos necrosados, sem hipercalcemia)
Insuficiência renal crônica	Infecções
Hiperparatireoidismo primário	Membrana de oxigenação extracorpórea
Neoplasias	Processos inflamatórios
Distúrbios ósseos	Infarto do miocárdio
Medicações	Miocardite

Contribuição dos autores

Obtenção de dados: Montemor ML; Redação do manuscrito: Duarte SBCP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mangini S, Avila MS, Bacal F.

Referências

1. Nance JW Jr, Crane GM, Halushka MK, Fishman EK, Zimmerman SL. Myocardial calcifications: pathophysiology, etiologies, differential diagnoses, and imaging findings. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015; 9(1):58-67.
2. Ahmed T, Inayat F, Haq M, Ahmed T. Myocardial calcification secondary to toxic shock syndrome: a comparative review of 17 cases. *BMJ Case Rep*. 2019 Jan 10;12(1):pii.bcr-2018-228054.
3. Kapandji N, Redheuil A, Fouret P, Hékimian G, Lebreton G, Bréchet N, et al. Extensive Myocardial Calcification in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2018;46(7):702-6.

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.



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

O Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo: Uma Variável Confundidora do *Strain* Longitudinal Global a ser Observada

Left Ventricle Mass Index, a Confounding Variable of Global Longitudinal Strain to be Noticed

Eduardo Thadeu de Oliveira Correia¹ e Letícia Mara dos Santos Barbeta¹

Hospital Universitário Antônio Pedro,¹ Niterói, RJ – Brasil

Caro Editor,

Nós lemos, com grande interesse, o artigo intitulado “Avaliação da Função Ventricular Esquerda na Associação de Cardiomiopatia Hipertrofica e Hipertensão Arterial Sistêmica pela Técnica de *Strain*”. Nesse trabalho, os autores avaliaram o *strain* longitudinal global (SLG) do ventrículo esquerdo (VE) em dois grupos distintos: pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrofica (CMH) e pacientes portadores de CMH com hipertensão arterial sistêmica (HAS), e demonstraram que o SLG foi menor no segundo grupo. Essa importante descoberta pode indicar um maior comprometimento da função do VE nos pacientes com HAS e CMH.¹

Palavras-chave

Função Ventricular Esquerda; Cardiomiopatia Hipertrofica; Hipertensão; *Strain*; Insuficiência Cardíaca; Hipertrofia Ventricular Esquerda.

Correspondência: Eduardo Thadeu de Oliveira Correia •
Hospital Universitário Antônio Pedro - Avenida Marquês do Paraná, 303.
CEP 24033-900, Centro, Niterói, RJ – Brasil
E-mail: etocorreia@outlook.com

Entretanto, apesar dessas descobertas, é importante observar o impacto da massa do VE sobre o SLG, infelizmente, não relatado pelos autores. Um estudo anterior desenvolvido por Soufi Taleb Bendiab et al.,² mostrou que os pacientes hipertensos com hipertrofia do VE apresentaram uma redução do SLG.² Além disso, no estudo de López-Candales et al.,³ os pacientes com aumento da massa do VE tiveram uma redução significativa o SLG.³ Do ponto de vista mecânico de um modelo cardíaco fisiológico validado pelo ecocardiograma, o volume do tecido cardíaco é constante ao longo do ciclo cardíaco, uma vez que ele é incompressível.⁴ Desse modo, os pacientes com aumento da espessura do VE apresentariam menor deformação miocárdica longitudinal.³

Uma vez que a população desse estudo foi composta por pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrofica com ou sem hipertensão, o cálculo da massa do VE se torna ainda mais importante para relatar uma análise multivariada e mensurar o impacto desse importante fator confundidor nas conclusões do estudo.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190708>

Referências

1. Gil TGP, Castier MB, Gondar AFP, Sales AF, Santos M de O, Lima FC da S de, Mourilhe-Rocha R. Strain Analysis of Left Ventricular Function in the Association of Hypertrophic Cardiomyopathy and Systemic Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(4):677–684.
2. Soufi Taleb Bendiab N, Meziane-Tani A, Ouabdesselam S, Methia N, Latreche S, Henaoui L, et al. Factors associated with global longitudinal strain decline in hypertensive patients with normal left ventricular ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(14):1463–72.
3. López-Candales A. Automated functional imaging for assessment of left ventricular mechanics in the presence of left ventricular hypertrophy. *Echocardiography*. 2014;31(5):605–14.
4. Ghosh E, Shmuylovich L, Kovács SJ. Vortex formation time-to-left ventricular early rapid filling relation: model-based prediction with echocardiographic validation. *J Appl Physiol*. 2010;109(6):1812–9.



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

Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre Centro de Treinamento e Certificação Profissional em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista – 2020

Realização: Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI)

Coordenador de Normatizações e Diretrizes: Paulo Ricardo Avancini Caramori

Autores do Posicionamento: José Airton de Arruda,¹ Viviana de Mello Guzzo Lemke,² José Mariani Júnior,^{3,4,5} Adriano Henrique Pereira Barbosa,⁶ Alexandre Schaan de Quadros,⁷ Carlos Augusto Cardoso Pedra,^{8,9} Cristiano de Oliveira Cardoso,^{10,11} Ênio Eduardo Guérios,^{12,13} Henrique Barbosa Ribeiro,⁵ Luiz Antonio Gubolino,^{14,15,16,17,18,19,20} Maurício Cavalieri Machado,²¹ Mauricio Jaramillo Hincapie,^{22,23} Nelson Antonio Moura de Araujo,^{24,25,26} Raul Ivo Rossi Filho,¹⁰ Ricardo Alves da Costa,⁸ Silvio Gioppato^{7,27,28}

Grupo Meridional de Saúde,¹ Vitória, ES – Brasil

Cardiocare Clínica Cardiológica,² Curitiba, PR – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,³ São Paulo, SP – Brasil

Santa Casa de São Paulo,⁴ São Paulo, SP – Brasil

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),⁵ São Paulo, SP – Brasil

Escola Paulista de Medicina (EPM) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),⁶ São Paulo, SP – Brasil

Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI),⁷ São Paulo, SP – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,⁸ São Paulo, SP – Brasil

Hospital do Coração (HCor),⁹ São Paulo, SP – Brasil

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul,¹⁰ Porto Alegre, RS – Brasil

CINECORS Cardiologia LTDA,¹¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR),¹² Curitiba, PR – Brasil

Hospital Pilar,¹³ Curitiba, PR – Brasil

Instituto do Coração de Piracicaba (INCORPI),¹⁴ Piracicaba, SP – Brasil

Hospital dos Fornecedoros de Cana de Piracicaba,¹⁵ Piracicaba, SP – Brasil

Instituto do Coração de Rio Preto,¹⁶ São José do Rio Preto, SP – Brasil

Hospital Beneficência Portuguesa de São José do Rio Preto,¹⁷ São José do Rio Preto, SP – Brasil

Santa Casa de Limeira,¹⁸ Limeira, SP – Brasil

Hospital Unimed Americana,¹⁹ Americana, SP – Brasil

AUSTA hospital,²⁰ São José do Rio Preto, SP – Brasil

Hospital Governador Israel Pinheiro,²¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital do Coração do Brasil,²² Brasília, DF – Brasil

Hospital Brasília,²³ Brasília, DF – Brasil

Pronto-Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco (PROCAPE) da Universidade de Pernambuco (UPE),²⁴ Recife, PE – Brasil

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco,²⁵ Recife, PE – Brasil

Hospital Unimed Recife III,²⁶ Recife, PE – Brasil

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),²⁷ Campinas, SP – Brasil

Hospital Vera Cruz,²⁸ Campinas, SP – Brasil

Posicionamento

Este posicionamento deverá ser citado como:

Arruda JA, Lemke VG, Mariani Jr. J, Barbosa AHP, Quadros AS, Pedra C, et al. Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre Centro de Treinamento e Certificação Profissional em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista – 2020. Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):137-193

Nota: Estes posicionamentos 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; diretrizes@cardiol.br

Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores do Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre Centro de Treinamento e Certificação Profissional em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista – 2020
Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador das Diretrizes:

Nomes Integrantes da Diretriz	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados à diretriz em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
Adriano Henrique Pereira Barbosa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Alexandre Schaan de Quadros	BMS	Não	Não	Não	Terumo, Asahi, Biotronik, Medtronic, Boston, Abbott	Não	Não
Carlos Augusto Cardoso Pedra	Venus Medtech	Medtronic, Abbott	Não	Não	Não	Não	Não
Cristiano de Oliveira Cardoso	Não	Cannon Medical, Systems do Brasil	Não	Não	Não	Não	SafetyGRAY
Énio Eduardo Guérios	Abbott, Lifetech	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Henrique Barbosa Ribeiro	Não	Não	"Medtronic, ScitechMedical, Meril Lifesciences"	Não	Medtronic, ScitechMedical, Meril Lifesciences, Edwards Lifesciences, Boston Scientific	Abbott, Edwards Lifesciences	Não
José Ailton de Arruda	Não	Não	ScitechMedical	Não	ScitechMedical, ArtMédica	Não	Não
José Mariani Junior	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luiz Antonio Gubolino	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Maurício Cavalieri Machado	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Mauricio Jaramillo Hincapie	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Nelson Antonio Moura de Araujo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Raul Ivo Rossi Filho	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ricardo Alves da Costa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Silvio Giopatto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Viviana de Mello Guzzo Lemke	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Posicionamento

Sumário

1. Introdução	141
2. Objetivos	141
3. Normas para Constituição de Centro de Treinamento em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista	142
3.1. Requerimentos Básicos	142
3.1.1. Hospital (Instituição)	142
3.1.2. Laboratório de Hemodinâmica	142
3.1.3. Equipe Médica	142
3.1.4. Treinando	142
3.1.5. Programa Teórico-Prático	143
4. Aprovação, Manutenção e Revalidação dos Centros Credenciados	144
5. Avaliação Anual dos Treinandos e do Centro de Treinamento	145
6. Intervenção Percutânea das Doenças Congênitas, Estruturais do Coração e do Leito Vascular Extracardiaco	145
6.1. Cardiopatias Congênitas	145
6.1.1. Intervenções Básicas em Cardiopatias Congênitas	146
6.1.1.1. Oclusão de Comunicação Interatrial	146
6.1.1.1.1. Conhecimentos Básicos	146
6.1.1.1.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	146
6.1.1.2. Oclusão de Canal Arterial	146
6.1.1.2.1. Conhecimentos Básicos	146
6.1.1.2.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	146
6.1.1.3. Valvuloplastia Pulmonar	146
6.1.1.3.1. Conhecimentos Básicos	146
6.1.1.3.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	146
6.1.1.4. Valvuloplastia Aórtica	146
6.1.1.4.1. Conhecimentos Básicos	146
6.1.1.4.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	146
6.1.2. Intervenções Complexas em Cardiopatias Congênitas	147
6.1.2.1. Oclusão de Comunicação Interventricular	147
6.1.2.1.1. Conhecimentos Básicos	147
6.1.2.1.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	147
6.1.2.2. Angioplastia e Implante de Stent para Coarctação de Aorta	147
6.1.2.2.1. Conhecimentos Básicos	147
6.1.2.2.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	147
6.1.2.3. Angioplastia e Implante de Stent para Estenose de Artérias Pulmonares	147
6.1.2.3.1. Conhecimentos Básicos	147
6.1.2.3.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	147
6.1.2.4. Angioplastia e Implante de Stent para Estenose de Veias Pulmonares	147
6.1.2.4.1. Conhecimentos Básicos	147
6.1.2.4.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	148
6.1.2.5. Angioplastia e Implante de Stent em Condutos Cirúrgicos, Túneis e Homoenxertos	148
6.1.2.5.1. Conhecimentos Básicos	148
6.1.2.5.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	148
6.2. Doenças Cardíacas Estruturais	148
6.2.1. Intervenções Básicas para Doenças Cardiovasculares Estruturais	148
6.2.1.1. Cateterismo de Câmaras Esquerdas após Punção Transeptal	148
6.2.1.1.1. Conhecimentos Básicos	148
6.2.1.1.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	148
6.2.1.2. Valvuloplastia Aórtica no Adulto	148
6.2.1.2.1. Conhecimentos Básicos	148
6.2.1.2.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	149
6.2.1.3. Oclusão do Forame Oval Patente	149
6.2.1.3.1. Conhecimentos Básicos	149
6.2.1.3.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	149
6.2.2. Intervenções Complexas para Doenças Cardiovasculares Estruturais	149
6.2.2.1. Acesso Ventricular por Via Transapical	149
6.2.2.1.1. Conhecimentos Básicos	149
6.2.2.1.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	149
6.2.2.2. Acesso Transepático	149
6.2.2.2.1. Conhecimentos Básicos	149
6.2.2.2.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	149
6.2.2.3. Valvuloplastias Mitral e Tricúspide no Adulto	150
6.2.2.3.1. Conhecimentos Básicos	150
6.2.2.3.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	150
6.2.2.4. Pericardiotomia por Balão	150
6.2.2.4.1. Conhecimentos Básicos	150
6.2.2.4.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	150
6.2.2.5. Oclusão de Comunicação Interventricular Pós-Infarto	150
6.2.2.5.1. Conhecimentos Básicos	150
6.2.2.5.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	150
6.2.2.6. Oclusão de Vazamentos ou Leaks Paravalvares	150
6.2.2.6.1. Conhecimentos Básicos	150
6.2.2.6.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	150
6.2.2.7. Oclusão de Pseudoaneurisma Ventricular Esquerdo	151
6.2.2.7.1. Conhecimentos Básicos	151
6.2.2.7.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	151
6.2.2.8. Oclusão de Endoleaks Endovasculares	151
6.2.2.8.1. Conhecimentos Básicos	151
6.2.2.8.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	151
6.2.2.9. Oclusão de Pseudoaneurisma Aórtico	151
6.2.2.9.1. Conhecimentos Básicos	151
6.2.2.9.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	151
6.2.2.10. Cardiomiopatia Hipertrófica e Ablação Septal Alcoólica	152
6.2.2.10.1. Conhecimentos Básicos	152
6.2.2.10.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	152
6.2.2.11. Oclusão do Apêndice Atrial Esquerdo	152
6.2.2.11.1. Pré-Requisitos Institucionais	153
6.2.2.11.2. Conhecimentos Básicos	153
6.2.2.11.3. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	153
6.2.2.11.4. Aquisição de Competência e Modelos de Treinamento	153
6.2.2.12. Implante por Cateter de Bioprótese Valvar Aórtica	153
6.2.2.12.1. Conhecimentos Básicos	154
6.2.2.12.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	154
6.2.2.13. Reparo Transcateter Valvar Mitral	154
6.2.2.13.1. Conhecimentos Básicos	154
6.2.2.13.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	155
6.2.2.14. Implante Transcateter de Bioprótese Valvar Pulmonar	155
6.2.2.14.1. Conhecimentos Básicos	155
6.2.2.14.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	156
6.3. Intervenções Extracardiacas	156
6.3.1. Normas para Constituição de Centro de Treinamento em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista que Contemplem Intervenções Extracardiacas	156
6.3.1.1. Equipe Médica	156
6.3.1.2. Treinando	156
6.3.1.3. Programa Teórico-Prático	156
6.3.2. Conhecimentos Individualizados para Cada Tipo de Intervenção	157
6.3.2.1. Intervenções em Membros Inferiores	157
6.3.2.1.1. Conhecimentos Básicos	157
6.3.2.1.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	157
6.3.2.2. Intervenções em Aorta (Aneurismas)	157
6.3.2.2.1. Conhecimentos Básicos	157
6.3.2.2.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	157
6.3.2.3. Intervenções em Artérias Renais	157
6.3.2.3.1. Conhecimentos Básicos	157
6.3.2.3.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	157
6.3.2.4. Intervenções em Carótidas e Vasos da Base	157
6.3.2.4.1. Conhecimentos Básicos	157
6.3.2.4.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista	157

6.3.2.5. Emboloterapias.....	157
6.3.2.5.1. Conhecimentos Básicos.....	157
6.3.2.5.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista.....	158
6.3.2.6. Doenças Venosas.....	158
6.3.2.6.1. Conhecimentos Básicos.....	158
6.3.2.6.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista.....	158
7. Considerações Finais.....	158
Anexo 1. Proteção Radiológica.....	159
Anexo 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Autorização para Realização de Exame/Procedimento de Cineangiogramia com Ventriculografia Esquerda, USIC, FFR ou iFR Mais Estudo de Pontes.....	161
Anexo 3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Autorização para Realização do Procedimento de Angioplastia Coronária com ou sem Implante de Stents.....	163
Anexo 4. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Autorização para Realização do Procedimento Valvoplastia Mitral por Balão.....	165
Anexo 5. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Autorização para Realização do Procedimento de Reparo Transcateter Valvar Mitral.....	167
Anexo 6. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Autorização para Realização do Procedimento de Fechamento do Apêndice Atrial Esquerdo por Via Percutânea.....	169
Anexo 7. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Autorização para Realização do Procedimento de Implante por Cateter de Bioprótese Valvar Aórtica (TAVI).....	171
Anexo 8. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Autorização para Realização do Procedimento de Ablação Alcoólica Septal.....	173
Anexo 9. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Autorização para Realização do Procedimento de Oclusão ou Fechamento do Forame Oval Patente.....	175
Anexo 10. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Autorização para Realização do Procedimento de Fechamento ou Oclusão da Comunicação Interatrial.....	177
Anexo 11. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Autorização para Realização do Procedimento de Fechamento ou Oclusão Transcateter da Comunicação Interventricular.....	179
Anexo 12. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Autorização para Realização do Procedimento de Fechamento ou Oclusão do Canal Arterial Pêrvio.....	181
Anexo 13. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Autorização para Realização do Procedimento de Angioplastia com Implante de Stent em Carótida.....	183
Anexo 14. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Autorização para Realização do Procedimento de Angioplastia com Implante de Stent em Artéria Renal.....	185
Anexo 15. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Autorização para Realização do Procedimento de Angioplastia com Implante de Stent em Artéria de Membro Inferior.....	187
Anexo 16. Recomendações para Construção de Laudo em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (Requisitos Mínimos).....	189

Anexo 17. Ficha Estruturada Treinando.....	190
--	-----

Referências.....	191
------------------	-----

1. Introdução

A primeira angioplastia coronária, realizada por Gruntzig,¹ em 1977, marcou o início da revolução no tratamento das doenças cardiovasculares. Inicialmente, a angioplastia coronária era tida como uma alternativa à revascularização miocárdica cirúrgica. Com o passar dos anos, acompanhando o grande avanço técnico-científico, a intervenção coronária percutânea (ICP) tornou-se a modalidade de escolha quando se decide pelo tratamento mecanicista da doença coronária obstrutiva. Desse modo, atualmente, as obstruções coronárias em seus diversos cenários de complexidade e formas de apresentação clínica são tratadas preferencialmente por meio de técnicas percutâneas. O grande avanço no conhecimento científico e o desenvolvimento de técnicas cada vez menos invasivas permitiram também ultrapassar os limites do território da circulação coronária. O leque de tratamento intervencionista das doenças cardiovasculares e estruturais é cada vez mais amplo e representa um novo ramo das ICPs, abrangendo doenças cardíacas congênitas e adquiridas, que, antes, eram tratadas apenas por meio de cirurgia tradicional ou sequer eram abordadas. Todo esse enorme avanço observado nas últimas décadas ampliou não apenas a capacidade, mas também a responsabilidade do cardiologista intervencionista nesse novo modelo de tratamento percutâneo das doenças cardiovasculares. Agora, dentre as competências atribuídas aos cardiologistas intervencionistas, acrescenta-se o tratamento percutâneo das doenças cardíacas estruturais e do território vascular extracardiaco arterial e venoso que, somado ao tratamento das obstruções coronárias, requer desses profissionais um amplo e sofisticado processo de treinamento e certificação.

À medida que se expande o universo de doenças que podem ser tratadas por meio de técnicas percutâneas, o processo de treinamento, certificação e manutenção das habilidades do cardiologista intervencionista passa por uma verdadeira metamorfose. Assim, cabe à Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI) revisar as etapas adotadas nesse complexo processo, com o objetivo de garantir que sejam oferecidos à sociedade civil profissionais com habilidades, competências e responsabilidades para conduzir de forma adequada e segura o tratamento percutâneo das diversas doenças incluídas nesse vasto cenário.

2. Objetivos

Este Posicionamento atualiza o segundo capítulo da edição anterior da Diretriz de Qualidade e Certificação Profissional,² e tem por objetivos oferecer um guia de orientação para

Posicionamento

profissionais, centros de treinamento e instituições atuantes na área da intervenção cardiovascular (Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista) com relação a ICP, doenças cardíacas congênicas e estruturais, e intervenção no leito vascular extracardiaco arterial e venoso.

As recomendações contidas neste documento seguem o padrão estabelecido pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) para [elaboração de posicionamentos, diretrizes e normatizações](#) e contemplam ações recomendadas, que são, de maneira geral, individualizadas para cada tema específico abordado neste documento.

3. Normas para Constituição de Centro de Treinamento em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista

A SBHCl sempre esteve vigilante quanto à formação de novos profissionais da área, elaborando normas que assegurassem a qualidade do serviço prestado nos diversos hospitais e comunidades.

Tais posicionamentos, que resultaram de consenso entre os membros da comissão que participaram de sua elaboração, têm por finalidade atualizar os critérios para a habilitação de centros de treinamento na área de atuação em hemodinâmica e cardiologia intervencionista.

Os centros existentes e os que porventura vierem a se constituir deverão respeitar os critérios expostos a seguir, com a finalidade de manter ou requisitar seu credenciamento como **Centro de Treinamento em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da SBHCl**.³

3.1. Requerimentos Básicos

3.1.1. Hospital (Instituição)

O hospital candidato a Centro de Treinamento deverá requerer à SBHCl e dispor dos seguintes requisitos essenciais de composição de recursos:

- Laboratório de hemodinâmica e cardiologia intervencionista.
- Serviço de cirurgia cardiovascular atuante.
- Unidade de terapia intensiva ou unidade coronária.
- Laboratório de análises clínicas.
- Serviço de hemoterapia.
- Serviço de imagem, compreendendo radiologia, ecodopplercardiografia transtorácica e transesofágica preferencialmente com reconstrução 3D, ultrassonografia Doppler, tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM), endoscopia digestiva.
- Serviço de hemodiálise.
- Especialidades clínicas (cardiologia, radiologia, nefrologia, neurologia, gastroenterologia, hematologia e anestesiologia).
- Dispositivos de assistência ventricular.

3.1.2. Laboratório de Hemodinâmica

À medida que o espectro de procedimentos intervencionistas aumenta, junto com a complexidade de procedimentos

“antigos” e novos, são necessários equipamentos e instrumentais no laboratório de hemodinâmica compatíveis com esse novo cenário de trabalho, sobretudo em centros de treinamento.

Os suprimentos necessários para o funcionamento dos laboratórios de hemodinâmica e o papel da enfermagem, dos técnicos de radiologia e dos demais integrantes das equipes de hemodinâmica estão descritos na última diretriz de qualidade profissional e estão em consonância com a prática atual.² No Quadro 1 estão descritos os requisitos necessários para a constituição estrutural do laboratório de hemodinâmica do centro de treinamento.

Para os Centros de Treinamento que utilizam mais de um laboratório de hemodinâmica e cardiologia intervencionista em diferentes hospitais, é mandatório que cada unidade cumpra os requisitos básicos mínimos elencados neste Posicionamento.

3.1.3. Equipe Médica

A equipe médica deverá ser formada por preceptores e um coordenador, desde que preencham os seguintes pré-requisitos:

- Possuir no mínimo dois preceptores, ambos membros titulares da SBHCl há pelo menos 5 anos, com certificado de área de atuação em hemodinâmica e cardiologia intervencionista fornecido pela SBHCl. Cada um dos preceptores deve realizar, no mínimo, 75 intervenções terapêuticas cardiovasculares por ano e comprovar a manutenção dessa proficiência por meio de envio de registro dessas intervenções à base de dados da SBHCl vigente à época.
- O coordenador do programa deverá ser um dos preceptores e será o responsável, diante da SBHCl, pela observância dessas recomendações.
- Realizar pelo menos 1.500 cateterismos cardíacos diagnósticos anuais, comprovados por declaração assinada pelo responsável técnico do serviço.
- Realizar intervenções cardiovasculares, sendo, no mínimo, 600 ICPs por ano, comprovadas por declaração assinada pelo responsável técnico do serviço.
- Enviar para a base de dados da SBHCl vigente à época o registro de todas as intervenções cardiovasculares realizadas anualmente.
- Seguir o programa teórico-prático recomendado neste Posicionamento.
- O número de vagas disponibilizadas para os candidatos por equipe por ano deve obedecer aos seguintes limites: para o mínimo requerido de 600 angioplastias anuais, até 2 vagas; para cada incremento de 200 ICPs, pode-se acrescentar uma vaga. É necessária a relação de um preceptor por treinando (Quadro 2).

3.1.4. Treinando

Os pré-requisitos e obrigações do treinando incluem formação em Cardiologia e dedicação integral ao treinamento:³

- Estar devidamente inscrito no Conselho Regional de Medicina (CRM) do estado em que se localiza o centro de treinamento.

Quadro 1 – Requisitos necessários para a constituição estrutural do laboratório de hemodinâmica do centro de treinamento

1.	Aparelho radiológico com fixação adequada no solo ou teto e sistema em arco motorizado
2.	Arquitetura que permita a realização de projeções axiais de 40 graus e oblíquas de 90 graus de angulação por movimentação eletrônica
3.	Mesa de exames com capacidade para suportar pacientes com até 200 kg, mais 100 kg impostos durante manobras de reanimação
4.	Gerador de raios X de alta tensão com potência mínima de 80 kW, para emissão de radiação rápida e suficiente para obtenção de contraste e nitidez na imagem
5.	Tubo de raios X com capacidade térmica mínima de 1.700.000 HU
6.	Fluoroscopia pulsada com taxas de pelo menos 30/15 pulsos por segundo
7.	Intensificador de imagem com o maior fator conversor possível ou sistema de painel digital plano (flat panel)
8.	Imagem digital de alta qualidade com matriz de no mínimo 512 × 512 × 8 bites a 30 quadros por segundo
9.	Arquivamento digital de longo prazo (20 anos) em padrão DICOM
10.	Polígrafo com registro de no mínimo três canais de eletrocardiograma e dois canais de pressão
11.	Bomba injetora de contraste
12.	Aparelho de monitoramento de anticoagulação por medida do tempo de coagulação ativada
13.	Oxímetro de pulso
14.	Equipamento para medida do débito cardíaco por termodiluição
15.	Material para reanimação cardiorrespiratória e marca-passo/desfibrilador externo
16.	Cabo-eletrodo intracardíaco e gerador de marca-passo temporário
17.	Equipamentos de proteção radiológica

Quadro 2 – Número mínimo de procedimentos necessários para formação do cardiologista intervencionista

Procedimento	Mínimo do centro de treinamento por ano	Mínimo por treinando em 2 anos (primeiro operador)
Cateterismo cardíaco diagnóstico	1.500	400
Intervenção coronária percutânea	600	200

- Ter concluído 2 anos de residência médica em Cardiologia em serviço credenciado pela Comissão Nacional de Residência Médica (CNRM), ter concluído 2 anos de estágio em Cardiologia em centros de treinamento reconhecidos pela SBC ou possuir título de especialista em Cardiologia pela Associação Médica Brasileira (AMB)/SBC.
- Para o programa de cardiologia intervencionista em cardiopatias congênitas, no lugar dos itens anteriores, o candidato poderá ter 2 anos de residência médica em Cardiologia Pediátrica em serviço credenciado pela CNRM, ter concluído 2 anos de estágio em Cardiologia Pediátrica em centros de treinamento reconhecidos pela SBC ou possuir título de especialista em Pediatria com área de atuação em Cardiologia Pediátrica pela AMB/SBC.
- Durante o período de formação, o treinando deverá cumprir a carga horária integral estabelecida no programa teórico-prático.

3.1.5. Programa Teórico-Prático

- O período mínimo de treinamento é de 24 meses consecutivos, observando-se 30 dias anuais para férias, aprimoramento científico e participações em congressos e encontros da especialidade.
- O programa de treinamento deverá propiciar ao treinando formação completa, com domínio de técnicas e conhecimentos relativos às intervenções cardiovasculares. O primeiro ano deverá estar direcionado ao treinamento fundamentalmente de proteção radiológica, acessos vasculares, procedimentos percutâneos diagnósticos, intervenções coronárias de baixa complexidade e suas complicações. O segundo ano deverá incluir e privilegiar o treinamento em intervenções coronárias de alta complexidade, abordagem de cardiopatias estruturais, procedimentos vasculares extracardíacos e suas complicações.
- A participação direta do treinando em procedimentos cardiovasculares diagnósticos e terapêuticos deverá ocorrer sempre sob supervisão do preceptor e as atividades pertinentes deverão ser devidamente registradas na base de dados da SBHCl vigente à época.
- Durante todo o período de treinamento, o treinando deve atuar como primeiro operador sob supervisão em, no mínimo:
 - 400 procedimentos cardiovasculares diagnósticos.
 - 200 ICPs.

O conteúdo programático mínimo do treinamento em hemodinâmica e cardiologia intervencionista deve contemplar:³⁻⁷

Posicionamento

- Revisão de aspectos históricos referentes à área de hemodinâmica e cardiologia intervencionista.
- Noções básicas de radiação ionizante, formação da imagem e proteção radiológica (Anexo 1).
- Acessos vasculares (anatomia vascular; escolha e técnica de acessos arterial e venoso em múltiplos sítios – radial/ulnar, femoral, jugular, transapical, transepático, carotídeo, subclávia/axilar, cavo-aórtico; técnicas para obtenção de hemostasia; e tratamento de complicações de acesso vascular).
- Imagem ultrassonográfica para obtenção do acesso vascular.
- Dispositivos de hemostasia vascular (indicações, benefícios, limitações e complicações).
- Registros de manometrias (avaliação crítica da qualidade dos registros e seu funcionamento; e análise das curvas de pressão arterial e venosa nas diferentes cavidades cardíacas e circuitos vasculares em condições normais e em situações patológicas, inclusive para avaliação da função diastólica ventricular).
- Determinação do débito cardíaco pelo princípio de Fick e pelo método da termodiluição.
- Cálculo de áreas valvares, resistências vasculares e derivações (*shunts*) arteriovenosas.
- Avaliação das respostas hemodinâmicas a agentes farmacológicos, para estudo do desempenho ventricular e da reatividade vascular pulmonar.
- Meios de contraste (tipos, doses, complicações, prevenção e tratamento de reações adversas).
- Conhecimentos da anatomia radiológica cardíaca, coronária e vascular e das correspondentes projeções angiográficas para realização adequada dos procedimentos cardiovasculares.
- Revisão de anatomia e fisiologia cardiovascular voltada para a cardiologia intervencionista.
- Patologia e fisiopatologia cardiovascular (determinantes da aterosclerose e trombose; manifestações sistêmicas da aterosclerose e fatores de risco que contribuem para seu desenvolvimento; diretrizes estabelecidas para modificação desses fatores de risco; fisiopatologia, manifestações clínicas, história natural, avaliação e manejo das outras doenças cardiovasculares estruturais e funcionais; estados pró-trombóticos, abrangendo distúrbios hereditários e adquiridos; e estados pró-inflamatórios, que contribuem para o aparecimento de lesões coronárias instáveis).
- Indicações e contraindicações de procedimentos percutâneos cardiovasculares diagnósticos e terapêuticos.
- Interpretação de imagens e angiografia quantitativa para avaliação de lesões coronárias, disfunções valvares e função sistólica ventricular.
- Métodos para avaliação da significância funcional das obstruções coronárias.
- Métodos para obtenção e interpretação de imagem intravascular.
- Conhecimento técnico dos materiais utilizados para procedimentos diagnósticos e intervencionistas cardiovasculares.
- Reconhecimento e manejo de complicações dos procedimentos cardiovasculares diagnósticos e terapêuticos.
- Farmacologia aplicada a procedimentos percutâneos cardiovasculares diagnósticos e terapêuticos.
- Diagnósticos hemodinâmico e angiográfico das principais doenças cardiovasculares congênitas e estruturais na criança e no adulto.
- Indicações, contraindicações, técnicas e limitações dos diversos procedimentos terapêuticos em cardiologia intervencionista para doenças congênitas (septostomia atrial – diversas técnicas – e valvoplastia pulmonar e aórtica; angioplastia e implante de *stent* em artérias pulmonares, condutos e outras artérias e veias; aortoplastia e *stent* aórtico; técnicas de oclusão – embolizações e dispositivos de oclusão de defeitos cardíacos; e implante transcater de bioprótese valvar pulmonar [ITVP]).
- Aspectos técnicos peculiares de cada dispositivo de intervenção percutânea cardiovascular.
- Indicações, contraindicações, métodos, técnicas e limitações dos diversos procedimentos terapêuticos em cardiologia intervencionista (intervenção coronária e vascular; utilização de dispositivos de proteção distal; valvoplastias; alcoolização para ablação septal na cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva; embolização de artérias coronárias e de outros leitos vasculares para fins terapêuticos; e retirada de corpos estranhos intravasculares com métodos percutâneos).
- Indicações, contraindicações, técnicas e limitações dos diversos procedimentos percutâneos empregados para o tratamento de doenças cardíacas estruturais, tais como implante valvar aórtico percutâneo (implante transcater de bioprótese valvar aórtica [TAVI]), reparo transcater valvar mitral (RTVM), oclusão do apêndice atrial, tratamento percutâneo de *leaks* paravalvares e fechamento do forame oval patente (FOP).
- Indicações e manejo dos dispositivos de assistência ventricular.
- Análise crítica dos estudos publicados, de acordo com os princípios da medicina baseada em evidências científicas.
- Ética e *compliance* em cardiologia intervencionista.
- Confecção e obtenção dos termos de consentimento em cardiologia intervencionista. Nos Anexos 2 a 15, encontram-se exemplos de termos de consentimento sugeridos pela SBHCl para os procedimentos mais corriqueiros.
- Elaboração de laudos em cardiologia intervencionista (Anexo 16).

4. Aprovação, Manutenção e Revalidação dos Centros Credenciados

A definição das normas para credenciamento e manutenção dos centros de treinamento em hemodinâmica e cardiologia intervencionista será disciplinada mediante regulamentação própria a cargo do Conselho Deliberativo Societário. A averiguação do cumprimento das exigências estabelecidas neste Posicionamento é competência da Comissão Permanente

de Certificação (CPC) da SBHCl. Para tanto, será designada uma Comissão de Averiguação integrada por três membros, sendo um pertencente à Diretoria, um pertencente ao Conselho Deliberativo e um à CPC.

Os centros de treinamento serão submetidos a processo de cadastramento a cada 4 anos. Caso os requisitos dessas diretrizes sejam infringidos, a Comissão de Averiguação deverá orientar o coordenador do centro de treinamento no sentido de sanar as irregularidades observadas, por meio de relatório fundamentado voltado às correções necessárias à manutenção do credenciamento do centro. Decorridos 6 meses, uma nova inspeção será realizada. Caso as recomendações não tenham sido atendidas, será emitido um parecer final para decisão e adoção do credenciamento do centro pelo Conselho Deliberativo.

O credenciamento do centro de treinamento ocorrerá também quando qualquer uma das seguintes condições for constatada:

- Inexistência de pelo menos um treinando que tenha concluído o programa de treinamento por um período contínuo de 4 anos.
- Inexistência de pelo menos um treinando egresso do centro de treinamento que tenha sido aprovado na prova para obtenção do certificado de área de atuação em hemodinâmica e cardiologia intervencionista da SBHCl nos últimos 4 anos.

Faz-se necessária a autorização formal do diretor técnico do hospital onde funcionará o centro de treinamento.

5. Avaliação Anual dos Treinandos e do Centro de Treinamento

No final de cada ano de treinamento, a CPC, em ação conjunta com a SBHCl, disponibilizará na intranet da SBHCl uma ficha estruturada (Anexo 17) para cada um dos treinandos, os quais avaliarão, de modo sigiloso, se o centro de treinamento está cumprindo com as recomendações deste Posicionamento. Essa ficha deverá ser reencaminhada à SBHCl.

6. Intervenção Percutânea das Doenças Congênitas, Estruturais do Coração e do Leito Vascular Extracardiaco

Como observado, o programa teórico-prático que se aplica ao longo de 2 anos é rico, abrangente e permite ao cardiologista intervencionista, após treinamento e obtenção da certificação, atuar com proficiência no tratamento da doença coronária obstrutiva em suas mais variadas formas de apresentação. Além disso, durante esse período da formação elementar ou até mesmo após concluída essa etapa, é possível ingressar em processos específicos de treinamento, que darão ao cardiologista intervencionista as competências necessárias para atuação nas doenças cardíacas congênitas, estruturais e no leito vascular extracardiaco arterial e venoso. A seguir, detalharemos os processos específicos que asseguram ao cardiologista intervencionista a obtenção de competências nas áreas citadas.

6.1. Cardiopatias Congênitas

O conhecimento, a habilidade e o treinamento necessários para intervenções terapêuticas em cardiopatias congênitas em crianças e adultos são diferentes dos exigidos para ICP. O conhecimento da história natural das diversas cardiopatias congênitas e o estudo especial de anatomia, fisiologia e fisiopatologia das anormalidades são pré-requisitos para a segurança e a efetividade do procedimento. Exige-se, ainda, do treinando, conhecimento das indicações para tratamento percutâneo, assim como dos diversos tipos de cirurgia realizados (paliativas e corretivas), avaliação e interpretação hemodinâmica das diversas afecções no laboratório de hemodinâmica, estudo e manejo adequado da hipertensão pulmonar, angiografias e interpretação de laudos e imagens de exames complementares como ecocardiografia transtorácica (ETT), ecocardiografia transesofágica (ETE), ecocardiografia intracardiaca, TC e RM. Na prática intervencionista contemporânea, também recomendamos que o treinando desenvolva habilidades em *softwares* ou programas computacionais dedicados à reconstrução e às medidas de estruturas cardiovasculares. Esse novo conjunto de habilidades visa aumentar a capacidade de planejamento e de realização de procedimentos de maior complexidade, com o intuito de aumentar a eficácia e a segurança para o paciente.

O treinamento deve caminhar a partir dos procedimentos de menor complexidade, até que sejam adquiridas habilidades que permitam ao treinando realizar os procedimentos considerados mais complexos. Entre as habilidades que devem ser adquiridas, o treinamento básico inclui, por meio de prática supervisionada, o manuseio de diversos acessos vasculares, cateteres, guias, balões e dispositivos e, principalmente, orientações de como se antecipar, reconhecer e tratar as possíveis complicações. Grande esforço deve ser feito na disseminação dos cuidados com a radiação ionizante e para o uso racional dos diferentes meios de contraste. Concomitantemente a essa formação técnica, recomendam-se aos treinandos participação em sessões didáticas, discussão de casos, acompanhamento dos pacientes após o procedimento, ambulatórios de acompanhamento clínico, pesquisa, bancos de dados e registros, avaliação de qualidade e resultados e participação em grupo multidisciplinar (*Heart Team*). Também são recomendados treinamento e familiaridade com as particularidades do manuseio de neonatos e lactentes menores.

Consideramos que, para uma formação completa, esse treinamento deve ser de pelo menos 2 anos para cardiologistas pediátricos ou de adultos ou de pelo menos 1 ano adicional para cardiologistas intervencionistas generalistas. Em decorrência dos inúmeros procedimentos atualmente realizados para cardiopatias congênitas e estruturais, o número mínimo de exames realizados para ter habilitação adequada varia conforme a complexidade da afecção e intervenção; porém, os centros habilitados para formação de cardiologistas intervencionistas em cardiopatias congênitas deverão realizar um mínimo de 100 procedimentos terapêuticos por ano e o treinando deverá participar como primeiro operador em pelo menos 40 casos durante o período de treinamento.

A seguir descreveremos as recomendações para aquisição e manutenção das competências no tratamento

Posicionamento

intervencionista das cardiopatias congênitas, aqui divididas por grau de complexidade.

6.1.1 Intervenções Básicas em Cardiopatias Congênitas

6.1.1.1 Oclusão de Comunicação Interatrial

6.1.1.1.1. Conhecimentos Básicos

- História natural, classificação e repercussão hemodinâmica dos defeitos septais atriais.
- Indicações para intervenção.
- Diferenciação adequada de defeitos simples e complexos.

6.1.1.1.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Conhecimento e manuseio adequado de introdutores, bainhas, fios-guia e cateteres utilizados.
- Interpretação e familiaridade com diferentes exames de imagem: características do septo atrial, localização do defeito, número, bordas e estruturas adjacentes por meio de ETT, ETE, ecocardiografia intracardiaca e fluoroscopia.
- Avaliação invasiva da pressão e da reatividade vascular pulmonar, incluindo a necessidade de oclusão temporária com balão.
- Quando e como usar balões medidores.
- Conhecimento profundo dos diferentes dispositivos disponíveis, das características, dos tamanhos e das formas de liberação.
- Domínio de técnicas necessárias para retirada em caso de embolização do dispositivo.
- Cuidados e reconhecimento de complicações imediatas e tardias e orientações ao paciente a longo prazo.

6.1.1.2. Oclusão de Canal Arterial

6.1.1.2.1. Conhecimentos Básicos

- História natural, classificação e repercussão hemodinâmica da persistência do canal arterial (PCA).
- Conhecimento dos diferentes tipos anatômicos de PCA.
- Diferenciação adequada de PCA simples ou complexa, anomalias congênitas associadas e hipertensão pulmonar.
- Indicações ou contraindicações para intervenção.

6.1.1.2.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Avaliação da via de acesso adequada ao paciente.
- Conhecimento e manuseio adequado de introdutores, bainhas, fios-guia e cateteres utilizados.
- Avaliação invasiva da pressão e da reatividade vascular pulmonar, incluindo a necessidade de oclusão temporária com balão.
- Avaliação das características do canal arterial por meio dos diversos métodos de imagem: ETT, TC, RM e angiografia.
- Técnicas para cruzar o canal: anterógrada e retrógrada.

- Conhecimento profundo dos diferentes dispositivos disponíveis, características, tamanhos, formas e vias de liberação.
- Domínio de técnicas necessárias para retirada em caso de embolização do dispositivo.
- Cuidados e reconhecimento de complicações no pós-procedimento imediato e tardio, e orientações ao paciente a longo prazo.

6.1.1.3. Valvuloplastia Pulmonar

6.1.1.3.1. Conhecimentos Básicos

- História natural, classificação e repercussão hemodinâmica da estenose pulmonar.
- Conhecimento dos diferentes tipos e etiologia da estenose pulmonar bem como anomalias associadas.
- Indicações ou contraindicações para intervenção.

6.1.1.3.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Conhecimento e manuseio adequado de introdutores, bainhas, fios-guia e cateteres utilizados.
- Interpretação hemodinâmica da estenose pulmonar no laboratório de hemodinâmica.
- Avaliação das características da estenose pulmonar por meio dos diversos métodos de imagem: ETT, TC, RM e angiografia.
- Técnicas para cruzar a estenose pulmonar.
- Conhecimento dos diferentes balões disponíveis para esse procedimento.
- Cuidados e reconhecimento de complicações imediatas e tardias e orientações ao paciente a longo prazo.

6.1.1.4. Valvuloplastia Aórtica

6.1.1.4.1. Conhecimentos básicos

- História natural, classificação e repercussão hemodinâmica da estenose aórtica (EAo) congênita.
- Conhecimento dos diferentes tipos de EAo, bem como das anomalias associadas.
- Indicações ou contraindicações para intervenção.

6.1.1.4.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Avaliação da via de acesso adequada ao paciente: carótida, axilar ou femoral; punção ou dissecação.
- Conhecimento e manuseio adequado de introdutores, bainhas, fios-guia e cateteres utilizados.
- Interpretação hemodinâmica da EAo no laboratório de intervenção.
- Avaliação das características da EAo por meio dos diversos métodos de imagem: ETT, ETE, TC, RM e angiografia.
- Técnicas para cruzar a EAo.
- Conhecimento dos diferentes balões disponíveis para esse procedimento e sua escolha com relação ao tamanho do anel.

- Estimulação com frequências muito elevadas por meio de marca-passo (*rapid pacing*).
- Cuidados e reconhecimento de complicações imediatas e tardias, e orientações ao paciente a longo prazo.

6.1.2. Intervenções Complexas em Cardiopatias Congênitas

6.1.2.1. Oclusão de Comunicação Interventricular

6.1.2.1.1. Conhecimentos Básicos

- História natural, localização, características e defeitos associados. Comunicação interventricular (CIV) simples ou complexa.
- Repercussão hemodinâmica e avaliação de hipertensão pulmonar.
- Factibilidade e indicações para intervenção.
- Opções terapêuticas e prognóstico. Risco de bloqueio atrioventricular total (BAVT).

6.1.2.1.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Conhecimento e manuseio adequado de introdutores, bainhas, fios-guia e cateteres utilizados.
- Interpretação e familiaridade com diferentes exames de imagem: características do septo ventricular, localização do defeito, número e estruturas adjacentes por meio de ETT, ETE, TC, RM e angiografia.
- Escolha da via de acesso (veia femoral, jugular, artéria femoral, híbrido, etc.).
- Avaliação invasiva da pressão e da reatividade vascular pulmonar.
- Angiografias adequadas para caracterização do defeito.
- Técnicas para cruzar e liberar o dispositivo: anterógrada e retrógrada.
- Conhecimento técnico adequado dos diferentes dispositivos disponíveis, características, tamanhos, formas de liberação.
- Domínio de técnicas necessárias para retirada em caso de embolização.
- Cuidados e reconhecimento de complicações imediatas e tardias e orientações ao paciente a longo prazo.

6.1.2.2. Angioplastia e Implante de Stent para Coarctação de Aorta

6.1.2.2.1. Conhecimentos Básicos

- História natural e tratamento da coarctação de aorta (CoAo) nativa ou recoarctação pós-operatória.
- Conhecimento dos diferentes tipos e da etiologia da CoAo simples ou complexa e anomalias associadas.
- Avaliação das características da CoAo por meio dos diversos métodos de imagem: ETT, ETE, TC, RM e angiografia.
- Indicações para intervenção.

6.1.2.2.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Conhecimento e manuseio adequado de introdutores, bainhas, fios-guia e cateteres utilizados.
- Escolha da via de acesso adequada: femoral, carotídea, radial, axilar; punção ou dissecação.
- Interpretação hemodinâmica e angiográfica da CoAo no laboratório de intervenção.
- Técnicas para cruzar a coarctação: anterógrada ou retrógrada.
- Conhecimento e escolha adequada dos diferentes balões e *stents* recobertos ou não disponíveis para esse procedimento e suas técnicas.
- Reconhecimento e tratamento de complicações agudas.
- Conhecimento e técnicas de utilização de diferentes dispositivos de hemostasia.
- Cuidados e orientações ao paciente a longo prazo.

6.1.2.3. Angioplastia e Implante de Stent para Estenose de Artérias Pulmonares

6.1.2.3.1. Conhecimentos Básicos

- História natural e conhecimento da etiologia, congênita ou adquirida, isolada ou múltipla, proximal ou distal, e malformações associadas.
- Avaliação adequada das artérias pulmonares por meio dos diversos métodos de imagem: ETT, ETE, TC, RM, angiografia e cintilografia.
- Indicações para intervenção.

6.1.2.3.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Conhecimento e manuseio adequado de introdutores, bainhas, fios-guia e cateteres utilizados.
- Escolha da via de acesso adequada.
- Avaliação hemodinâmica e angiográfica das estenoses pulmonares.
- Conhecimento e escolha adequada dos diferentes balões, *stents* e *stents* recobertos disponíveis para esse procedimento e suas técnicas.
- Reconhecimento e tratamento de complicações agudas.
- Cuidados e orientações ao paciente a médio e longo prazos.

6.1.2.4. Angioplastia e Implante de Stent para Estenose de Veias Pulmonares

6.1.2.4.1. Conhecimentos Básicos

- História natural e conhecimento da etiologia, congênita ou pós-operatória.
- Avaliação adequada das veias pulmonares por meio dos diversos métodos de imagem: ETT, ETE, TC, RM, angiografia e cintilografia.
- Indicações para intervenção.

Posicionamento

6.1.2.4.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Conhecimento e manuseio adequado de introdutores, bainhas, fios-guia e cateteres utilizados.
- Escolha da via de acesso adequada.
- Punção transeptal: técnicas (guiada por fluoroscopia e ecocardiografia) e complicações.
- Avaliação hemodinâmica e angiográfica seletiva das veias pulmonares.
- Conhecimento e escolha adequada dos diferentes balões e stents disponíveis para esse procedimento e suas técnicas.
- Reconhecimento e tratamento de complicações agudas.
- Cuidados e orientações ao paciente a médio e longo prazos.

6.1.2.5. Angioplastia e Implante de Stent em Condutos Cirúrgicos, Túneis e Homoenxertos

6.1.2.5.1. Conhecimentos Básicos

- História natural dos diferentes tipos de material utilizados: biológicos ou sintéticos, valvados ou não valvados.
- Conhecimento das diferenças anatômicas e fisiológicas dos condutos e túneis cirúrgicos intra ou extracardíacos.
- Entendimento adequado da anatomia e da hemodinâmica de procedimentos cirúrgicos realizados em cardiopatias complexas, fisiologia univentricular, transposição das grandes artérias, transposição corrigida das grandes artérias; repercussão da sobrecarga pressórica e volumétrica ao ventrículo.
- Avaliação adequada da anatomia e fisiologia por meio dos diversos métodos de imagem: ecocardiografia, TC, RM, angiografia e cintilografia.
- Indicações para intervenção.

6.1.2.5.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Conhecimento e manuseio adequado de introdutores, bainhas, fios-guia e cateteres utilizados.
- Escolha da via de acesso adequada.
- Avaliação hemodinâmica e angiográfica dos condutos e túneis cirúrgicos.
- Conhecimento e escolha adequada dos diferentes balões, stents e stents recobertos disponíveis para esse procedimento e suas técnicas.
- Reconhecimento e tratamento de complicações agudas.
- Cuidados e orientações ao paciente a médio e longo prazos.

6.2. Doenças Cardíacas Estruturais

As doenças cardíacas estruturais referem-se às afecções congênicas e adquiridas que envolvem as estruturas cardiovasculares maiores, excluindo-se as doenças ateroscleróticas coronárias e vasculares periféricas. O treinamento formal em doenças cardíacas estruturais e

congênicas do adulto encontra-se em estágio de aprimoramento, mesmo em países desenvolvidos.⁸ Com o advento de intervenções percutâneas para tratamento de defeitos estruturais e doenças valvares, tais como TAVI e ITVP, RTVM e a expansão dos procedimentos de oclusão de shunts intra e extracardíacos, entre outros, fica clara a necessidade da criação de requerimentos básicos para o treinamento de cardiologistas intervencionistas interessados em fazer tais procedimentos.

À medida que a complexidade das afecções aumenta, o nível de treinamento passa de um estágio “básico” para níveis mais “avançados”. O treinamento para oclusão dos defeitos do septo atrial requer habilidades e ferramentas menores que as necessárias para a oclusão de leak paravalvular mitral. O treinamento em centros de formação deve procurar hierarquizar esse processo. Da mesma forma, para cardiologistas intervencionistas que já são atuantes, o processo de tutoria, com a figura do instrutor ou *proctor*, é fundamental para determinar as etapas a serem percorridas dos cenários de menor para maior complexidade.

6.2.1. Intervenções Básicas para Doenças Cardiovasculares Estruturais

6.2.1.1. Cateterismo de Câmaras Esquerdas após Punção Transeptal

6.2.1.1.1. Conhecimentos Básicos

- Anatomia normal e variações morfoespaciais decorrentes de diversas afecções (dilatação dos átrios direito e/ou esquerdo, dilatação da aorta ascendente, dextrocardia, heterotaxias etc.).
- Interpretação hemodinâmica das curvas de pressão.
- Avaliação adequada e reconhecimento de estruturas do septo atrial por meio dos diversos métodos de imagem: ETT, ETE, ecocardiografia intracardíaca e marcadores fluoroscópicos.
- Indicações para intervenção.

6.2.1.1.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Acesso percutâneo para punção transeptal.
- Introdutores transeptais, fios, agulhas e outros dispositivos, como radiofrequência.
- Punção seletiva guiada por ETE.

6.2.1.2. Valvuloplastia Aórtica no Adulto

6.2.1.2.1. Conhecimentos Básicos

- História natural e etiologia da EAo.
- Hemodinâmica da EAo grave com gradientes alto e baixo.
- Interpretação e familiaridade com diferentes exames de imagem da valva aórtica: ETT, ETE, TC, RM, angiografia.
- Conhecimento das diretrizes vigentes para o tratamento da EAo.
- Opções terapêuticas e desfechos.
- Indicações para intervenção.

6.2.1.2.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Interpretação hemodinâmica da EAo.
- Escolha do acesso.
- Técnicas de cruzamento da válvula aórtica estenótica.
- Introdutores, fios e cateteres utilizados.
- Cateteres balões para valvuloplastia.
- Estimulação com frequências muito elevadas por meio de marca-passo (*rapid pacing*).
- Familiaridade no manuseio com dispositivos para sutura vascular.
- Reconhecimento e rápido manuseio das complicações (oclusões vasculares, dissecções, tromboembolismo, colapso hemodinâmico, sangramento retroperitoneal, perfurações cardíacas, arritmias/bloqueios atrioventriculares, oclusão coronária etc).
- Cuidados imediatos e de longo prazo pós-procedimento.

6.2.1.3. Oclusão do Forame Oval Patente

O FOP é observado em cerca de 25% da população geral, podendo, portanto, coexistir, por chance, em pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) ou fenômenos tromboembólicos de natureza indefinida.⁹ Entretanto, dados epidemiológicos estabelecem uma clara relação entre FOP e AVC de origem indeterminada.¹⁰⁻¹⁴ Adicionalmente, os estudos têm documentado taxas elevadas de embolização sistêmica entre os pacientes que têm trombos venosos ou debris e FOP concomitante.¹⁵⁻¹⁸ Muitos relatos têm ainda demonstrado evidência direta de trombos aderidos ao FOP.^{19,20} Por último, e mais importante, os estudos randomizados têm demonstrado que a oclusão do FOP reduz de maneira significativa a recorrência de AVC em comparação com a terapia medicamentosa isolada.²¹⁻²⁴

Em um documento assinado por várias sociedades científicas europeias, a oclusão ou fechamento do FOP no cenário do AVC ou eventos embólicos sistêmicos paradoxais, de causas indefinidas (relacionados ao FOP), deve ser realizada em pacientes selecionados, com idade entre 18 e 65 anos, como forma de prevenção secundária.²⁵ Nesse mesmo cenário, também foi demonstrado que a relação de custo-efetividade é favorável à oclusão do FOP quando comparada ao tratamento medicamentoso isolado.²⁶

6.2.1.3.1. Conhecimentos Básicos

- História natural e mecanismos dos eventos tromboembólicos paradoxais. AVC relacionado ao FOP. Repercussão hemodinâmica dos defeitos septais atriais.
- Manuseio medicamentoso do AVC relacionado ao FOP.
- Interpretação e familiaridade com diferentes exames de imagem relacionados ao septo atrial, estruturas adjacentes e também do encéfalo: ETT, ETE, ecocardiografia intracardíaca, RM, TC, Doppler transcraniano e fluoroscopia.
- Conhecimento das diretrizes vigentes para oclusão do FOP no cenário da embolia paradoxal (prevenção secundária).
- Indicações para intervenção.

6.2.1.3.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Técnicas de cruzamento do FOP.
- Conhecimento e manuseio adequado de introdutores, bainhas, fios-guia e cateteres utilizados.
- Conhecimento e habilidades com os métodos de imagem para guiar o procedimento: ETE, ecocardiografia intracardíaca e fluoroscopia.
- Quando e como usar balões medidores.
- Conhecimento profundo dos diferentes dispositivos disponíveis, características, tamanhos e formas de liberação.
- Domínio de técnicas necessárias para retirada em caso de embolização.
- Reconhecimento e rápido manuseio das complicações (oclusões vasculares, dissecções, tromboembolismo, colapso hemodinâmico, perfurações cardíacas, arritmias/bloqueios atrioventriculares, oclusão coronária etc.).
- Cuidados imediatos e de longo prazo pós-procedimento.

6.2.2. Intervenções Complexas para Doenças Cardiovasculares Estruturais

6.2.2.1. Acesso Ventricular por Via Transapical

6.2.2.1.1. Conhecimentos Básicos

- Anatomia normal e variações morfoespaciais decorrentes de diversas afecções (dilatação dos átrios direito e/ou esquerdo, dilatação da aorta ascendente, dextrocardia, heterotaxias etc.).
- Interpretação hemodinâmica das curvas de pressão.
- Familiaridade com diferentes exames de imagem (TC, ETT, ETE, ecocardiografia intracardíaca).
- Indicações para intervenção.

6.2.2.1.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Agulhas de micropunção, fios e introdutores.
- Punção seletiva guiada por TC, ultrassonografia e fluoroscopia.
- Conhecimento e técnicas de utilização de diferentes dispositivos de hemostasia.
- Cuidados imediatos e de longo prazo pós-procedimento.

6.2.2.2. Acesso Transepático

6.2.2.2.1. Conhecimentos Básicos

- Anatomia normal e variações morfoespaciais decorrentes de diversas afecções.
- Indicações para intervenção.

6.2.2.2.2. Habilidades do cardiologista intervencionista

- Agulhas de micropunção, fios e introdutores.
- Punção seletiva guiada por ultrassonografia e fluoroscopia.
- Conhecimento e técnicas de utilização de diferentes dispositivos de hemostasia.
- Cuidados imediatos e de longo prazo pós-procedimento.

Posicionamento

6.2.2.3. Valvuloplastias Mitral e Tricúspide no Adulto

6.2.2.3.1. Conhecimentos Básicos

- História natural e etiologia das estenoses mitral e tricúspide.
- Hemodinâmica das estenoses mitral e tricúspide graves.
- Interpretação e familiaridade com diferentes métodos de imagem relacionados às valvas aórtica e tricúspide: ecocardiografia, TC, RM, angiografia.
- Conhecimento das diretrizes vigentes para o tratamento das estenoses mitral e tricúspide.
- Opções terapêuticas e desfechos.
- Indicações para intervenção.

6.2.2.3.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Interpretação hemodinâmica das curvas de pressão nas estenoses mitral e tricúspide no laboratório de hemodinâmica.
- Escolha do acesso percutâneo.
- Punção transeptal seletiva (para estenose mitral).
- Técnicas de cruzamento das estenoses mitral e tricúspide.
- Introdutores, fios e cateteres utilizados.
- Cateteres balões para valvuloplastia.
- Conhecimento e técnicas de utilização de diferentes dispositivos de hemostasia.
- Reconhecimento e rápido manuseio das complicações (oclusões vasculares, dissecções, tromboembolismo, colapso hemodinâmico, sangramento retroperitoneal, perfurações cardíacas, tamponamento, arritmias/bloqueios atrioventriculares etc.).
- Cuidados imediatos e de longo prazo pós-procedimento.

6.2.2.4. Pericardiotomia por Balão e Pericardiocentese

6.2.2.4.1. Conhecimentos Básicos

- História natural do derrame pericárdico recorrente ou maligno.
- Opções terapêuticas e desfechos.
- Anatomia do saco pericárdico.
- Indicações para intervenção.

6.2.2.4.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Técnicas de acesso percutâneo ao saco pericárdico.
- Punção guiada por ecocardiografia e fluoroscopia.
- Agulhas, fios, introdutores, cateteres e cateteres balões.
- Cuidados imediatos e de longo prazo pós-procedimento.

6.2.2.5. Oclusão de Comunicação Interventricular Pós-Infarto

6.2.2.5.1. Conhecimentos Básicos

- História natural de CIV pós-infarto (infartos anterior e inferior).

- Manuseio do choque cardiogênico.
- Repercussão hemodinâmica e avaliação de hipertensão pulmonar.
- Interpretação e familiaridade com diferentes exames de imagem relacionados às características do septo ventricular, à localização do defeito, ao número e às estruturas adjacentes: ETT, ETE, TC, RM e angiografia.
- Factibilidade e indicações de intervenção.

6.2.2.5.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Interpretação hemodinâmica da CIV pós-infarto no laboratório de hemodinâmica.
- Escolha da via de acesso (veia femoral, jugular, artéria femoral, híbrido, etc.).
- Técnicas de cruzamento da CIV.
- Conhecimento e manuseio adequado de introdutores, bainhas, fios-guia e cateteres utilizados.
- Conhecimento de quando e como usar balões medidores.
- Angiografias adequadas para caracterização do defeito.
- Técnicas para cruzar e liberar o dispositivo: anterógrada e retrógrada.
- Conhecimento técnico adequado dos diferentes dispositivos disponíveis, características, tamanhos e formas de liberação.
- Domínio de técnicas necessárias para retirada em caso de embolização.
- Reconhecimento e rápido manuseio das complicações (oclusões vasculares, dissecções, tromboembolismo, colapso hemodinâmico, perfurações cardíacas, tamponamento cardíaco, embolia de dispositivos, arritmias/bloqueios atrioventriculares, oclusão coronária etc.).
- Cuidados imediatos e de longo prazo pós-procedimento.

6.2.2.6. Oclusão de Vazamentos (Leaks) Paravalvares

6.2.2.6.1. Conhecimentos básicos

- História natural dos leaks paravalvares.
- Leaks paravalvares em próteses valvares mecânicas e biológicas.
- Reconhecimento e manuseio clínico da hemólise em dispositivos mecânicos.
- Interpretação e familiaridade com diferentes exames de imagem relacionados à localização acurada do leak: ETT, ETE, TC, RM e angiografia.
- Indicações para intervenção.

6.2.2.6.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Interpretação hemodinâmica dos leaks paravalvares no laboratório de hemodinâmica.
- Escolha da via de acesso: retrógrado, transeptal anterógrado e transapical.
- Punção transeptal seletiva.
- Punção transapical seletiva.

- Técnicas de cruzamento de *leaks* paravalvares.
- Conhecimento e manuseio adequado de introdutores, bainhas, fios-guia e cateteres utilizados.
- Conhecimento técnico adequado dos diferentes dispositivos disponíveis, características, tamanhos e formas de liberação.
- Domínio de técnicas necessárias para retirada em caso de embolização.
- Reconhecimento e rápido manuseio das complicações (oclusões vasculares, dissecções, tromboembolismo, colapso hemodinâmico, perfurações cardíacas, tamponamento cardíaco, embolia de dispositivos, arritmias/bloqueios atrioventriculares, oclusão coronária etc.).
- Cuidados imediatos e de longo prazo pós-procedimento.

6.2.2.7. Oclusão de Pseudoaneurisma Ventricular Esquerdo

6.2.2.7.1. Conhecimentos Básicos

- História natural dos pseudoaneurismas ventriculares.
- Pseudoaneurismas a partir de próteses valvares mecânicas e biológicas.
- Reconhecimento e manuseio clínico da hemólise em dispositivos mecânicos.
- Manuseio da insuficiência cardíaca.
- Interpretação e familiaridade com diferentes exames de imagem: localização acurada e caracterização do pseudoaneurisma por meio de ETT, ETE, TC, RM e angiografia.
- Indicações para intervenção.

6.2.2.7.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Escolha da via de acesso: retrógrado, transeptal anterógrado e transapical.
- Punção transeptal seletiva.
- Punção transapical seletiva.
- Técnicas de entrada no pseudoaneurisma ventricular esquerdo.
- Conhecimento e manuseio adequado de introdutores, bainhas, fios-guia e cateteres utilizados.
- Conhecimento técnico adequado dos diferentes dispositivos disponíveis, características, tamanhos e formas de liberação.
- Domínio de técnicas necessárias para retirada em caso de embolização.
- Reconhecimento e rápido manuseio das complicações (oclusões vasculares, dissecções, tromboembolismo, colapso hemodinâmico, perfurações cardíacas, tamponamento cardíaco, embolia de dispositivos, arritmias/bloqueios atrioventriculares, oclusão coronária etc.).
- Cuidados imediatos e de longo prazo pós-procedimento.

6.2.2.8. Oclusão de Endoleaks Endovasculares

6.2.2.8.1. Conhecimentos Básicos

- História natural e reconhecimento dos *endoleaks* endovasculares.
- *Endoleaks* endovasculares em diferentes tipos de endoprótese.
- Conhecimento das ramificações arteriais e colaterais da aorta.
- Interpretação e familiaridade com diferentes exames de imagem: TC, RM, angiografia e ultrassonografia.
- Indicações para intervenção.

6.2.2.8.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Escolha da via de acesso.
- Acesso seletivo direto.
- Conhecimento e manuseio adequado de introdutores, bainhas, fios-guia e cateteres utilizados.
- Conhecimento técnico adequado dos diferentes dispositivos oclusores e agentes químicos.
- Domínio de técnicas necessárias para retirada em caso de embolização.
- Reconhecimento e rápido manuseio das complicações (oclusões vasculares, dissecções, tromboembolismo, colapso hemodinâmico, perfurações cardíacas, tamponamento cardíaco, embolia de dispositivos, arritmias/bloqueios atrioventriculares, oclusão coronária etc.).
- Cuidados imediatos e de longo prazo pós-procedimento.

6.2.2.9. Oclusão de Pseudoaneurisma Aórtico

6.2.2.9.1. Conhecimentos Básicos

- História natural e etiologia dos pseudoaneurismas aórticos.
- Interpretação e familiaridade com diferentes exames de imagem relacionados à localização acurada e à caracterização do pseudoaneurisma: ultrassonografia, TC, RM e angiografia.
- Indicações para intervenção.

6.2.2.9.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Escolha da via de acesso.
- Conhecimento e manuseio adequado de introdutores, bainhas, fios-guia e cateteres utilizados.
- Conhecimento técnico adequado dos diferentes dispositivos oclusores, agentes químicos, *stents* recobertos e endopróteses.
- Domínio de técnicas necessárias para retirada em caso de embolização de dispositivos.
- Reconhecimento e rápido manuseio das complicações (oclusões vasculares, dissecções, tromboembolismo, colapso

Posicionamento

hemodinâmico, perfurações cardíacas, tamponamento cardíaco, embolia de dispositivos, arritmias/bloqueios atrioventriculares, oclusão coronária etc.).

- Cuidados imediatos e de longo prazo pós-procedimento.

6.2.2.10. Cardiomiopatia Hipertrófica e Ablação Septal Alcoólica

A cardiomiopatia hipertrófica é a doença cardiovascular genética mais comum, com prevalência estimada na população geral de 0,2%.²⁷ O cardiologista intervencionista que realiza esse procedimento deve ter extenso conhecimento dos resultados, das limitações e das complicações da terapia medicamentosa, da miectomia cirúrgica, da estimulação por marca-passo de dupla câmara e da própria ablação septal alcoólica.²⁷⁻²⁹

É recomendado que a ablação alcoólica septal envolva um programa multidisciplinar, que inclua a contribuição de cirurgião cardíaco, ecocardiografista, cardiologista clínico e eletrofisiologista. Os primeiros procedimentos devem ser supervisionados por operador experiente em centros de treinamento ou em serviços fora de centros de treinamento sob supervisão de um médico instrutor (*proctor*).

6.2.2.10.1. Conhecimentos Básicos

- História natural e etiologias das obstruções da via de saída do ventrículo esquerdo.
- Hemodinâmica das obstruções da via de saída do ventrículo esquerdo.
- Interpretação e familiaridade com diferentes exames de imagem: ETT, ETE, TC, RM e angiografia.
- Conhecimento das diretrizes vigentes para o tratamento da cardiomiopatia hipertrófica.
- Opções terapêuticas.
- Indicações para intervenção.

6.2.2.10.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Interpretação hemodinâmica das obstruções da via de saída do ventrículo esquerdo.
- Escolha do acesso.
- Introdutores, fios e cateteres utilizados.
- Projeções angiográficas para ablação septal.
- Marca-passo no ventrículo direito durante intervenção.
- Substâncias ablativas (álcool, microesferas etc.).
- Reconhecimento e rápido manuseio das complicações (oclusões vasculares, dissecações, tromboembolismo, colapso hemodinâmico, superextensão do infarto, CIV pós-infarto iatrogênica, perfurações cardíacas, arritmias/bloqueios atrioventriculares, oclusão coronária etc.).
- Cuidados imediatos e de longo prazo pós-procedimento.

6.2.2.11. Oclusão do Apêndice Atrial Esquerdo

A anticoagulação oral é indicada como recomendação classe I, nível de evidência A para prevenção do acidente vascular tromboembólico em pacientes com fibrilação atrial não valvular (FANV) e escores CHA₂DS₂-VAsC ≥ 2 , tanto

pelas diretrizes nacionais³⁰ como pelas internacionais.^{31,32} Entretanto, há várias contraindicações absolutas e relativas para o uso dessa terapia, seja ela com o uso de antagonistas da vitamina K ou de anticoagulantes orais de ação direta³³ (Quadro 3).

Com base no racional de que mais de 90% dos trombos intracardíacos que se formam em decorrência da FANV se localizam no apêndice atrial esquerdo (AAE),³⁴ a oclusão percutânea do AAE (OAAE) provou ser uma alternativa não inferior em relação à ocorrência de tromboembolismo e superior em termos de mortalidade tardia, quando comparada à anticoagulação oral com warfarina.^{35,36} As II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial recomendam a OAAE para pacientes com alto risco para fenômenos tromboembólicos e contraindicação ao uso de anticoagulante oral (classe IIa, nível de evidência B), e para pacientes com AVC isquêmico de origem cardioembólica apesar do uso correto do anticoagulante oral (classe IIa, nível de evidência C).³⁰

Apesar de sua crescente utilização, a OAAE não é um procedimento intuitivo ao intervencionista, o que se reflete pela curva de aprendizado mais lenta e gradual e pelas potenciais complicações a ela associadas. Além da habilidade técnica para a intervenção em si, a OAAE requer proficiência em vários estágios do manejo desses pacientes geralmente idosos e complexos, incluindo a adequada indicação do procedimento, a interpretação de imagens de angiotomografia cardíaca e ecocardiografia pré e transoperatória e o manejo dos protocolos específicos de medicação e acompanhamento tardio. Dessa forma, no intuito de se obter a melhor segurança e efetividade da intervenção, e em consonância com proposições internacionais,³⁶⁻³⁸ essas diretrizes recomendam que se estabeleçam pré-requisitos às instituições e aos profissionais que desejem se dedicar à OAAE, além de um modelo consistente de aquisição de competência na intervenção.

Quadro 3 – Contraindicações absolutas e relativas para o uso de anticoagulação oral

- Sangramento prévio significativo
- Sangramento intracraniano prévio
- Sangramento sintomático em órgão crítico (p. ex., ocular, pericárdico, medular)
- Alto risco de sangramento
- Fragilidade/quedas frequentes
- Comorbidades (p. ex., angiodisplasia intestinal, insuficiência renal, discrasia sanguínea)
- Falta de aderência ao tratamento
- INR lábil
- Intolerância ao anticoagulante
- Uso de dupla antiagregação plaquetária
- Recusa ao uso da medicação
- Risco ocupacional

INR: international normalized ratio.

6.2.2.11.1. Pré-Requisitos Institucionais

A instituição deve ter um serviço estabelecido de cardiopatias estruturais ou congênitas e/ou de eletrofisiologia que disponha de infraestrutura que inclui, entre outros, uma sala híbrida ou um laboratório de cateterismo cardíaco com equipamento de hemodinâmica fixo, não sendo admissível a realização do procedimento utilizando um arco em C.

Deve haver um serviço de ecocardiografia local, com capacidade para realização de exames transtorácicos e transesofágicos com operador experiente. Anestesiologistas habituados a intervenções cardiovasculares complexas devem fazer parte do time local. A instituição deve dispor também de um serviço estruturado de cirurgia cardíaca. Não se considera necessária a permanência de equipe de cirurgia cardíaca de *stand-by* durante o procedimento, porém deve haver a possibilidade de ativação rápida dessa equipe, caso necessário.

6.2.2.11.2. Conhecimentos Básicos

- Conhecimentos básicos sobre o manejo de pacientes com fibrilação atrial, incluindo o domínio das ferramentas de avaliação de riscos de AVC e de sangramento.
- Entendimento detalhado da anatomia cardíaca, das estruturas circundantes e da variabilidade anatômica do AAE, com habilidade de interpretação de curvas de pressão invasivas, de imagens de fluoroscopia, ecocardiografia e angiotomografia cardíaca relacionadas ao procedimento, e daquelas relacionadas a suas possíveis complicações.
- Interpretação e familiaridade com diferentes exames de imagem relacionados a AAE: ETT, ETE, TC, RM e angiografia.
- Conhecimento das diretrizes vigentes para OAAE.
- Opções terapêuticas e desfechos.
- Indicações para intervenção.

6.2.2.11.3. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Interpretação das imagens do AAE.
- Punção transeptal seletiva.
- Acesso seguro ao AAE.
- Introdutores, fios e cateteres utilizados.
- Conhecimento técnico adequado dos diferentes dispositivos disponíveis, características, tamanhos, formas de liberação e contraindicações.
- Reconhecimento e rápido manuseio das complicações (oclusões vasculares, dissecções, tromboembolismo, colapso hemodinâmico, perfurações cardíacas, tamponamento cardíaco, embolia de dispositivos, arritmias/bloqueios atrioventriculares, oclusão coronária etc.).
- Cuidados imediatos e de longo prazo pós-procedimento.

6.2.2.11.4. Aquisição de Competência e Modelos De Treinamento

Uma vez satisfeitos os pré-requisitos, a aquisição de competência para que o operador se torne independente na intervenção deve seguir um modelo estruturado e consistente. O treinamento deve envolver atividades práticas que incluam simulação de casos de punção transeptal e de implantes de

próteses oclusoras do AAE, com manipulação do material utilizado no procedimento. Nos primeiros implantes efetivos, o operador deve ser sempre assistido por um médico instrutor (*proctor*) com experiência comprovada na intervenção.

A duração da curva de aprendizado com a OAAE varia significativamente, de acordo com o grau de familiaridade do operador com procedimentos de cardiopatia congênita e/ou estrutural e com a frequência com que o procedimento é realizado. Não há um consenso na literatura a respeito de um número mínimo de casos requeridos para se completar essa curva de aprendizado;^{39,40} contudo, no contexto da realidade nacional e considerando a complexidade da intervenção, a experiência prática dos autores dessas diretrizes permite estimar que um operador iniciante alcance a proficiência e a segurança necessárias para a OAAE após a realização de cerca de 10 casos. Apesar de cada uma das próteses disponíveis no mercado nacional obedecer a requisitos e técnicas de implante diferentes, há um “efeito de grupo” no aprendizado da técnica geral que permite o compartilhamento parcial das curvas de aprendizado entre as próteses.^{39,41}

6.2.2.12. Implante por Cateter de Bioprótese Valvar Aórtica

A EAo apresenta prevalência crescente na atualidade em razão do aumento da expectativa de vida e do consequente envelhecimento da população. Atualmente, a causa mais comum de EAo é a calcificação aórtica, que acomete principalmente pacientes idosos, sendo observada uma prevalência de 4,6% em indivíduos com mais de 75 anos de idade.⁴²⁻⁴⁴ O TAVI tornou-se uma opção à troca valvar cirúrgica em casos selecionados após avaliação cuidadosa da expectativa de vida, do grau de fragilidade e da anatomia valvar aórtica.^{43,45-52}

O cardiologista intervencionista que realiza esse procedimento deve ter extenso conhecimento dos resultados, das limitações e das complicações da terapia medicamentosa, da troca valvar aórtica cirúrgica, da estimulação por marca-passo e do próprio TAVI.⁴⁵⁻⁵² É recomendado que o TAVI envolva um programa multidisciplinar que inclua a contribuição de cardiologista clínico, ecocardiografista, radiologista e cirurgião cardíaco. Além disso, recomenda-se ao operador, segundo a resolução de janeiro de 2017 conjunta entre a SBHCl e a Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (SBCCV):

- Certificado de área de atuação em hemodinâmica e cardiologia intervencionista.
- Participação em sessões teóricas didáticas, com carga horária mínima de 24 horas, em cursos ministrados ou reconhecidos pela SBHCl e pela SBCCV.
- Participação em sessões de treinamento em simuladores, com carga horária mínima de 2 horas.
- Participação, como observador, em no mínimo dois procedimentos de TAVI em centros de treinamento credenciados pelas sociedades ou centros assistenciais brasileiros que contribuam regularmente para o Registro Brasileiro de Implante por Cateter de Bioprótese Valvar Aórtica, atestados pelo coordenador do Centro.

Posicionamento

- Participação em discussões de casos clínicos relativos a procedimentos de TAVI, com carga horária mínima de 4 horas, em centros de treinamento credenciados pelas sociedades, atestados pelo coordenador do Centro.
- Em procedimentos por via transfemoral, realização, como primeiro operador, sob a supervisão de especialista habilitado (*proctor*), de um mínimo de cinco procedimentos nos 2 últimos anos.
- Proficiência e autonomia atestada pelo especialista supervisor habilitado pela SBCCV e pela SBHCI (a critério do supervisor, o treinamento poderá se estender para um maior número de casos realizados sob supervisão);
- Contribuição para o Registro Brasileiro de Terapia Valvar por Cateter durante pelo menos os 25 primeiros procedimentos que realizar sem supervisão.

Os candidatos ao Certificado de Habilitação em TAVI devem remeter os documentos comprobatórios do treinamento à Comissão de Certificação da SBHCI e da SBCCV, a fim de se verificar o atendimento dos requisitos anteriormente descritos.

Os candidatos que realizaram o treinamento em TAVI no exterior podem ser certificados, desde que atendam aos requisitos aqui estabelecidos e apresentem a documentação comprobatória da conclusão do treinamento, com a assinatura do responsável técnico da instituição.

6.2.2.12.1. Conhecimentos Básicos

- História natural e etiologia da estenose valvar aórtica.
- Hemodinâmica das obstruções da via de saída do ventrículo esquerdo.
- Interpretação e familiaridade com diferentes exames de imagem: ETT, ETE, TC, RM e angiografia.
- Conhecimento das diretrizes vigentes para o tratamento da estenose valvar aórtica.
- Opções terapêuticas.
- Indicações para intervenção.

6.2.2.12.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Interpretação hemodinâmica das curvas de pressão.
- Escolha do acesso.
- Introdutores, fios e cateteres utilizados.
- Projeções angiográficas para realização do procedimento.
- Avaliação pré-procedimento da TC entre outros exames para o planejamento do procedimento.
- Marca-passo no ventrículo direito durante intervenção (*rapid pacing*).
- Cruzamento do orifício valvar aórtico com fios-guia diversos para posicionamento dentro do ventrículo esquerdo.
- Realização de valvuloplastia aórtica por balão.
- Reconhecimento e rápido manuseio das complicações (vasculares, oclusão coronária, AVC, tamponamento cardíaco, colapso hemodinâmico, CIV iatrogênica, perfurações cardíacas, arritmias/bloqueios atrioventriculares etc.).
- Cuidados imediatos e de longo prazo pós-procedimento.

6.2.2.13. Reparo Transcateter Valvar Mitral

A insuficiência valvar mitral, uma das doenças valvares adquiridas mais comuns, acomete frequentemente os idosos, os quais apresentam muitas comorbidades e que, por vezes, não podem ser tratados de forma convencional pela cirurgia valvar mitral em virtude do alto risco operatório de morte e de complicações.^{42,43} O RTVM é uma opção viável ao tratamento da insuficiência mitral moderada ou grave, de pacientes sintomáticos e de alto risco cirúrgico ou inoperáveis, de etiologia degenerativa e funcional, como alternativa ao tratamento cirúrgico convencional ou ao tratamento clínico isolado.⁵³⁻⁵⁹

O cardiologista intervencionista que realiza esse procedimento deve ter treinamento específico em cateterismo cardiovascular, requerido durante a qualificação profissional, bem como experiência em procedimentos diagnósticos em doenças valvares, essenciais para a segurança e o sucesso.⁵³⁻⁵⁹ Também é necessário o domínio da técnica de punção transeptal, bem como o conhecimento da relação anatômica com artéria pulmonar, seio coronário e aorta e outras estruturas cardíacas, pois, em alguns casos, podem ocorrer acidentes com a punção do septo interatrial. É necessário, igualmente, conhecimento específico das características gerais dos dispositivos médicos implantáveis empregados na técnica e sua adequada indicação, assim como entendimento acerca do controle da anticoagulação e apropriado manejo de possíveis intercorrências, tais como tamponamento cardíaco, perfuração cardíaca ou vascular, embolização do clipe, formação de trombo, endocardite infecciosa, arritmias cardíacas, além de outras complicações.

É recomendado que o RTVM envolva um programa multidisciplinar, que inclua a contribuição de cardiologista clínico, ecocardiografista, radiologista e cirurgião cardíaco. Para a capacitação do médico nessa terapia do clipe de mitral, requer-se amplo conhecimento da anatomia cardíaca normal e das câmaras direita e esquerda e, sobretudo, o entendimento das anomalias anatômicas, sua repercussão funcional e o correspondente valor relativo da opção terapêutica. A duração da curva de aprendizado varia significativamente de acordo com o grau de familiaridade do operador com procedimentos de cardiopatia congênita e/ou estrutural, e com a frequência com que o procedimento é realizado. Embora não haja consenso na literatura a respeito de um número mínimo de casos requeridos para se completar essa curva de aprendizado, no contexto da realidade nacional, e considerando a complexidade da intervenção, permite-se estimar que um operador iniciante alcance a proficiência e a segurança necessárias para o RTVM após a realização de cerca de 10 casos.

6.2.2.13.1. Conhecimentos Básicos

- História natural e etiologia da insuficiência valvar mitral.
- Hemodinâmica da insuficiência mitral.
- Interpretação e familiaridade com diferentes exames de imagem: ETT, ETE, TC, RM e angiografia.
- Conhecimento das diretrizes brasileira vigentes para o tratamento da insuficiência valvar mitral.

- Opções terapêuticas.
- Indicações para intervenção.

6.2.2.13.2 Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Interpretação hemodinâmica das curvas de pressão.
- Manejo do acesso.
- Habilidade no uso de introdutores, fios e cateteres utilizados.
- Projeções angiográficas para realização do procedimento.
- Avaliação pré-procedimento da ETE para seleção dos pacientes.
- Reconhecimento e rápido manuseio das complicações (vasculares, AVC, tamponamento cardíaco, colapso hemodinâmico, perfurações cardíacas, arritmias/bloqueios atrioventriculares etc.).
- Cuidados imediatos e de longo prazo pós-procedimento.

6.2.2.14 Implante Transcateter de Bioprótese Valvar Pulmonar

As disfunções no trato de saída do ventrículo direito estão frequentemente envolvidas no pós-operatório tardio das cirurgias de conexão entre ventrículo direito e artéria pulmonar (VD-AP) em portadores de tetralogia de Fallot, atresia pulmonar, *truncus arteriosus* ou qualquer outra cardiopatia congênita em que o fluxo pulmonar deva ser anatomicamente restaurado. Nesse contexto, a insuficiência pulmonar e, principalmente, sua associação à estenose pulmonar (dupla lesão valvar pulmonar) podem resultar em dilatação e disfunção ventricular direita progressiva, intolerância ao exercício, arritmias potencialmente graves e morte súbita. O restabelecimento da função da valva pulmonar em um momento apropriado pode reverter esse processo, restaurando a função ventricular e melhorando os sintomas.^{60,61}

A troca cirúrgica da valva pulmonar necessita de circulação extracorpórea, o que pode agravar ainda mais a função do ventrículo direito, quando já comprometida.⁶¹ Há várias opções e técnicas cirúrgicas para tratar a insuficiência pulmonar, incluindo o uso de homoenxertos de cadáveres, condutos sintéticos valvulados, enxertos de veia jugular bovina ou uma valva bioprotética implantada diretamente no trato de saída do ventrículo direito. Entretanto, com o passar do tempo, todos esses condutos ou valvas implantadas cirurgicamente apresentaram graus variáveis de disfunção caracterizada por estenose, acompanhada ou não de insuficiência. Estima-se que após 4 a 5 anos, 25% dos pacientes submetidos a implante de homoenxerto necessitem de algum tipo de intervenção para aumentar a longevidade desses condutos.⁶² A probabilidade de estar livre de troca do conduto é de cerca de 50% em 10 anos, com números menos favoráveis em crianças pequenas.⁶²

Em 2011, a American Heart Association (AHA) publicou um posicionamento para intervenções em cardiopatias congênitas, na qual a recomendação para o ITVP foi classificada como IIa (nível de evidência B), declarando que “o ITVP é indicado em pacientes com conduto VD-AP com estenose ou insuficiência

pulmonar moderada a grave, levando-se em consideração os critérios de inclusão/exclusão preestabelecidos para seu uso”.⁶³

O procedimento de ITVP deve ser realizado em laboratório de cateterismo convencional ou em sala de operação híbrida e a instituição deve ter um grupo de profissionais qualificados no tratamento das doenças congênitas e estruturais do coração (*Heart Team*), composto por cardiologista clínico, cardiologista com certificado de área de atuação em hemodinâmica e cardiologia intervencionista, cirurgião cardiovascular e outros profissionais direta ou indiretamente relacionados ao procedimento. É altamente recomendável que os operadores tenham vasta experiência em procedimentos percutâneos diagnósticos e terapêuticos em cardiopatias congênitas, especialmente implantes de *stent* nas artérias pulmonares. Também é necessário o domínio da técnica de cateterismo coronário, bem como o conhecimento da relação anatômica das origens das artérias coronárias com a artéria pulmonar, pois, em alguns casos, a liberação da bioprótese pulmonar pode acarretar oclusão coronária, o que contraindicaria a terapia. Acrescente-se a esses pré-requisitos a necessidade de conhecimento específico das características gerais da prótese valvar implantável por cateter, de sua adequada indicação conforme a cardiopatia congênita de base, do controle da anticoagulação e do adequado manejo de possíveis intercorrências, como compressão coronária, perfuração cardíaca ou vascular, ruptura parcial ou total do conduto tratado, embolização da prótese, formação de trombo protético, endocardite infecciosa, arritmias cardíacas etc.

O médico especialista deve ter conhecimento das diferentes estratégias cirúrgicas empregadas na reconstrução da via de saída do ventrículo direito necessárias para tratar cardiopatias congênitas complexas, como tetralogia de Fallot, atresia pulmonar com CIV, dupla via de saída do ventrículo direito com estenose infundibular pulmonar, transposição das grandes artérias com CIV e estenose infundibular pulmonar, transposição corrigida das grandes artérias com estenose pulmonar e *truncus arteriosus* comum.

No que concerne, ainda, à capacitação dos médicos, é requerido que o especialista responsável pela realização do ITVP ostente o certificado de área de atuação em hemodinâmica e cardiologia intervencionista devidamente registrado no Conselho Regional de Medicina da jurisdição em que atua profissionalmente, na forma da legislação em vigor e que tenha participação em pelo menos 10 procedimentos sob supervisão de médico habilitado (*proctor*) para ter proficiência e segurança adequadas para o implante.

6.2.2.14.1 Conhecimentos Básicos

- História natural dos diferentes tipos de conduto ou valva (sintéticos, biológicos, homoenxertos, valvados e não valvados) utilizados para a conexão entre ventrículo direito e tronco pulmonar (VD-TP).
- Conhecimentos da anatomia e fisiologia dos diferentes condutos e túneis cirúrgicos intra e extracardíacos.
- Compreensão da anatomia e hemodinâmica dos diferentes procedimentos cirúrgicos empregados no tratamento de cardiopatias congênitas complexas.

Posicionamento

- Conhecimento dos efeitos da sobrecarga de pressão e volume sobre o ventrículo pulmonar em pacientes com cardiopatias congênicas complexas e condutos.
- Indicações para intervenção.

6.2.2.14.2 Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Interpretação hemodinâmica das cardiopatias congênicas complexas no laboratório de hemodinâmica.
- Escolha do acesso.
- Conhecimento e habilidades com os métodos de imagem para guiar o procedimento: ecocardiografia, TC, RM e angiografia.
- Conhecimento e escolha adequada dos diferentes cateteres, guias, balões, bainhas, *stents*, *stents* cobertos e dispositivos disponíveis para esse procedimento e suas técnicas.
- Avaliação da circulação coronária durante teste de compressão com balão no conduto.
- Conhecimento de cateteres balões para dilatação.
- Técnicas de implante de *stents*.
- Implante adequado e seguro dos dispositivos de substituição da valva pulmonar.
- Reconhecimento e rápido manuseio das complicações (vasculares, oclusão coronária, AVC, tamponamento cardíaco, colapso hemodinâmico, CIV iatrogênica, perfurações cardíacas, arritmias/bloqueios atrioventriculares etc.).
- Cuidados imediatos e de longo prazo pós-procedimento.

6.3. Intervenções Extracardiácas

Os procedimentos diagnósticos e terapêuticos endovasculares no leito vascular extracardiaco têm sido historicamente realizados pelos cardiologistas intervencionistas desde seu surgimento.

Notadamente, o cardiologista intervencionista dispõe de conhecimentos científicos extensos sobre doença aterosclerótica sistêmica e uso de anticoagulantes e antiplaquetários, e também domina os procedimentos técnicos para a realização de angioplastias com implante de *stent* e uso de filtros de proteção embólica, entre outros.^{2,3,8,64}

Entretanto, com a expansão e o avanço rápido das técnicas de intervenção periférica na última década, faz-se necessário que a SBHCl acompanhe de perto a formação e a manutenção do treinamento e *expertise* de seus profissionais afiliados.

6.3.1. Normas para Constituição de Centro de Treinamento em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista que Contemplem Intervenções Extracardiácas

As regras básicas são as mesmas descritas previamente neste Posicionamento. Os centros devem, adicionalmente, realizar, rotineiramente, procedimentos vasculares extracardiacos, de forma que os treinandos possam adquirir os conhecimentos teórico e prático requeridos para a boa prática médica. Não há, na literatura, número definido de procedimentos que estabeleçam competência de um serviço nessa área.

6.3.1.1. Equipe Médica

A equipe médica deverá ser formada por preceptores e um coordenador, com os mesmos pré-requisitos já definidos anteriormente. Adicionalmente, deve contar com profissional com experiência e notório saber em intervenções extracardiácas. O número de procedimentos vasculares necessários para manutenção de competência não é estabelecido, sendo controverso na literatura. Um dos motivos que justificam essa dificuldade é que estamos lidando com procedimentos de menor prevalência em todos os serviços. Entretanto, recomenda-se, por analogia ao volume proposto para obtenção de competência do treinando, que o preceptor mantenha ao menos 50 intervenções terapêuticas endovasculares por ano.

6.3.1.2. Treinando

Os pré-requisitos e as obrigações básicas do treinando já foram descritas anteriormente. Especificamente para aquisição de competência em intervenções extracardiácas, o treinando deverá atuar como primeiro operador em:

- 100 exames diagnósticos (entre aortografias, angiografias de carótidas e vertebrais, subclávias, membros superiores, de abdome, renais, membros inferiores, membros superiores, angiografias venosas, cavografia e cateterização da artéria pulmonar).
- 50 intervenções endovasculares em diferentes leitos periféricos (miscelânea).
- 12 angioplastias carotídeas.

6.3.1.3. Programa Teórico-Prático

- O período mínimo de treinamento específico é de 12 meses consecutivos, observando-se 30 dias anuais para férias, aprimoramento científico, e participação em congressos e encontros da especialidade.
- O ano de treinamento extracardiaco pode ser simultâneo e correspondente ao segundo ano da especialização em seu centro de treinamento, no caso de o centro realizar rotineiramente esse tipo de intervenção.
- Caso o centro de treinamento não realize rotineiramente os procedimentos vasculares extracardiacos necessários à aquisição de habilidade por parte do treinando, o treinamento específico pode se dar por meio de curso de aperfeiçoamento chancelado pela SBHCl, concomitante ou posteriormente ao segundo ano da especialização.

O conteúdo programático mínimo para o treinando em cardiologia intervencionista já foi descrito. Com relação aos aspectos específicos do treinamento para o leito periférico, é necessário também:

- Domínio de acessos vasculares alternativos, como punção da femoral comum de forma anterógrada, punção braquial, radial, de fístulas, punção da femoral superficial, poplítea e vasos distais dos membros inferiores, de forma guiada ou não por ultrassom.
- Conhecimento amplo da anatomia vascular periférica.
- Acompanhamento e discussões teóricas de casos extracardiacos durante um ano com seus preceptores

da especialização ou com coordenadores de curso endovascular da SBHCL.

- Para o treinamento por curso de aperfeiçoamento, a carga teórica mínima é de 200 horas/ano.

6.3.2. Conhecimentos Individualizados para Cada Tipo de Intervenção

6.3.2.1. Intervenções em Membros Inferiores

6.3.2.1.1. Conhecimentos Básicos

- Conhecer a história natural da aterosclerose e sua manifestação nos membros inferiores, diferenciando as necessidades do paciente claudicante dos que se apresentam com isquemia crítica, seja aguda ou crônica.
- Tratamento clínico da isquemia dos membros inferiores.
- Diferenciar as condutas da doença do *inflow* das do *outflow*.
- Exames diagnósticos necessários e interpretação das imagens.
- Indicações da intervenção invasiva.
- Como seguir o acompanhamento.

6.3.2.1.2 Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Definição do melhor acesso vascular e executá-lo: anterógrado ou retrógrado.
- Seleção de introdutores, bainhas, guias e cateteres.
- Seleção de balões adequados e a necessidade ou não de próteses e suas características, se autoexpansíveis, balão-expansíveis, revestidas ou não.
- Domínio do manejo das complicações por meio do resgate de oclusões e embolias distais com ou sem uso de trombólise local ou de perfurações com técnicas de emboloterapia.

6.3.2.2. Intervenções em Aorta (Aneurismas)

6.3.2.2.1. Conhecimentos Básicos

- História natural da doença.
- Diferenciação das condutas de acordo com o segmento da aorta afetado.
- Exames diagnósticos necessários e interpretação das imagens.
- Indicações da intervenção invasiva e conhecimento técnico para prevenção e tratamento de *leaks*.
- Planejamento, indicação e condução por equipe multidisciplinar (*Heart Team*).
- Como fazer o acompanhamento.

6.3.2.2.2 Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Definição do melhor acesso vascular e domínio das técnicas totalmente percutâneas e os dispositivos hemostáticos.
- Seleção de introdutores, bainhas, guias e cateteres.
- Seleção de endopróteses e suas características.

- Domínio do manejo das complicações por meio do resgate de oclusões ou de perfurações com técnicas de próteses revestidas.

6.3.2.3. Intervenções em Artérias Renais

6.3.2.3.1. Conhecimentos Básicos

- História natural da doença.
- Diferenciação das condutas de acordo com a clínica e a anatomia.
- Exames diagnósticos necessários e interpretação das imagens.
- Indicações da intervenção invasiva.
- Como fazer o acompanhamento.

6.3.2.3.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Definição do melhor acesso vascular.
- Seleção de introdutores, bainhas, guias e cateteres.
- Seleção de balões e *stents*.
- Domínio do manejo das complicações por meio do resgate de oclusões ou de perfurações com técnicas de emboloterapia.

6.3.2.4. Intervenções em Carótidas e Vasos da Base

6.3.2.4.1. Conhecimentos Básicos

- História natural da doença.
- Diferenciação das condutas de acordo com a clínica e a anatomia vascular extra e intracraniana.
- Exames diagnósticos necessários e interpretação das imagens.
- Indicações da intervenção invasiva.
- Como fazer o acompanhamento.

6.3.2.4.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Definição do melhor acesso vascular.
- Seleção dos introdutores, bainhas, guias e cateteres.
- Cateterização seletiva e atraumática dos vasos da base.
- Seleção de forma de proteção cerebral, filtros ou proteção proximal, balões e *stents*.
- Domínio do manejo das complicações locais por meio do resgate de oclusões intracranianas por trombólise local e dispositivos *retrievers*.

6.3.2.5. Emboloterapias

6.3.2.5.1. Conhecimentos Básicos

- Identificação de quais afecções ou complicações vasculares necessitam de intervenção endovascular para oclusão do vaso-alvo.
- Exames diagnósticos necessários e interpretação das imagens.
- Indicações da intervenção invasiva.
- Como fazer o acompanhamento.

Posicionamento

6.3.2.5.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Definição do melhor acesso vascular.
- Seleção de introdutores, bainhas, guias e cateteres.
- Cateterização seletiva e atraumática dos vasos-alvos.
- Seleção correta do agente embolizante para cada necessidade.
- Domínio do uso de microcateteres, microguias, coils, partículas, plugues, onyx e cola biológica.

6.3.2.6. Doenças Venosas

6.3.2.6.1. Conhecimentos Básicos

- Doenças venosas passíveis de tratamento endovascular, como trombozes, oclusões centrais, estenoses, síndrome de May-Thurner e síndrome do quebra-nozes, entre outras.
- Exames diagnósticos necessários e interpretação das imagens.
- Indicações da intervenção invasiva.
- Como fazer o acompanhamento.

6.3.2.6.2. Habilidades do Cardiologista Intervencionista

- Seleção de introdutores, bainhas, guias e cateteres de acordo com a afecção a ser abordada.
- Seleção de balões e stents.
- Conhecimento de técnicas de trombólise química e mecânica e indicações e manejo de filtros de veia cava.

Quanto aos procedimentos com indicação e grau de evidência flutuantes nos últimos anos, como a angioplastia de ramos pulmonares e a denervação renal, é necessário

que o treinando e também o cardiologista intervencionista já formado mantenham atualização contínua.

Finalmente, encoraja-se que o cardiologista intervencionista tenha conhecimento e treinamento para o uso da trombectomia mecânica no caso de AVC isquêmico agudo, que pode ser decorrente tanto dos procedimentos percutâneos que realiza como do evento em separado, cuja janela terapêutica exígua dificulta a transferência para outro centro.

7. Considerações Finais

O grande avanço observado recentemente na cardiologia intervencionista não se limitou apenas ao tratamento percutâneo da doença aterosclerótica coronária obstrutiva, mas também ao tratamento das doenças cardíacas congênitas, do leito vascular extracardíaco e, sobretudo, das cardiopatias estruturais. A criação e a manutenção de centros de treinamento são fundamentais para garantir que os novos intervencionistas adquiram habilidades necessárias para executar com excelência o tratamento intervencionista das doenças que são abordadas nessa vasta e complexa área de atuação da cardiologia. Nesse sentido, a SBHCI deve assumir a coordenação de ações e normas que garantam a certificação de centros formadores e dos novos intervencionistas. A SBHCI também deve atuar como agente facilitador da educação médica continuada na área da cardiologia intervencionista, com o objetivo de oferecer à sociedade profissionais com habilidades e responsabilidades suficientes para atender as expectativas da população. Todo esse processo deve ser periodicamente revisto e suas eventuais adequações devem ser publicadas sob a forma de diretrizes ou recomendações.

Anexo 1

PROTEÇÃO RADIOLÓGICA

Os avanços tecnológicos das últimas décadas permitiram que a cardiologia intervencionista se expandisse visivelmente, propiciando o diagnóstico e a terapêutica de inúmeras doenças de forma muito menos invasiva e com riscos mínimos para os pacientes. A área de atuação deixou de ter uma visão diagnóstica e passou a atuar intensamente no tratamento das afecções cardiovasculares, seja na intervenção coronária complexa ou nas doenças vasculares extracardíacas, cardíacas estruturais e congênitas. Além disso, o tipo e a complexidade das intervenções, bem como a gravidade clínica dos pacientes, também aumentaram significativamente.⁶⁵ Assim, o que se observa é uma dose crescente de radiação despendida nos procedimentos intervencionistas nos últimos anos.

Risco Biológico da Exposição à Radiação Ionizante na Cardiologia Intervencionista

A exposição à radiação ionizante de forma rotineira e contínua pode acarretar efeitos biológicos nocivos ao corpo humano por ação direta ou indireta nas células, causando efeitos fisiológicos e/ou funcionais nos órgãos. Estudos mostram que os profissionais expostos têm risco aumentado de catarata,^{66,67} tumores cerebrais, lesões de pele e alterações genéticas hereditárias.⁶⁸ Assim, as medidas de proteção radiológica, tanto para indivíduos como para requisitos do serviço, são fundamentais a todos os que trabalham com esse agente.

Requisitos da Instituição

Faz-se necessário que a instituição onde o laboratório de hemodinâmica e cardiologia intervencionista funcione disponha de:

- Médico responsável técnico que garanta todas as normas de licenciamento do serviço, cumprindo as legislações sanitárias federal e estadual.
- Físico médico especialista em radiodiagnóstico, conforme exigência da legislação atual.
- Equipamentos de proteção individual (EPIs) em quantidade necessária à equipe, tais como avental com equivalência de chumbo de 0,5 mmPb, óculos plumbíferos com proteção lateral e protetor de tireoide.
- Medidas de barreira como anteparos inferior (“saia”) e superior (“escudo”) – também requisitos de proteção.
- Manutenção dos EPIs e seus respectivos testes de integridade com periodicidade anual também (executados e registrados).
- Dosímetro individual.

Responsabilidade Técnica

Compete ao responsável técnico:

- Estar devidamente habilitado e capacitado para o exercício da função e dar garantia para o bom funcionamento do serviço.
- Estabelecer um programa de proteção radiológica em que constem as rotinas do serviço, a padronização da técnica e as medidas específicas de radioproteção.
- Garantir treinamento e capacitação anual das equipes médica, assistencial e técnica, tendo como conteúdo medidas de radioproteção, uso correto de EPIs, uso correto de dosímetro individual e uso correto do equipamento.
- Nomear pessoas subordinadas que ajudem na construção e execução das atividades que envolvam o programa de proteção radiológica, tais como outros médicos, físicos médicos especialistas em radiodiagnóstico, técnicos em radiologia e técnicos de segurança do trabalho, ou seja, estimular a cultura de proteção.
- Garantir a manutenção preventiva e a dosimetria dos equipamentos e um programa de qualidade específico para os equipamentos de cinefluoroscopia, contemplando testes de desempenho que avaliem preceitos de qualidade de imagem e segurança radiológica, com a periodicidade recomendada pela legislação vigente.

Medidas de Proteção Individual

As medidas de proteção individual incluem:

- Todos os indivíduos que trabalham com radiação devem usar os EPIs citados anteriormente (avental, óculos plumbíferos com proteção lateral e protetor de tireoide).
- Os operadores, além dos EPIs, devem utilizar barreiras de proteção (anteparos superior e inferior) em todos os procedimentos.
- Nenhum colaborador deve ultrapassar os limites de dose individual, conforme a legislação vigente:⁶⁹
 - A dose efetiva média anual não deve exceder 20 mSv em qualquer período de 5 anos consecutivos, não podendo exceder 50 mSv em nenhum ano.
 - A dose equivalente anual não deve exceder 500 mSv para extremidades e 150 mSv para o cristalino.

Posicionamento

Controle de Qualidade

As medidas de controle de qualidade incluem:

- a. O serviço deve monitorar a dose de todos os procedimentos, mantendo os registros das doses dos pacientes para consulta.
- b. O programa de proteção radiológica deve estabelecer limites de dose para investigação caso ocorra superexposição do paciente, e pacientes que ultrapassem a dose estabelecida pelo programa devem ser acompanhados, com toda a investigação devidamente registrada e anexada em prontuário.
Equipes médica e assistencial também devem ter suas doses monitoradas e registradas mensalmente com o uso do dosímetro, e os casos em que as doses mensal e/ou anual sejam ultrapassadas também devem ser investigados.
- c. É recomendado que as doses dos procedimentos estejam descritas no laudo do procedimento.
- d. É recomendado que o serviço implemente indicadores mensais referentes à exposição radiológica, sendo estes amplamente divulgados aos membros das equipes médica e assistencial.

Anexo 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE EXAME/PROCEDIMENTO DE CINEANGIOCORONARIOGRAFIA COM VENTRICULOGRAFIA ESQUERDA, USIC, FFR OU iFR MAIS ESTUDO DE PONTES

Através do presente Termo de Consentimento e Autorização, EU,, nacionalidade, maior de idade e capaz, estado civil, profissão, identidade, órgão expedidor, CPF, residência, cidade, estado, data de nascimento, filiação, abaixo assinado(a), declaro ter recebido do Serviço de Hemodinâmica aqui representado pelo médico identificado abaixo todas as informações, explicações e advertências a respeito do exame/procedimento solicitado pelo meu médico clínico, estando registrada adiante a discussão sobre a natureza e a extensão dos atos necessários a sua execução.

Declaro, ainda, que me foi explicado que o exame/procedimento de cineangiogramia com ventriculografia esquerda, ultrassonografia intracoronária (USIC), reserva de fluxo fracionada (FFR) ou relação das pressões durante a diástole ou relaxamento cardíaco (iFR) mais estudo de pontes será realizado no laboratório de hemodinâmica desta instituição hospitalar (razão social, CNPJ/MF nº, sede) e consiste em punção na pele do paciente para introdução de cateteres especiais, sendo utilizados contrastes iodados, e administração de anestesia local, sedação ou anestesia geral, a critério do médico executor.

Foi lido pelo médico abaixo assinado e a mim explicado em linguagem mais acessível o que segue: esse exame/procedimento visa auxiliar o diagnóstico de obstrução ou bloqueios nas artérias que irrigam ou nutrem o músculo cardíaco, conhecidas como artérias coronárias. O exame/procedimento consiste na inserção de um fino cateter através de uma punção arterial, geralmente na região inguinal ou pulso radial. Excepcionalmente, poderá ser feita abordagem por dissecação/punção da artéria braquial. Através desse fino cateter, do contraste iodado e de raios X, será possível conhecer a anatomia das artérias coronárias e, conseqüentemente, a extensão de bloqueios, se presentes, que limitem o livre fluxo do sangue para nutrir o coração. Em caso de dúvida sobre a importância do bloqueio coronário encontrado, poderá ser feito USIC através de microcateter dedicado para esse fim, que será introduzido na coronária obstruída. O esclarecimento diagnóstico sobre a gravidade da obstrução ou bloqueio coronário poderá ser realizado ainda através da introdução de fio-guia, muito fino, no interior da coronária, conhecida como FFR ou iFR.

Declaro que, na forma que me foi explicado pelo médico, consegui entender perfeitamente em que consistirá o exame/procedimento a que serei submetido(a).

Declaro que estou ciente de que o fim almejado com a execução do exame/procedimento acima referido pode não ser alcançado, ainda que o médico e sua equipe adotem a melhor técnica e se utilizem de todos os meios e recursos científicos disponíveis.

Tomei ciência também de que o exame/procedimento envolve riscos, tendo sido prestadas todas as informações pertinentes sobre as possíveis complicações de causas conhecidas e desconhecidas, inclusive óbito, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, arritmia cardíaca, edema agudo de pulmão, choque anafilático, infecções de ordem e graus variados, alergias e/ou reações ao contraste, sangramentos, hematomas, insuficiência renal, complicações vasculares e hemodinâmicas, perfuração de câmara cardíaca ou vasos, perda de membros e/ou sua função, além dos riscos inerentes à anestesia e à própria utilização de instrumentos e equipamentos diversos. Foi explicado para mim que tais reações adversas são infrequentes, ocorrendo em menos de 2% dos casos, porém podem ser agravadas quando associadas a outros fatores pessoais do paciente, dentre os quais doenças subjacentes, cirurgia cardíaca prévia, antecedente de alergias, hipertensão arterial não controlada, tabagismo, alcoolismo, diabetes, obesidade, insuficiência renal, doença vascular encefálica, internação prolongada, insuficiência hepática, doenças cardíacas, doença aterosclerótica, câncer, desnutrição grave e idade avançada, que são os mais comuns.

Foi explicado também que os cateteres e próteses utilizados são submetidos a testes prévios, mas podem apresentar defeitos ou até sofrer fraturas, ocasionando reações adversas e lesões de ordem e graus variados, inclusive podendo vir a determinar a realização de uma cirurgia para sua remoção.

Foi reiterado a mim que não são dadas garantias nem segurança a respeito dos resultados que se esperam do exame/procedimento proposto. Tomei ciência de que, na execução do exame/procedimento proposto, estarão presentes o médico hemodinamista e sua equipe, podendo ser solicitada a presença de outros especialistas, bem como de observadores do fabricante do equipamento e do material utilizado, valendo a assinatura ao final deste Termo como autorização para a participação desses profissionais, sendo franqueado aos mesmos total acesso aos registros e informações médicas relativas ao

Posicionamento

meu caso. Ficou esclarecido também que, havendo necessidade, poderá ser realizada a contenção no leito, conforme prescrito pelo médico, e que haverá minha vigilância também pela enfermagem.

Declaro, ainda, que tive a oportunidade de ler atentamente este documento e também de ouvir com atenção a leitura pelo médico de todas as informações apresentadas, podendo esclarecer todas as minhas dúvidas acerca dos riscos envolvidos e das possíveis consequências quanto à não realização do tratamento sugerido, bem como quanto à eventual existência de procedimentos alternativos, e minhas dúvidas foram satisfatoriamente respondidas e sanadas. Estou ciente de que há a possibilidade de alteração do procedimento original no curso do citado exame/procedimento e/ou de novo procedimento ou cirurgia para continuidade do tratamento em região distinta daquela marcada originalmente, o que será avaliado, decidido e realizado, se for o caso, pelo profissional médico encarregado, com o que, desde já, concordo e autorizo.

Tendo sido respondidas todas as questões formuladas e após compreender o exame/procedimento propriamente dito, bem como sua real repercussão, assino este TERMO DE CONSENTIMENTO na presença do(a) Dr.(a.), neste ato representando o Serviço Médico de Hemodinâmica, juntamente com 2 (duas) testemunhas, declarando, expressa e voluntariamente, minha autorização para o exame/procedimento de cineangiogramiografia com ventriculografia esquerda,USIC, FFR ou iFR mais estudo de pontes, concordando, ainda, com a execução do exame/procedimento proposto e seus atos preparatórios, ficando, desde já, autorizados os médicos a realizar os procedimentos adicionais e intervenções terapêuticas que se fizerem necessários em razão de condições imprevistas ocorridas no curso do exame/procedimento, sempre a critério e juízo do médico responsável. Com o propósito de promover o desenvolvimento científico, ao assinar o presente Termo concordo e autorizo, também, a realização de registros fotográficos, gravação em vídeo ou transmissão por televisão do exame/procedimento proposto, ficando assegurado que não será revelada minha identidade. Fica autorizado, ainda, o exame de qualquer órgão ou tecido eventualmente removido, podendo ser tratado pela equipe médica e/ou pelo hospital, para fins médicos, científicos e educativos. Por fim, concordo com a realização de eventual transfusão de sangue, se e quando esse procedimento estiver diretamente ligado ao tratamento versado no termo ora subscrito ou dele for decorrente.

Se, durante ou logo após a realização do procedimento a que serei submetido(a), eu não estiver em pleno gozo de minhas faculdades físicas e/ou mentais, autorizo meu representante legal, nacionalidade, estado civil, profissão, identidade, órgão expedidor, CPF, residência, cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação, vínculo com o paciente, a tomar decisões em meu nome.

Desta forma, ofereço meu pleno e livre consentimento e autorizo a realização do exame/procedimento de cineangiogramiografia com ventriculografia esquerda,USIC, FFR ou iFR mais estudo de pontes, ora exposto, a ser administrado pelo médico signatário e pela equipe médica a ele relacionada.

Atesto, por fim, que assinei o presente Termo em duas vias, sendo uma delas a mim entregue.

Cidade do estabelecimento:

Data:/...../.....

Paciente: Assinatura:

Representante: Assinatura:

Médico(a): CRM nº

Assinatura:

Testemunhas:

Nome: Nome:

Anexo 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO DE ANGIOPLASTIA CORONÁRIA COM OU SEM IMPLANTE DE STENTS

Através do presente Termo de Consentimento e Autorização, EU,
....., nacionalidade, maior de idade e capaz, estado civil
profissão, identidade, órgão expedidor
CPF, residência
....., cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação
....., abaixo firmado(a), declaro ter recebido do Serviço de Hemodinâmica aqui representado pelo médico identificado abaixo todas as informações, explicações e advertências a respeito do procedimento solicitado pelo meu médico clínico, estando registrada adiante a discussão sobre a natureza e a extensão dos atos necessários a sua execução.

Declaro, ainda, que me foi explicado que o procedimento de angioplastia coronária com ou sem implante de stents será realizado no Laboratório de Hemodinâmica desta instituição hospitalar (razão social
....., CNPJ/MF nº, sede) e consiste em punção na pele do paciente para introdução de cateteres especiais, sendo utilizados contrastes iodados, e administração de anestesia local, sedação ou anestesia geral, a critério do médico executante.

Foi lido pelo médico abaixo subscrito e a mim explicado em linguagem mais acessível o que segue: esse procedimento tem como objetivo o tratamento de obstruções ou bloqueios nas artérias que irrigam ou nutrem o coração, conhecidas como artérias coronárias. O procedimento consiste na inserção de um fino cateter através de uma punção na artéria do pulso radial ou da região inguinal, a critério do médico. Através desse fino cateter, do contraste iodado e de raios X, a(s) coronária(s) obstruída(s) ou bloqueada(s) será(ão) abordada(s) com um ou mais fios-guia muito finos, e um cateter balão e uma minúscula malha metálica chamada *stent* poderão ser utilizados para desbloquear a artéria. Dependendo do tipo de bloqueio, outros dispositivos poderão ser utilizados para tratar a(s) coronária(s), como o Rotablator, que consiste em uma pequena broca muito pequena utilizada para desbloquear artérias extremamente calcificadas (duras), podendo ainda ser empregado um cateter balão que corta a placa ou o bloqueio da artéria coronária. Além do tratamento com os diversos materiais mencionados, poderão ser utilizados medicamentos que ajudam a diminuir a ocorrência de coágulos, como antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa ou outros antiplaquetários. Bloqueios coronários moderados ou indeterminados angiograficamente poderão ser avaliados através de corda-guia muito fina dedicada à avaliação funcional desses tipos de bloqueio. Para auxiliar o sucesso desse tratamento, o estudo ultrassonográfico intravascular, através de microcateter dedicado a esse fim, poderá ser introduzido na artéria coronária e orientar a colocação do *stent*. Em caso de emergência médica, um cateter balão com diâmetro semelhante ao da aorta poderá ser usado e posicionado em sua porção torácica descendente para auxiliar o enchimento das artérias coronárias.

Declaro que, na forma que me foi explicado pelo médico, consegui entender perfeitamente em que consistirá o procedimento a que serei submetido(a).

Declaro também que estou ciente de que o fim almejado com a execução do procedimento acima referido pode não ser alcançado, ainda que o médico e sua equipe adotem a melhor técnica e se utilizem de todos os meios e recursos científicos disponíveis.

Tomei ciência também de que o procedimento envolve riscos, tendo sido prestadas todas as informações pertinentes sobre as possíveis complicações de causas conhecidas e desconhecidas, inclusive óbito, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, arritmia cardíaca, edema agudo de pulmão, choque anafilático, infecções de ordem e graus variados, alergias e/ou reações ao contraste, sangramentos, hematomas, insuficiência renal, complicações vasculares e hemodinâmicas, perfuração de câmara cardíaca ou vasos, perda de membros e/ou sua função, além dos riscos inerentes à anestesia e à própria utilização de instrumentos e equipamentos diversos. Foi explicado para mim que tais reações adversas são infrequentes, ocorrendo em menos de 2% dos casos, porém podem ser agravadas quando associadas a outros fatores pessoais do paciente, dentre os quais doenças subjacentes, cirurgia cardíaca prévia, antecedente de alergias, hipertensão arterial não controlada, tabagismo, alcoolismo, diabetes, obesidade, insuficiência renal, doença vascular encefálica, internação prolongada, insuficiência hepática, doenças cardíacas, doença aterosclerótica, câncer, desnutrição grave e idade avançada, que são os mais comuns.

Foi explicado também que os cateteres e próteses utilizados são submetidos a testes prévios, mas podem apresentar defeitos ou até sofrer fraturas, ocasionando reações adversas e lesões de ordem e graus variados, inclusive podendo vir a determinar a realização de uma cirurgia para sua remoção.

Foi reiterado a mim que não são dadas garantias nem segurança a respeito dos resultados que se esperam do procedimento proposto. Tomei ciência de que, na execução do procedimento proposto, estarão presentes o médico hemodinamista e sua equipe, podendo ser solicitada a presença de outros especialistas, bem como de observadores do fabricante do equipamento

Posicionamento

e do material utilizado, valendo a assinatura ao final deste Termo como autorização para a participação desses profissionais, sendo franqueado aos mesmos total acesso aos registros e informações médicas relativas ao meu caso. Ficou esclarecido também que, havendo necessidade, poderá ser realizada a contenção no leito, conforme prescrito pelo médico, e que haverá minha vigilância também pela enfermagem.

Declaro, ainda, que tive a oportunidade de ler atentamente este documento e também de ouvir com atenção a leitura pelo médico de todas as informações apresentadas, podendo esclarecer todas as minhas dúvidas acerca dos riscos envolvidos e das possíveis consequências quanto à não realização do tratamento sugerido, bem como quanto à eventual existência de procedimentos alternativos, e minhas dúvidas foram satisfatoriamente respondidas e sanadas. Estou ciente de que há a possibilidade de alteração do procedimento original no curso do citado procedimento e/ou de novo procedimento ou cirurgia para continuidade do tratamento em região distinta daquela marcada originalmente, o que será avaliado, decidido e realizado, se for o caso, pelo profissional médico encarregado, com o que, desde já, concordo e autorizo.

Tendo sido respondidas todas as questões formuladas e após compreender o procedimento propriamente dito, bem como sua real repercussão, assino este TERMO DE CONSENTIMENTO na presença do(a) Dr.(a.), neste ato representando o Serviço Médico de Hemodinâmica, juntamente com 2 (duas) testemunhas, declarando, expressa e voluntariamente, minha autorização para o procedimento de angioplastia coronária com ou sem implante de stents, concordando, ainda, com a execução do procedimento proposto e seus atos preparatórios, ficando, desde já, autorizados os médicos a realizar os procedimentos adicionais e intervenções terapêuticas que se fizerem necessários em razão de condições imprevistas ocorridas no curso do procedimento, sempre a critério e juízo do médico responsável. Por fim, concordo com a realização de eventual transfusão de sangue, se e quando esse procedimento estiver diretamente ligado ao tratamento versado no termo ora subscrito ou dele for decorrente.

Se, durante ou logo após a realização do procedimento a que serei submetido(a), eu não estiver em pleno gozo de minhas faculdades físicas e/ou mentais, autorizo meu representante legal, nacionalidade, estado civil, profissão, identidade, órgão expedidor, CPF, residência, cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação, vínculo com o paciente, a tomar decisões em meu nome.

Dessa forma, ofereço meu pleno e livre consentimento e autorizo a realização do procedimento de angioplastia coronária com ou sem implante de stents, ora exposto, a ser administrado pelo médico signatário e pela equipe médica a ele relacionada.

Atesto, por fim, que assinei o presente Termo em duas vias, sendo uma delas a mim entregue.

Cidade do estabelecimento:

Data:/...../.....

Paciente: Assinatura:

Representante: Assinatura:

Médico(a): CRM nº

Assinatura:

Testemunhas:

Nome: Nome:

Anexo 4

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO VALVOPLASTIA MITRAL POR BALÃO

Através do presente Termo de Consentimento e Autorização, EU,
....., nacionalidade, maior de idade e capaz, estado civil
profissão, identidade, órgão expedidor
CPF, residência
....., cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação
....., abaixo firmado(a), declaro ter recebido do Serviço de Hemodinâmica aqui representado pelo médico identificado abaixo todas as informações, explicações e advertências a respeito do procedimento solicitado pelo meu médico clínico, estando registrada adiante a discussão sobre a natureza e a extensão dos atos necessários a sua execução.

Declaro, ainda, que me foi explicado que o procedimento de valvoplastia mitral por balão será realizado no Laboratório de Hemodinâmica desta instituição hospitalar (razão social CNPJ/ MF nº sede e consiste em punção na pele do paciente para introdução de cateteres especiais, sendo utilizados contrastes iodados, e administração de anestesia local, sedação ou anestesia geral, a critério do médico executante.

Foi lido pelo médico abaixo subscrito e a mim explicado em linguagem mais acessível o que segue: esse procedimento visa tratar o estreitamento ou a estenose grave da válvula mitral por meio de cateter balão dedicado a essa finalidade. O procedimento consiste na punção em veia profunda e artéria na região inguinal. Através da veia femoral e a partir do átrio direito será realizada uma punção do septo interatrial, utilizando uma agulha própria. Essa punção pode ser guiada por fluoroscopia (raios X) com ou sem ecocardiografia transesofágica. A seguir, com auxílio de fio-guia especial, o cateter balão dedicado é posicionado no interior do átrio esquerdo. Após manobras pré-definidas, o cateter balão é posicionado na válvula mitral e será insuflado. Após controle angiográfico e medidas de pressão, simultaneamente realizadas no átrio esquerdo e no ventrículo esquerdo, esta última por meio de cateter posicionado pelo acesso arterial, o procedimento será concluído com a retirada dos instrumentais.

Declaro que, na forma que me foi explicado pelo médico, consegui entender perfeitamente em que consistirá o procedimento a que serei submetido(a).

Declaro que estou ciente de que o fim almejado com a execução do procedimento acima referido pode não ser alcançado, ainda que o médico e sua equipe adotem a melhor técnica e se utilizem de todos os meios e recursos científicos disponíveis.

Tomei ciência também de que o procedimento envolve riscos, tendo sido prestadas todas as informações pertinentes sobre as possíveis complicações de causas conhecidas e desconhecidas, inclusive óbito, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, arritmia cardíaca, edema agudo de pulmão, choque anafilático, infecções de ordem e graus variados, alergias e/ou reações ao contraste, sangramentos, hematomas, insuficiência renal, complicações vasculares e hemodinâmicas, perfuração de câmara cardíaca ou vasos, perda de membros e/ou sua função, além dos riscos inerentes à anestesia e à própria utilização de instrumentos e equipamentos diversos. Foi explicado para mim que tais reações adversas são infrequentes, ocorrendo em menos de 2% dos casos, porém podem ser agravadas quando associadas a outros fatores pessoais do paciente, dentre os quais doenças subjacentes, cirurgia cardíaca prévia, antecedente de alergias, hipertensão arterial não controlada, tabagismo, alcoolismo, diabetes, obesidade, insuficiência renal, doença vascular encefálica, internação prolongada, insuficiência hepática, doenças cardíacas, doença aterosclerótica, câncer, desnutrição grave e idade avançada, que são os mais comuns.

Foi explicado também que os cateteres e próteses utilizados são submetidos a testes prévios, mas podem apresentar defeitos ou até sofrer fraturas, ocasionando reações adversas e lesões de ordem e graus variados, inclusive podendo vir a determinar a realização de uma cirurgia para sua remoção.

Foi reiterado a mim que não são dadas garantias nem segurança a respeito dos resultados que se esperam do procedimento proposto. Tomei ciência de que, na execução do procedimento proposto, estarão presentes o médico hemodinamista e sua equipe, podendo ser solicitada a presença de outros especialistas, bem como de observadores do fabricante do equipamento e do material utilizado, valendo a assinatura ao final deste Termo como autorização para a participação desses profissionais, sendo franqueado ao(s) mesmo(s) total acesso aos registros e informações médicas relativas ao meu caso. Ficou esclarecido também que, havendo necessidade, poderá ser realizada a contenção no leito, conforme prescrito pelo médico, e que haverá minha vigilância também pela enfermagem.

Declaro, ainda, que tive a oportunidade de ler atentamente este documento e também de ouvir com atenção a leitura pelo médico de todas as informações apresentadas, podendo esclarecer todas as minhas dúvidas acerca dos riscos envolvidos e das possíveis consequências quanto à não realização do tratamento sugerido, bem como quanto à eventual existência de procedimentos alternativos e minhas dúvidas foram satisfatoriamente respondidas e sanadas. Estou ciente de que há a

Posicionamento

possibilidade de alteração do procedimento original no curso do citado procedimento e/ou de novo procedimento ou cirurgia para continuidade do tratamento em região distinta daquela marcada originalmente, o que será avaliado, decidido e realizado, se for o caso, pelo profissional médico encarregado, com o que, desde já, concordo e autorizo.

Tendo sido respondidas todas as questões formuladas e após compreender o procedimento propriamente dito, bem como sua real repercussão, assino este TERMO DE CONSENTIMENTO na presença do(a) Dr.(a.), neste ato representando o Serviço Médico de Hemodinâmica, juntamente com 2 (duas) testemunhas, declarando, expressa e voluntariamente, minha autorização para o procedimento de valvoplastia mitral por balão, concordando, ainda, com a execução do procedimento proposto e seus atos preparatórios, ficando, desde já, autorizados os médicos a realizar os procedimentos adicionais e intervenções terapêuticas que se fizerem necessários em razão de condições imprevistas ocorridas no curso do procedimento, sempre a critério e juízo do médico responsável. Por fim, concordo com a realização de eventual transfusão de sangue, se e quando esse procedimento estiver diretamente ligado ao tratamento versado no termo ora subscrito ou dele for decorrente.

Se, durante ou logo após a realização do procedimento a que serei submetido(a), eu não estiver em pleno gozo de minhas faculdades físicas e/ou mentais, autorizo meu representante legal, nacionalidade, estado civil, profissão, identidade, órgão expedidor, CPF, residência, cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação, vínculo com o paciente, a tomar decisões em meu nome.

Desta forma, ofereço meu pleno e livre consentimento e autorizo a realização do procedimento de valvoplastia mitral por balão, ora exposto, a ser administrado pelo médico signatário e pela equipe médica a ele relacionada.

Atesto, por fim, que assinei o presente Termo em duas vias, sendo uma delas a mim entregue.

Cidade do estabelecimento:

Data:/...../.....

Paciente: Assinatura:

Representante: Assinatura:

Médico(a): CRM nº

Assinatura:

Testemunhas:

Nome: Nome:

Anexo 5

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO DE REPARO TRANSCATETER VALVAR MITRAL

Através do presente Termo de Consentimento e Autorização, EU,
....., nacionalidade, maior de idade e capaz, estado civil
profissão, identidade, órgão expedidor
CPF, residência
....., cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação
....., abaixo firmado(a), declaro ter
recebido do Serviço de Hemodinâmica aqui representado pelo médico identificado abaixo todas as informações, explicações
e advertências a respeito do procedimento solicitado pelo meu médico clínico, estando registrada adiante a discussão sobre
a natureza e a extensão dos atos necessários a sua execução.

Declaro, ainda, que me foi explicado que o procedimento de reparo transcaterter valvar mitral será realizado no Laboratório
de Hemodinâmica desta instituição hospitalar (razão social, CNPJ/
MF nº, sede) e consiste em punção na pele do paciente
para introdução de cateteres especiais, sendo utilizados contrastes iodados, e administração de anestesia local, sedação ou
anestesia geral, a critério do médico executante.

Foi lido pelo médico abaixo subscrito e a mim explicado em linguagem mais acessível o que segue: esse procedimento visa
reparar a insuficiência ou a regurgitação da válvula mitral nativa por meio da colocação de um pequeno clipe (grampo) na
válvula doente através de cateter específico introduzido na região inguinal. Esse procedimento foi recomendado por uma equipe
multidisciplinar de especialistas para pacientes que tenham contra-indicação para a cirurgia cardíaca de reparo da válvula. A
colocação do dispositivo é feita por meio da inserção de um cateter pela região inguinal até o átrio direito no coração. Será
feita uma punção do septo interatrial (septo que separa os átrios direito e esquerdo), para possibilitar o posicionamento do
dispositivo contendo o clipe. Todo procedimento é orientado por raios X e principalmente por ecocardiografia transesofágica,
que auxiliará a equipe médica no posicionamento correto e na liberação segura do clipe na válvula mitral. Uma vez liberado
o dispositivo com sucesso, o cateter é retirado e são realizadas manobras para conter eventuais sangramentos no local da
punção e concluído o procedimento.

Declaro que, na forma que me foi explicado pelo médico, consegui entender perfeitamente em que consistirá o procedimento
a que serei submetido(a).

Declaro que estou ciente de que o fim almejado com a execução do procedimento acima referido pode não ser alcançado,
ainda que o médico e sua equipe adotem a melhor técnica e se utilizem de todos os meios e recursos científicos disponíveis.

Tomei ciência também de que o procedimento envolve riscos, tendo sido prestadas todas as informações pertinentes
sobre as possíveis complicações de causas conhecidas e desconhecidas, inclusive óbito, acidente vascular cerebral, infarto do
miocárdio, arritmia cardíaca, edema agudo de pulmão, choque anafilático, infecções de ordem e graus variados, alergias e/ou
reações ao contraste, sangramentos, hematomas, insuficiência renal, complicações vasculares e hemodinâmicas, perfuração
de câmara cardíaca ou vasos, perda de membros e/ou sua função, além dos riscos inerentes à anestesia e à própria utilização
de instrumentos e equipamentos diversos. Foi explicado para mim que tais reações adversas são infrequentes, ocorrendo
em menos de 2% dos casos, porém podem ser agravadas quando associadas a outros fatores pessoais do paciente, dentre os
quais doenças subjacentes, cirurgia cardíaca prévia, antecedente de alergias, hipertensão arterial não controlada, tabagismo,
alcoolismo, diabetes, obesidade, insuficiência renal, doença vascular encefálica, internação prolongada, insuficiência hepática,
doenças cardíacas, doença aterosclerótica, câncer, desnutrição grave e idade avançada, que são os mais comuns.

Foi explicado também que os cateteres e próteses utilizados são submetidos a testes prévios, mas podem apresentar defeitos
ou até sofrer fraturas, ocasionando reações adversas e lesões de ordem e graus variados, inclusive podendo vir a determinar a
realização de uma cirurgia para sua remoção.

Foi reiterado a mim que não são dadas garantias nem segurança a respeito dos resultados que se esperam do procedimento
proposto. Tomei ciência de que, na execução do procedimento proposto, estarão presentes o médico hemodinamicista e sua
equipe, podendo ser solicitada a presença de outros especialistas, bem como de observadores do fabricante do equipamento
e do material utilizado, valendo a assinatura ao final deste Termo como autorização para a participação desses profissionais,
sendo franqueado ao(s) mesmo(s) total acesso aos registros e informações médicas relativas ao meu caso. Ficou esclarecido
também que, havendo necessidade, poderá ser realizada a contenção no leito, conforme prescrito pelo médico, e que haverá
minha vigilância também pela enfermagem.

Declaro, ainda, que tive a oportunidade de ler atentamente este documento e também de ouvir com atenção a leitura
pelo médico de todas as informações apresentadas, podendo esclarecer todas as minhas dúvidas acerca dos riscos envolvidos

Posicionamento

e das possíveis consequências quanto à não realização do tratamento sugerido, bem como quanto à eventual existência de procedimentos alternativos e minhas dúvidas foram satisfatoriamente respondidas e sanadas. Estou ciente de que há a possibilidade de alteração do procedimento original no curso do citado procedimento e/ou de novo procedimento ou cirurgia para continuidade do tratamento em região distinta daquela marcada originalmente, o que será avaliado, decidido e realizado, se for o caso, pelo profissional médico encarregado, com o que, desde já, concordo e autorizo.

Tendo sido respondidas todas as questões formuladas e após compreender o procedimento propriamente dito, bem como sua real repercussão, assino este TERMO DE CONSENTIMENTO na presença do(a) Dr.(a.), neste ato representando o Serviço Médico de Hemodinâmica, juntamente com 2 (duas) testemunhas, declarando, expressa e voluntariamente, minha autorização para o procedimento de reparo transcaterter valvar mitral, concordando, ainda, com a execução do procedimento proposto e seus atos preparatórios, ficando, desde já, autorizados os médicos a realizar os procedimentos adicionais e intervenções terapêuticas que se fizerem necessários em razão de condições imprevistas ocorridas no curso do procedimento, sempre a critério e juízo do médico responsável. Por fim, concordo com a realização de eventual transfusão de sangue, se e quando esse procedimento estiver diretamente ligado ao tratamento versado no termo ora subscrito ou dele for decorrente.

Se, durante ou logo após a realização do procedimento a que serei submetido(a), eu não estiver em pleno gozo de minhas faculdades físicas e/ou mentais, autorizo meu representante legal, nacionalidade, estado civil, profissão, identidade, órgão expedidor, CPF, residência, cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação, vínculo com o paciente, a tomar decisões em meu nome.

Desta forma, ofereço meu pleno e livre consentimento e autorizo a realização do procedimento de reparo transcaterter valvar mitral, ora exposto, a ser administrado pelo médico signatário e pela equipe médica a ele relacionada.

Atesto, por fim, que assinei o presente Termo em duas vias, sendo uma delas a mim entregue.

Cidade do estabelecimento:

Data:/...../.....

Paciente:

Assinatura:

Representante:Assinatura:

Médico(a):

CRM nº

Assinatura:

Testemunhas:

Nome: Nome:

Anexo 6

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO DE FECHAMENTO DO APÊNDICE ATRIAL ESQUERDO POR VIA PERCUTÂNEA

Através do presente Termo de Consentimento e Autorização, EU,
....., nacionalidade, maior de idade e capaz, estado civil,
profissão, identidade, órgão expedidor,
CPF, residência,
....., cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação
....., abaixo firmado(a), declaro ter
recebido do Serviço de Hemodinâmica aqui representado pelo médico identificado abaixo todas as informações, explicações
e advertências a respeito do exame/procedimento solicitado pelo meu médico clínico, estando registrada adiante a discussão
sobre a natureza e a extensão dos atos necessários a sua execução.

Declaro, ainda, que me foi explicado que o exame/procedimento de fechamento do apêndice atrial esquerdo por via percutânea será realizado no Laboratório de Hemodinâmica desta instituição hospitalar (razão social
....., CNPJ/MF nº, sede
...) e consiste em punção na pele do paciente para introdução de cateteres especiais, sendo utilizados contrastes iodados, e
administração de anestesia local, sedação ou anestesia geral, a critério do médico executante.

Foi lido pelo médico abaixo subscrito e a mim explicado em linguagem mais acessível o que segue: esse procedimento visa
ocluir o apêndice atrial esquerdo (AAE) por meio do implante ou liberação de um dispositivo que bloqueará o AAE do restante
do coração para diminuir a chance de coágulos se formarem e provocarem acidente vascular cerebral. Isso é feito através de
uma punção na veia da região inguinal pela qual será feita inserção de um cateter até o átrio direito no coração. A seguir será
feita punção do septo interatrial (septo que separa os átrios direito e esquerdo), para possibilitar o posicionamento do dispositivo
no AAE. Todo procedimento é orientado por raios X e, principalmente, ecocardiografia transesofágica, que auxiliará a equipe
médica no posicionamento correto e na liberação segura do dispositivo no AAE. Uma vez liberado o dispositivo com sucesso,
o cateter é retirado e concluído o procedimento.

Declaro que, na forma que me foi explicado pelo médico, consegui entender perfeitamente em que consistirá o procedimento
a que serei submetido(a).

Declaro que estou ciente de que o fim almejado com a execução do procedimento acima referido pode não ser alcançado,
ainda que o médico e sua equipe adotem a melhor técnica e se utilizem de todos os meios e recursos científicos disponíveis.

Tomei ciência também de que o procedimento envolve riscos, tendo sido prestadas todas as informações pertinentes
sobre possíveis complicações de causas conhecidas e desconhecidas, inclusive óbito, acidente vascular cerebral, infarto do
miocárdio, arritmia cardíaca, edema agudo de pulmão, choque anafilático, infecções de ordem e graus variados, alergias e/ou
reações ao contraste, sangramentos, hematomas, insuficiência renal, complicações vasculares e hemodinâmicas, perfuração
de câmara cardíaca ou vasos, perda de membros e/ou sua função, além dos riscos inerentes à anestesia e à própria utilização
de instrumentos e equipamentos diversos. Foi explicado para mim que tais reações adversas são infrequentes, ocorrendo
em menos de 2% dos casos, porém podem ser agravadas quando associadas a outros fatores pessoais do paciente, dentre os
quais doenças subjacentes, cirurgia cardíaca prévia, antecedente de alergias, hipertensão arterial não controlada, tabagismo,
alcoolismo, diabetes, obesidade, insuficiência renal, doença vascular encefálica, internação prolongada, insuficiência hepática,
doenças cardíacas, doença aterosclerótica, câncer, desnutrição grave e idade avançada, que são os mais comuns.

Foi explicado também que os cateteres e próteses utilizados são submetidos a testes prévios, mas podem apresentar defeitos
ou até sofrer fraturas, ocasionando reações adversas e lesões de ordem e graus variados, inclusive podendo vir a determinar a
realização de uma cirurgia para sua remoção.

Foi reiterado a mim que não são dadas garantias nem segurança a respeito dos resultados que se esperam do procedimento
proposto. Tomei ciência de que, na execução do procedimento proposto, estarão presentes o médico hemodinamista e sua
equipe, podendo ser solicitada a presença de outros especialistas, bem como de observadores do fabricante do equipamento
e do material utilizado, valendo a assinatura ao final deste Termo como autorização para a participação desses profissionais,
sendo franqueado ao(s) mesmo(s) total acesso aos registros e informações médicas relativas ao meu caso. Ficou esclarecido
também que, havendo necessidade, poderá ser realizada a contenção no leito, conforme prescrito pelo médico, e que haverá
minha vigilância também pela enfermagem.

Declaro, ainda, que tive a oportunidade de ler atentamente este documento e também de ouvir com atenção a leitura feita
pelo médico de todas as informações apresentadas, podendo esclarecer todas as minhas dúvidas acerca dos riscos envolvidos

Posicionamento

e das possíveis consequências quanto à não realização do tratamento sugerido, bem como quanto à eventual existência de procedimentos alternativos e minhas dúvidas foram satisfatoriamente respondidas e sanadas. Estou ciente de que há a possibilidade de alteração do procedimento original no curso do citado exame/procedimento e/ou de novo procedimento ou cirurgia para continuidade do tratamento em região distinta daquela marcada originalmente, o que será avaliado, decidido e realizado, se for o caso, pelo profissional médico encarregado, com o que, desde já, concordo e autorizo.

Tendo sido respondidas todas as questões formuladas e após compreender o procedimento propriamente dito, bem como sua real repercussão, assino este TERMO DE CONSENTIMENTO na presença do(a) Dr.(a.), neste ato representando o Serviço Médico de Hemodinâmica, juntamente com 2 (duas) testemunhas, declarando, expressa e voluntariamente, minha autorização para o exame/procedimento de fechamento do apêndice atrial esquerdo por via percutânea, concordando, ainda, com a execução do procedimento proposto e seus atos preparatórios, ficando, desde já, autorizados os médicos a realizar os procedimentos adicionais e intervenções terapêuticas que se fizerem necessários em razão de condições imprevistas ocorridas no curso do procedimento, sempre a critério e juízo do médico responsável. Por fim, concordo com a realização de eventual transfusão de sangue, se e quando esse procedimento estiver diretamente ligado ao tratamento versado no termo ora subscrito ou dele for decorrente.

Se, durante ou logo após a realização do procedimento a que serei submetido(a), eu não estiver em pleno gozo de minhas faculdades físicas e/ou mentais, autorizo meu representante legal, nacionalidade, estado civil, profissão, identidade, órgão expedidor, CPF, residência, cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação, vínculo com o paciente, a tomar decisões em meu nome.

Desta forma, ofereço meu pleno e livre consentimento e autorizo a realização do procedimento de fechamento do apêndice atrial esquerdo por via percutânea, ora exposto, a ser administrado pelo médico signatário e pela equipe médica a ele relacionada.

Atesto, por fim, que assinei o presente Termo em duas vias, sendo uma delas a mim entregue.

Cidade do estabelecimento:

Data:/...../.....

Paciente:

Assinatura:

Representante:Assinatura:

Médico(a):

CRM nº

Assinatura:

Testemunhas:

Nome: Nome:

Anexo 7

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO DE IMPLANTE POR CATETER DE BIOPRÓTESE VALVAR AÓRTICA (TAVI)

Através do presente Termo de Consentimento e Autorização, EU,
....., nacionalidade, maior de idade e capaz, estado civil
profissão, identidade, órgão expedidor
CPF, residência
....., cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação
....., abaixo firmado(a), declaro ter recebido do Serviço de Hemodinâmica aqui representado pelo(s) médico(s) identificado(s) abaixo, bem como da equipe conhecida como *Heart Team*, composta por cardiologista clínico, cirurgião cardiovascular e cardiologista intervencionista, todas as informações, explicações e advertências a respeito do procedimento solicitado pelo meu médico clínico, estando registrada adiante a discussão sobre a natureza e a extensão dos atos necessários a sua execução.

Declaro, ainda, que me foi explicado que o procedimento de implante por cateter de bioprótese valvar aórtica (TAVI) será realizado no Laboratório de Hemodinâmica desta instituição hospitalar (razão social
....., CNPJ/MF nº, sede) e consiste em punção na pele do paciente para introdução de cateteres especiais, sendo utilizados contrastes iodados, e administração de anestesia local, sedação ou anestesia geral, a critério do médico executor.

Foi lido por um dos médicos abaixo subscritos e a mim explicado em linguagem mais acessível o que segue: esse procedimento visa tratar o estreitamento ou estenose grave da válvula aórtica por meio do implante de prótese biológica transcater. A válvula é posicionada utilizando-se um sistema de entrega. O sistema de entrega ajuda a posicionar a prótese através da válvula aórtica estreita. Com o coração batendo, a prótese é liberada no local, empurrando os folhetos da válvula doente contra a aorta. Assim, a nova prótese funcionará no lugar daquela que estava doente, sem que esta precise ser removida. O sistema de entrega é retirado e alguns testes são feitos antes de fechar a pequena incisão na região inguinal. O procedimento, além da angiografia, é guiado por ecocardiografia. Dependendo de cada caso, poderá ser feita uma dilatação com cateter balão próprio antes de liberar a prótese ou após sua liberação. Um eletrodo de marca-passo provisório será posicionado no ventrículo direito e pode permanecer no paciente após o procedimento por indicação médica.

Declaro que, na forma que me foi explicado pelo médico, consegui entender perfeitamente em que consistirá o procedimento a que serei submetido(a).

Declaro que estou ciente de que o fim almejado com a execução do procedimento acima referido pode não ser alcançado, ainda que o médico e sua equipe adotem a melhor técnica e se utilizem de todos os meios e recursos científicos disponíveis.

Tomei ciência também de que o procedimento envolve riscos, tendo sido prestadas todas as informações pertinentes sobre as possíveis complicações de causas conhecidas e desconhecidas, inclusive óbito, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, arritmia cardíaca, edema agudo de pulmão, choque anafilático, infecções de ordem e graus variados, alergias e/ou reações ao contraste, sangramentos, hematomas, insuficiência renal, complicações vasculares e hemodinâmicas, perfuração de câmara cardíaca ou vasos, perda de membros e/ou sua função, além dos riscos inerentes à anestesia e à própria utilização de instrumentos e equipamentos diversos. Foi explicado para mim que tais reações adversas são infrequentes, ocorrendo em menos de 5% dos casos, porém podem ser agravadas quando associadas a outros fatores pessoais do paciente, dentre os quais doenças subjacentes, cirurgia cardíaca prévia, antecedente de alergias, hipertensão arterial não controlada, tabagismo, alcoolismo, diabetes, obesidade, insuficiência renal, doença vascular encefálica, internação prolongada, insuficiência hepática, doenças cardíacas, doença aterosclerótica, câncer, desnutrição grave e idade avançada, que são os mais comuns.

Foi explicado também que os cateteres e próteses utilizados são submetidos a testes prévios, mas podem apresentar defeitos ou até sofrer fraturas, ocasionando reações adversas e lesões de ordem e graus variados, inclusive podendo vir a determinar a realização de uma cirurgia para sua remoção. Esses riscos, porém, são inferiores a 1%.

Foi reiterado a mim que não são dadas garantias nem segurança a respeito dos resultados que se esperam do procedimento proposto. Tomei ciência de que, na execução do procedimento proposto, estarão presentes o médico hemodinamicista e sua equipe, podendo ser solicitada a presença de outros especialistas, bem como de observadores do fabricante do equipamento e do material utilizado, valendo a assinatura ao final deste Termo como autorização para a participação desses profissionais, sendo franqueado ao(s) mesmo(s) total acesso aos registros e informações médicas relativas ao meu caso. Ficou esclarecido também que, havendo necessidade, poderá ser realizada a contenção no leito, conforme prescrito pelo médico, e que haverá minha vigilância também pela enfermagem.

Declaro, ainda, que tive a oportunidade de ler atentamente este documento e também de ouvir com atenção a leitura pelo médico de todas as informações apresentadas, podendo esclarecer todas as minhas dúvidas acerca dos riscos envolvidos

Posicionamento

e das possíveis consequências quanto à não realização do tratamento sugerido, bem como quanto à eventual existência de procedimentos alternativos e minhas dúvidas foram satisfatoriamente respondidas e sanadas.

Estou ciente de que há a possibilidade de alteração do procedimento original no curso do citado procedimento e/ou de novo procedimento ou cirurgia para continuidade do tratamento em região distinta daquela marcada originalmente, o que será avaliado, decidido e realizado, se for o caso, pelo profissional médico encarregado, com o que, desde já, concordo e autorizo.

Tendo sido respondidas todas as questões formuladas e após compreender o procedimento propriamente dito, bem como sua real repercussão, assino este TERMO DE CONSENTIMENTO na presença dos(as) Drs.(as.) e, neste ato representando o Serviço Médico de Hemodinâmica, juntamente com 2 (duas) testemunhas, declarando, expressa e voluntariamente, minha autorização ao procedimento de implante por cateter de bioprótese valvar aórtica (TAVI), concordando, ainda, com a execução do procedimento proposto e seus atos preparatórios, ficando, desde já, autorizados os médicos a realizar os procedimentos adicionais e intervenções terapêuticas que se fizerem necessários em razão de condições imprevistas ocorridas no curso do procedimento, sempre a critério e juízo do médico responsável. Por fim, concordo com a realização de eventual transfusão de sangue, se e quando esse procedimento estiver diretamente ligado ao tratamento versado no termo ora subscrito ou dele for decorrente.

Se, durante ou logo após a realização do procedimento a que serei submetido(a), eu não estiver em pleno gozo de minhas faculdades físicas e/ou mentais, autorizo meu representante legal, nacionalidade, estado civil, profissão, identidade, órgão expedidor, CPF, residência, cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação, vínculo com o paciente, a tomar decisões em meu nome.

Desta forma, ofereço meu pleno e livre consentimento e autorizo a realização do procedimento de implante por cateter de bioprótese valvar aórtica (TAVI), ora exposto, a ser administrado pelo médico signatário e pela equipe médica a ele relacionada.

Atesto, por fim, que assinei o presente Termo em duas vias, sendo uma delas a mim entregue.

Cidade do estabelecimento:

Data:/...../.....

Paciente: Assinatura:

Representante: Assinatura:

Médico(a): CRM nº

Assinatura:

Médico: Dr.(a) CRM nº

Assinatura:

Testemunhas:

Nome: Nome:

Anexo 8

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO DE ABLAÇÃO ALCOÓLICA SEPTAL

Através do presente Termo de Consentimento e Autorização, EU,
....., nacionalidade, maior de idade e capaz, estado civil,
profissão, identidade, órgão expedidor,
CPF, residência,
....., cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação
....., abaixo firmado(a), declaro ter
recebido do Serviço de Hemodinâmica aqui representado pelo médico identificado abaixo todas as informações, explicações
e advertências a respeito do procedimento solicitado pelo meu médico clínico, estando registrada adiante a discussão sobre
a natureza e a extensão dos atos necessários a sua execução.

Declaro, ainda, que me foi explicado que o procedimento de ablação alcoólica septal será realizado no Laboratório de
Hemodinâmica desta instituição hospitalar (razão social, CNPJ/
MF nº, sede) e consiste em punção na pele do paciente
para introdução de cateteres especiais, sendo utilizados contrastes iodados, e administração de anestesia local, sedação ou
anestesia geral, a critério do médico executante.

Foi lido pelo médico abaixo subscrito e a mim explicado em linguagem mais acessível o que segue: esse procedimento
visa reduzir o importante espessamento muscular do septo interventricular (que separa o ventrículo esquerdo do direito) por
meio da alcoolização da artéria septal a partir de acesso por uma punção de artéria na região inguinal. A seguir, um cateter é
posicionado de forma seletiva na coronária esquerda. Através desse cateter, um minúsculo fio-guia é posicionado no primeiro
ramo septal da coronária descendente anterior. Esse fio-guia possibilitará o correto posicionamento de um cateter dedicado a
essa finalidade, que possui um pequeno balão em sua extremidade. Esse balão será insuflado, ocluindo o ramo septal em sua
porção proximal, e, então, um mililitro a dois mililitros de álcool absoluto ou de outras substâncias líquidas ou microdispositivos
mecânicos serão administrados através do cateter balão para a extremidade distal do ramo septal. O álcool ou outros agentes
específicos irão provocar um dano direto no músculo espessado do septo interventricular, o qual, durante o curso de semanas
ou mesmo meses, reduzirá de volume. A partir de então a válvula mitral funcionará melhor e a pressão dentro do ventrículo
esquerdo será reduzida, o que resultará na melhora dos sintomas de insuficiência cardíaca.

Declaro que, na forma que me foi explicado pelo médico, consegui entender perfeitamente em que consistirá o procedimento
a que serei submetido(a).

Tomei ciência também de que poderá levar semanas ou meses para o septo interventricular ficar fino e o benefício completo
deste procedimento ser observado por mim. Um eletrodo temporário de marca-passo poderá ser colocado no ventrículo direito
através de acesso venoso na região inguinal. O ecocardiograma poderá ser realizado durante o procedimento de acordo com
indicação da equipe médica.

Declaro que estou ciente de que o fim almejado com a execução do procedimento acima referido pode não ser alcançado,
ainda que o médico e sua equipe adotem a melhor técnica e se utilizem de todos os meios e recursos científicos disponíveis.

Tomei ciência também de que o procedimento envolve riscos, tendo sido prestadas todas as informações pertinentes
sobre as possíveis complicações de causas conhecidas e desconhecidas, inclusive óbito, acidente vascular cerebral, infarto do
miocárdio, arritmia cardíaca, edema agudo de pulmão, choque anafilático, infecções de ordem e graus variados, alergias e/ou
reações ao contraste, sangramentos, hematomas, insuficiência renal, complicações vasculares e hemodinâmicas, perfuração
de câmara cardíaca ou vasos, perda de membros e/ou sua função, além dos riscos inerentes à anestesia e à própria utilização
de instrumentos e equipamentos diversos. Foi explicado para mim que tais reações adversas são infrequentes, ocorrendo em
cerca de 2% a 8% dos casos, porém podem ser agravadas quando associadas a outros fatores pessoais do paciente, dentre os
quais doenças subjacentes, cirurgia cardíaca prévia, antecedente de alergias, hipertensão arterial não controlada, tabagismo,
alcoolismo, diabetes, obesidade, insuficiência renal, doença vascular encefálica, internação prolongada, insuficiência hepática,
doenças cardíacas, doença aterosclerótica, câncer, desnutrição grave e idade avançada, que são os mais comuns.

Foi explicado também que os cateteres e próteses utilizados são submetidos a testes prévios, mas podem apresentar defeitos
ou até sofrer fraturas, ocasionando reações adversas e lesões de ordem e graus variados, inclusive podendo vir a determinar a
realização de uma cirurgia para sua remoção.

Foi reiterado a mim que não são dadas garantias nem segurança a respeito dos resultados que se esperam do procedimento
proposto. Tomei ciência de que, na execução do procedimento proposto, estarão presentes o médico hemodinamista e sua
equipe, podendo ser solicitada a presença de outros especialistas, bem como de observadores do fabricante do equipamento
e do material utilizado, valendo a assinatura ao final deste Termo como autorização para a participação desses profissionais,

Posicionamento

sendo franqueado ao(s) mesmo(s) total acesso aos registros e informações médicas relativas ao meu caso. Ficou esclarecido também que, havendo necessidade, poderá ser realizada a contenção no leito, conforme prescrito pelo médico, e que haverá minha vigilância também pela enfermagem.

Declaro, ainda, que tive a oportunidade de ler atentamente este documento e também de ouvir com atenção a leitura pelo médico de todas as informações apresentadas, podendo esclarecer todas as minhas dúvidas acerca dos riscos envolvidos e das possíveis consequências quanto à não realização do tratamento sugerido, bem como quanto à eventual existência de procedimentos alternativos, e minhas dúvidas foram satisfatoriamente respondidas e sanadas. Estou ciente de que há a possibilidade de alteração do procedimento original no curso do citado procedimento e/ou de novo procedimento ou cirurgia para continuidade do tratamento em região distinta daquela marcada originalmente, o que será avaliado, decidido e realizado, se for o caso, pelo profissional médico encarregado, com o que, desde já, concordo e autorizo.

Tendo sido respondidas todas as questões formuladas e após compreender o procedimento propriamente dito, bem como sua real repercussão, assino este TERMO DE CONSENTIMENTO, na presença do(a) Dr.(a.), neste ato representando o Serviço Médico de Hemodinâmica, juntamente com 2 (duas) testemunhas, declarando, expressa e voluntariamente, minha autorização para o procedimento de ablação alcoólica septal, concordando, ainda, com a execução do procedimento proposto e seus atos preparatórios, ficando, desde já, autorizados os médicos a realizar os procedimentos adicionais e intervenções terapêuticas que se fizerem necessários em razão de condições imprevistas ocorridas no curso do procedimento, sempre a critério e juízo do médico responsável. Por fim, concordo com a realização de eventual transfusão de sangue, se e quando esse procedimento estiver diretamente ligado ao tratamento versado no termo ora subscrito ou dele for decorrente.

Se, durante ou logo após a realização do procedimento a que serei submetido(a), eu não estiver em pleno gozo de minhas faculdades físicas e/ou mentais, autorizo meu representante legal, nacionalidade, estado civil, profissão, identidade, órgão expedidor, CPF, residência, cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação, vínculo com o paciente, a tomar decisões em meu nome.

Desta forma, ofereço meu pleno e livre consentimento e autorizo a realização do procedimento de ablação alcoólica septal, ora exposto, a ser administrado pelo médico signatário e pela equipe médica a ele relacionada.

Atesto, por fim, que assinei o presente Termo em duas vias, sendo uma delas a mim entregue.

Cidade do estabelecimento:

Data:/...../.....

Paciente: Assinatura:

Representante: Assinatura:

Médico(a): CRM nº

Assinatura:

Testemunhas:

Nome: Nome:

Anexo 9

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO DE OCLUSÃO OU FECHAMENTO DO FORAME OVAL PATENTE

Através do presente Termo de Consentimento e Autorização, EU,
....., nacionalidade, maior de idade e capaz, estado civil
profissão, identidade, órgão expedidor
CPF, residência
....., cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação
....., abaixo firmado(a), declaro ter recebido do Serviço de Hemodinâmica aqui representado pelo médico identificado abaixo todas as informações, explicações e advertências a respeito do procedimento solicitado pelo meu médico clínico, estando registrada adiante a discussão sobre a natureza e a extensão dos atos necessários a sua execução.

Declaro, ainda, que me foi explicado que o procedimento de oclusão ou fechamento do forame oval patente será realizado no Laboratório de Hemodinâmica desta instituição hospitalar (razão social
....., CNPJ/MF nº, sede) e consiste em punção na pele do paciente para introdução de cateteres especiais, próteses e/ou dispositivos, sendo utilizados contrastes iodados, e administração de anestesia local, sedação ou anestesia geral, a critério do médico executante.

Foi lido pelo médico abaixo subscrito e a mim explicado em linguagem mais acessível o que segue: esse procedimento visa a reparar a comunicação anormal, resultante da persistência de uma pequena abertura ou orifício, conhecida como forame oval patente (FOP), localizada entre os átrios direito e esquerdo. O procedimento é realizado por meio de cateter específico, introduzido na região inguinal ou virilha, e recomendado por uma equipe multidisciplinar de especialistas para pacientes que possuem características clínicas e anatômicas favoráveis para essa abordagem. A colocação de um dispositivo parecido com um “guarda-chuva”, conhecido como prótese para fechamento de FOP, é feita por meio da inserção de um cateter por uma veia na região inguinal até o átrio esquerdo no coração através do FOP. Todo procedimento é orientado por raios X e, principalmente, por ecocardiografia transesofágica, que auxiliará a equipe médica no posicionamento correto e na liberação segura da prótese no FOP. Uma vez liberado o dispositivo com sucesso, o cateter é retirado e são realizadas manobras para conter eventuais sangramentos no local da punção e em seguida o procedimento é concluído.

Declaro que, na forma que me foi explicado pelo médico, consegui entender perfeitamente em que consistirá o procedimento a que serei submetido(a).

Declaro que estou ciente de que o fim almejado com a execução do procedimento acima referido pode não ser alcançado, ainda que o médico e sua equipe adotem a melhor técnica e se utilizem de todos os meios e recursos científicos disponíveis.

Tomei ciência também de que o procedimento envolve riscos, tendo sido prestadas todas as informações pertinentes sobre as possíveis complicações de causas conhecidas e desconhecidas, inclusive óbito, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, arritmia cardíaca, edema agudo de pulmão, choque anafilático, infecções de ordem e graus variados, alergias e/ou reações ao contraste, sangramentos, hematomas, insuficiência renal, complicações vasculares e hemodinâmicas, perfuração de câmara cardíaca ou vasos, perda de membros e/ou sua função, além dos riscos inerentes à anestesia e à própria utilização de instrumentos e equipamentos diversos. Foi explicado para mim que tais reações adversas são infrequentes, ocorrendo em menos de 2% dos casos, porém podem ser agravadas quando associadas a outros fatores pessoais do paciente, dentre os quais doenças subjacentes, cirurgia cardíaca prévia, antecedente de alergias, hipertensão arterial não controlada, tabagismo, alcoolismo, diabetes, obesidade, insuficiência renal, doença vascular encefálica, internação prolongada, insuficiência hepática, doenças cardíacas, doença aterosclerótica, câncer, desnutrição grave e idade avançada, que são os mais comuns.

Foi explicado também que os cateteres e próteses utilizados são submetidos a testes prévios, mas podem apresentar defeitos ou até sofrer fraturas, ocasionando reações adversas e lesões de ordem e graus variados, inclusive podendo vir a determinar a realização de uma cirurgia para sua remoção.

Foi reiterado a mim que não são dadas garantias nem segurança a respeito dos resultados que se esperam do procedimento proposto. Tomei ciência de que, na execução do procedimento proposto, estarão presentes o médico hemodinamicista e sua equipe, podendo ser solicitada a presença de outros especialistas, bem como de observadores do fabricante do equipamento e do material utilizado, valendo a assinatura ao final deste Termo como autorização para a participação desses profissionais, sendo franqueado ao(s) mesmo(s) total acesso aos registros e informações médicas relativas ao meu caso. Ficou esclarecido também que, havendo necessidade, poderá ser realizada a contenção no leito, conforme prescrito pelo médico, e que haverá minha vigilância e também pela enfermagem.

Declaro, ainda, que tive a oportunidade de ler atentamente este documento e também de ouvir com atenção a leitura pelo médico de todas as informações apresentadas, podendo esclarecer todas as minhas dúvidas acerca dos riscos envolvidos

Posicionamento

e das possíveis consequências quanto à não realização do tratamento sugerido, bem como quanto à eventual existência de procedimentos alternativos e minhas dúvidas foram satisfatoriamente respondidas e sanadas. Estou ciente de que há a possibilidade de alteração do procedimento original no curso do citado procedimento e/ou de novo procedimento ou cirurgia para continuidade do tratamento em região distinta daquela marcada originalmente, o que será avaliado, decidido e realizado, se for o caso, pelo profissional médico encarregado, com o que, desde já, concordo e autorizo.

Tendo sido respondidas todas as questões formuladas e após compreender o procedimento propriamente dito, bem como sua real repercussão, assino este TERMO DE CONSENTIMENTO na presença do(a) dr.(a.), neste ato representando o Serviço Médico de Hemodinâmica, juntamente com 2 (duas) testemunhas, declarando, expressa e voluntariamente, minha autorização para o procedimento de oclusão ou fechamento do forame oval patente, concordando, ainda, com a execução do procedimento proposto e seus atos preparatórios, ficando, desde já, autorizados os médicos a realizar os procedimentos adicionais e intervenções terapêuticas que se fizerem necessários em razão de condições imprevistas ocorridas no curso do procedimento, sempre a critério e juízo do médico responsável. Por fim, concordo com a realização de eventual transfusão de sangue, se e quando esse procedimento estiver diretamente ligado ao tratamento versado no termo ora subscrito ou dele for decorrente.

Se, durante ou logo após a realização do procedimento a que serei submetido(a), eu não estiver em pleno gozo de minhas faculdades físicas e/ou mentais, autorizo meu representante legal, nacionalidade, estado civil, profissão, identidade, órgão expedidor, CPF, residência, cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação, vínculo com o paciente, a tomar decisões em meu nome.

Desta forma, ofereço meu pleno e livre consentimento e autorizo a realização do procedimento de oclusão ou fechamento do forame oval patente, ora exposto, a ser administrado pelo médico signatário e pela equipe médica a ele relacionada.

Atesto, por fim, que assinei o presente Termo em duas vias, sendo uma delas a mim entregue.

Cidade do estabelecimento:

Data:/...../.....

Paciente:

Assinatura:

Anexo 10

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO DE FECHAMENTO OU OCLUSÃO DA COMUNICAÇÃO INTERATRIAL

Através do presente Termo de Consentimento e Autorização, EU,
....., nacionalidade, maior de idade e capaz, estado civil
profissão, identidade, órgão expedidor
CPF, residência
....., cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação
....., abaixo firmado(a), declaro ter recebido do Serviço de Hemodinâmica aqui representado pelo médico identificado abaixo todas as informações, explicações e advertências a respeito do procedimento solicitado pelo meu médico clínico, estando registrada adiante a discussão sobre a natureza e a extensão dos atos necessários a sua execução.

Declaro, ainda, que me foi explicado que o procedimento de fechamento ou oclusão da comunicação interatrial será realizado no Laboratório de Hemodinâmica desta instituição hospitalar (razão social
....., CNPJ/MF nº, sede) e consiste em uma punção na pele do paciente para introdução de cateteres especiais, sendo utilizados contrastes iodados, e administração de anestesia local, sedação ou anestesia geral, a critério do médico executante.

Foi lido pelo médico abaixo subscrito e a mim explicado em linguagem mais acessível o que segue: esse procedimento visa reparar a comunicação anormal de uma pequena abertura (orifício) localizada no septo que separa as duas cavidades do coração (átrios direito e esquerdo), conhecida como comunicação interatrial (CIA). O procedimento consiste na introdução de um cateter específico na região inguinal ou virilha. Esse procedimento foi recomendado por uma equipe multidisciplinar de especialistas, para pacientes que possuem características anatômicas da abertura favoráveis para essa abordagem. A colocação de um dispositivo parecido com um “guarda-chuva”, conhecido como prótese para fechamento de CIA, é feita por meio da inserção de um cateter por uma veia na região inguinal até o átrio esquerdo no coração através da CIA. Todo o procedimento é orientado por raios X e, principalmente, por ecocardiografia transesofágica, que auxiliará a equipe médica no posicionamento correto e na liberação segura da prótese na CIA. Uma vez liberado o dispositivo com sucesso, o cateter é retirado e são realizadas manobras para conter eventuais sangramentos no local da punção e em seguida o procedimento é concluído.

Declaro que, na forma que me foi explicado pelo médico, consegui entender perfeitamente em que consistirá o procedimento a que serei submetido(a).

Declaro que estou ciente de que o fim almejado com a execução do procedimento acima referido pode não ser alcançado, ainda que o médico e sua equipe adotem a melhor técnica e se utilizem de todos os meios e recursos científicos disponíveis.

Tomei ciência também de que o procedimento envolve riscos, tendo sido prestadas todas as informações pertinentes sobre as possíveis complicações de causas conhecidas e desconhecidas, inclusive óbito, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, arritmia cardíaca, edema agudo de pulmão, choque anafilático, infecções de ordem e graus variados, alergias e/ou reações ao contraste, sangramentos, hematomas, insuficiência renal, complicações vasculares e hemodinâmicas, perfuração de câmara cardíaca ou vasos, perda de membros e/ou sua função, além dos riscos inerentes à anestesia e à própria utilização de instrumentos e equipamentos diversos. Foi explicado para mim que tais reações adversas são infrequentes, ocorrendo em menos de 2% dos casos, porém podem ser agravadas quando associadas a outros fatores pessoais do paciente, dentre os quais doenças subjacentes, cirurgia cardíaca prévia, antecedente de alergias, hipertensão arterial não controlada, tabagismo, alcoolismo, diabetes, obesidade, insuficiência renal, doença vascular encefálica, internação prolongada, insuficiência hepática, doenças cardíacas, doença aterosclerótica, câncer, desnutrição grave e idade avançada, que são os mais comuns.

Foi explicado também que os cateteres e próteses utilizados são submetidos a testes prévios, mas podem apresentar defeitos ou até sofrer fraturas, ocasionando reações adversas e lesões de ordem e graus variados, inclusive podendo vir a determinar a realização de uma cirurgia para sua remoção.

Foi reiterado a mim que não são dadas garantias nem segurança a respeito dos resultados que se esperam do procedimento proposto. Tomei ciência de que, na execução do procedimento proposto, estarão presentes o médico hemodinamicista e sua equipe, podendo ser solicitada a presença de outros especialistas, bem como de observadores do fabricante do equipamento e do material utilizado, valendo a assinatura ao final deste Termo como autorização para a participação desses profissionais, sendo franqueado ao(s) mesmo(s) total acesso aos registros e informações médicas relativas ao meu caso. Ficou esclarecido também que, havendo necessidade, poderá ser realizada a contenção no leito, conforme prescrito pelo médico, e que haverá minha vigilância e também pela enfermagem.

Declaro, ainda, que tive a oportunidade de ler atentamente este documento e também de ouvir com atenção a leitura pelo médico de todas as informações apresentadas, podendo esclarecer todas as minhas dúvidas acerca dos riscos envolvidos

Posicionamento

e das possíveis consequências quanto à não realização do tratamento sugerido, bem como quanto à eventual existência de procedimentos alternativos e minhas dúvidas foram satisfatoriamente respondidas e sanadas. Estou ciente de que há a possibilidade de alteração do procedimento original no curso do citado procedimento e/ou de novo procedimento ou cirurgia para continuidade do tratamento em região distinta daquela marcada originalmente, o que será avaliado, decidido e realizado, se for o caso, pelo profissional médico encarregado, com o que, desde já, concordo e autorizo.

Tendo sido respondidas todas as questões formuladas e após compreender o procedimento propriamente dito, bem como sua real repercussão, assino este TERMO DE CONSENTIMENTO na presença do(a) Dr.(a.)
....., neste ato representando o Serviço Médico de Hemodinâmica, juntamente com 2 (duas) testemunhas, declarando, expressa e voluntariamente, minha autorização ao procedimento de fechamento ou oclusão da comunicação interatrial, concordando, ainda, com a execução do procedimento proposto e seus atos preparatórios, ficando, desde já, autorizados os médicos a realizar os procedimentos adicionais e intervenções terapêuticas que se fizerem necessários em razão de condições imprevistas ocorridas no curso do procedimento, sempre a critério e juízo do médico responsável. Por fim, concordo com a realização de eventual transfusão de sangue, se e quando esse procedimento estiver diretamente ligado ao tratamento versado no termo ora subscrito ou dele for decorrente.

Se, durante ou logo após a realização do procedimento a que serei submetido(a), eu não estiver em pleno gozo de minhas faculdades físicas e/ou mentais, autorizo meu representante legal
....., nacionalidade estado civil profissão
....., identidade órgão expedidor
CPF residência
....., cidade estado data de nascimento/...../.....
filiação vínculo com o paciente
....., a tomar decisões em meu nome.

Desta forma, ofereço meu pleno e livre consentimento e autorizo a realização do procedimento de fechamento ou oclusão da comunicação interatrial, ora exposto, a ser administrado pelo médico signatário e pela equipe médica a ele relacionada.

Atesto, por fim, que assinei o presente Termo em duas vias, sendo uma delas a mim entregue.

Cidade do estabelecimento:

Data:/...../.....

Paciente:

Assinatura:

Representante: Assinatura:

Médico(a):

CRM nº

Assinatura:

Testemunhas:

Nome: Nome:

Anexo 11

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO DE FECHAMENTO OU OCLUSÃO TRANSCATETER DA COMUNICAÇÃO INTERVENTRICULAR

Através do presente Termo de Consentimento e Autorização, EU,
....., nacionalidade, maior de idade e capaz, estado civil,
profissão, identidade, órgão expedidor,
CPF, residência,
....., cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação
....., abaixo firmado(a), declaro ter
recebido do Serviço de Hemodinâmica aqui representado pelo médico identificado abaixo todas as informações, explicações
e advertências a respeito do procedimento solicitado pelo meu médico clínico, estando registrada adiante a discussão sobre
a natureza e a extensão dos atos necessários a sua execução.

Declaro, ainda, que me foi explicado que o procedimento de fechamento ou oclusão transcaterter da comunicação
interventricular será realizado no Laboratório de Hemodinâmica desta instituição hospitalar (razão social
....., CNPJ/MF nº, sede
) e consiste em uma punção na pele do paciente para introdução de cateteres especiais, sendo utilizados contrastes iodados,
e administração de anestesia local, sedação ou anestesia geral, a critério do médico executante.

Foi lido pelo médico abaixo subscrito e a mim explicado em linguagem mais acessível o que segue: esse procedimento visa
reparar a comunicação anormal, resultante de uma pequena abertura (orifício) localizada no septo que separa duas cavidades
do coração, os ventrículos direito e esquerdo, conhecida como comunicação interventricular (CIV). O procedimento consiste
na introdução de um cateter específico na região inguinal ou virilha. Esse procedimento foi recomendado por uma equipe
multidisciplinar de especialistas para pacientes que possuem características clínicas e anatômicas favoráveis a essa abordagem. A
colocação de um dispositivo parecido com um “guarda-chuva” ou uma mola, conhecido como prótese para fechamento de CIV,
é feita por meio da inserção de um cateter em uma artéria na região inguinal até o ventrículo esquerdo. Todo o procedimento
é orientado por raios X e, principalmente, ecocardiografia transesofágica, que auxiliará a equipe médica no posicionamento
correto e na liberação segura da prótese na CIV. Uma vez liberado o dispositivo com sucesso, o cateter é retirado e são realizadas
manobras para conter eventuais sangramentos no local da punção e, em seguida, o procedimento é concluído.

Declaro que, na forma que me foi explicado pelo médico, consegui entender perfeitamente em que consistirá o procedimento
a que serei submetido(a).

Declaro que estou ciente de que o fim almejado com a execução do procedimento acima referido pode não ser alcançado,
ainda que o médico e sua equipe adotem a melhor técnica e se utilizem de todos os meios e recursos científicos disponíveis.

Tomei ciência também de que o procedimento envolve riscos, tendo sido prestadas todas as informações pertinentes
sobre as possíveis complicações de causas conhecidas e desconhecidas, inclusive óbito, acidente vascular cerebral, infarto do
miocárdio, arritmia cardíaca, edema agudo de pulmão, choque anafilático, infecções de ordem e graus variados, alergias e/ou
reações ao contraste, sangramentos, hematomas, insuficiência renal, complicações vasculares e hemodinâmicas, perfuração
de câmara cardíaca ou vasos, perda de membros e/ou sua função, além dos riscos inerentes à anestesia e à própria utilização
de instrumentos e equipamentos diversos. Foi explicado para mim que tais reações adversas são infrequentes, ocorrendo
em menos de 2% dos casos, porém podem ser agravadas quando associadas a outros fatores pessoais do paciente, dentre os
quais doenças subjacentes, cirurgia cardíaca prévia, antecedente de alergias, hipertensão arterial não controlada, tabagismo,
alcoolismo, diabetes, obesidade, insuficiência renal, doença vascular encefálica, internação prolongada, insuficiência hepática,
doenças cardíacas, doença aterosclerótica, câncer, desnutrição grave e idade avançada, que são os mais comuns.

Foi explicado também que os cateteres e próteses utilizados são submetidos a testes prévios, mas podem apresentar defeitos
ou até sofrer fraturas, ocasionando reações adversas e lesões de ordem e graus variados, inclusive podendo vir a determinar a
realização de uma cirurgia para sua remoção.

Foi reiterado a mim que não são dadas garantias nem segurança a respeito dos resultados que se esperam do procedimento
proposto. Tomei ciência de que, na execução do procedimento proposto, estarão presentes o médico hemodinamista e sua
equipe, podendo ser solicitada a presença de outros especialistas, bem como de observadores do fabricante do equipamento
e do material utilizado, valendo a assinatura ao final deste Termo como autorização para a participação desses profissionais,
sendo franqueado ao(s) mesmo(s) total acesso aos registros e informações médicas relativas ao meu caso. Ficou esclarecido
também que, havendo necessidade, poderá ser realizada a contenção no leito, conforme prescrito pelo médico, e que haverá
minha vigilância e também pela enfermagem.

Posicionamento

Declaro, ainda, que tive a oportunidade de ler atentamente este documento e também de ouvir com atenção a leitura pelo médico de todas as informações apresentadas, podendo esclarecer todas as minhas dúvidas acerca dos riscos envolvidos e das possíveis consequências quanto à não realização do tratamento sugerido, bem como quanto à eventual existência de procedimentos alternativos e minhas dúvidas foram satisfatoriamente respondidas e sanadas. Estou ciente de que há a possibilidade de alteração do procedimento original no curso do citado procedimento e/ou de novo procedimento ou cirurgia para continuidade do tratamento em região distinta daquela marcada originalmente, o que será avaliado, decidido e realizado, se for o caso, pelo profissional médico encarregado, com o que, desde já, concordo e autorizo.

Tendo sido respondidas todas as questões formuladas e após compreender o procedimento propriamente dito, bem como sua real repercussão, assino este TERMO DE CONSENTIMENTO na presença do(a) Dr.(a.), neste ato representando o Serviço Médico de Hemodinâmica, juntamente com 2 (duas) testemunhas, declarando, expressa e voluntariamente, minha autorização ao procedimento de fechamento ou oclusão transcateter da comunicação interventricular, concordando, ainda, com a execução do procedimento proposto e seus atos preparatórios, ficando, desde já, autorizados os médicos a realizar os procedimentos adicionais e intervenções terapêuticas que se fizerem necessários em razão de condições imprevistas ocorridas no curso do procedimento, sempre a critério e juízo do médico responsável. Por fim, concordo com a realização de eventual transfusão de sangue, se e quando esse procedimento estiver diretamente ligado ao tratamento versado no termo ora subscrito ou dele for decorrente.

Se, durante ou logo após a realização do procedimento a que serei submetido(a), eu não estiver em pleno gozo de minhas faculdades físicas e/ou mentais, autorizo meu representante legal, nacionalidade, estado civil, profissão, identidade, órgão expedidor, CPF, residência, cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação, vínculo com o paciente, a tomar decisões em meu nome.

Desta forma, ofereço meu pleno e livre consentimento e autorizo a realização do procedimento de fechamento ou oclusão transcateter da comunicação interventricular, ora exposto, a ser administrado pelo médico signatário e pela equipe médica a ele relacionada.

Atesto, por fim, que assinei o presente Termo em duas vias, sendo uma delas a mim entregue.

Cidade do estabelecimento:

Data:/...../.....

Paciente:

Assinatura:

Representante:Assinatura:

Médico(a):

CRM nº

Assinatura:

Testemunhas:

Nome: Nome:

Anexo 12

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO DE FECHAMENTO OU OCLUSÃO DO CANAL ARTERIAL PÉRVIO

Através do presente Termo de Consentimento e Autorização, EU,
....., nacionalidade, maior de idade e capaz, estado civil
profissão, identidade, órgão expedidor
CPF, residência
....., cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação
....., abaixo firmado(a), declaro ter recebido do Serviço de Hemodinâmica aqui representado pelo médico identificado abaixo todas as informações, explicações e advertências a respeito do procedimento solicitado pelo meu médico clínico, estando registrada adiante a discussão sobre a natureza e a extensão dos atos necessários a sua execução.

Declaro, ainda, que me foi explicado que o procedimento de fechamento ou oclusão do canal arterial pérvio será realizado no Laboratório de Hemodinâmica desta instituição hospitalar (razão social
....., CNPJ/MF nº, sede) e consiste em uma punção na pele do paciente para introdução de cateteres especiais, sendo utilizados contrastes iodados, e administração de anestesia local, sedação ou anestesia geral, a critério do médico executante.

Foi lido pelo médico abaixo subscrito e a mim explicado em linguagem mais acessível o que segue: esse procedimento visa reparar a comunicação anormal por meio de um pequeno canal ou tubo entre duas importantes artérias do coração, a aorta e a pulmonar, chamado canal arterial pérvio ou patente (PCA). O procedimento consiste na introdução de cordas guias e cateteres específicos na região inguinal direita e/ou esquerda para correção desse defeito congênito ou de nascença. Esse procedimento foi recomendado por uma equipe multidisciplinar de especialistas para pacientes que possuem características anatômicas do canal arterial favoráveis a essa abordagem. O fechamento dessa comunicação é feito por meio de dispositivos parecidos com plugues (oclusores) ou mesmo com *coils* (molas). Todo procedimento é orientado por raios X, que auxiliará a equipe médica no posicionamento correto e na liberação segura da prótese no PCA. Uma vez liberado com sucesso o dispositivo, o cateter é retirado e são realizadas manobras para conter eventuais sangramentos no local da punção e em seguida o procedimento é concluído.

Declaro que, na forma que me foi explicado pelo médico, consegui entender perfeitamente em que consistirá o procedimento a que serei submetido(a).

Declaro que estou ciente de que o fim almejado com a execução do procedimento acima referido pode não ser alcançado, ainda que o médico e sua equipe adotem a melhor técnica e se utilizem de todos os meios e recursos científicos disponíveis.

Tomei ciência também de que o procedimento envolve riscos, tendo sido prestadas todas as informações pertinentes sobre as possíveis complicações de causas conhecidas e desconhecidas, inclusive óbito, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, arritmia cardíaca, edema agudo de pulmão, choque anafilático, infecções de ordem e graus variados, alergias e/ou reações ao contraste, sangramentos, hematomas, insuficiência renal, complicações vasculares e hemodinâmicas, perfuração de câmara cardíaca ou vasos, perda de membros e/ou sua função, além dos riscos inerentes à anestesia e à própria utilização de instrumentos e equipamentos diversos. Foi explicado para mim que tais reações adversas são infrequentes, ocorrendo em menos de 2% dos casos, porém podem ser agravadas quando associadas a outros fatores pessoais do paciente, dentre os quais doenças subjacentes, cirurgia cardíaca prévia, antecedente de alergias, hipertensão arterial não controlada, tabagismo, alcoolismo, diabetes, obesidade, insuficiência renal, doença vascular encefálica, internação prolongada, insuficiência hepática, doenças cardíacas, doença aterosclerótica, câncer, desnutrição grave e idade avançada, que são os mais comuns.

Foi explicado também que os cateteres e próteses utilizados são submetidos a testes prévios, mas podem apresentar defeitos ou até sofrer fraturas, ocasionando reações adversas e lesões de ordem e graus variados, inclusive podendo vir a determinar a realização de uma cirurgia para sua remoção.

Foi reiterado a mim que não são dadas garantias nem segurança a respeito dos resultados que se esperam do procedimento proposto. Tomei ciência de que, na execução do procedimento proposto, estarão presentes o médico hemodinamicista e sua equipe, podendo ser solicitada a presença de outros especialistas, bem como de observadores do fabricante do equipamento e do material utilizado, valendo a assinatura ao final deste Termo como autorização para a participação desses profissionais, sendo franqueado ao(s) mesmo(s) total acesso aos registros e informações médicas relativas ao meu caso. Ficou esclarecido também que, havendo necessidade, poderá ser realizada a contenção no leito, conforme prescrito pelo médico, e que haverá minha vigilância e também pela enfermagem.

Declaro, ainda, que tive a oportunidade de ler atentamente este documento e também de ouvir com atenção a leitura pelo médico de todas as informações apresentadas, podendo esclarecer todas as minhas dúvidas acerca dos riscos envolvidos

Posicionamento

e das possíveis consequências quanto à não realização do tratamento sugerido, bem como quanto à eventual existência de procedimentos alternativos e minhas dúvidas foram satisfatoriamente respondidas e sanadas. Estou ciente de que há a possibilidade de alteração do procedimento original no curso do citado procedimento e/ou de novo procedimento ou cirurgia para continuidade do tratamento em região distinta daquela marcada originalmente, o que será avaliado, decidido e realizado, se for o caso, pelo profissional médico encarregado, com o que, desde já, concordo e autorizo.

Tendo sido respondidas todas as questões formuladas e após compreender o procedimento propriamente dito, bem como sua real repercussão, assino este TERMO DE CONSENTIMENTO na presença do(a) Dr.(a.)
....., neste ato representando o Serviço Médico de Hemodinâmica, juntamente com 2 (duas) testemunhas, declarando, expressa e voluntariamente, minha autorização ao procedimento do fechamento ou oclusão do canal arterial pérvio, concordando, ainda, com a execução do procedimento proposto e seus atos preparatórios, ficando, desde já, autorizados os médicos a realizar os procedimentos adicionais e intervenções terapêuticas que se fizerem necessários em razão de condições imprevistas ocorridas no curso do procedimento, sempre a critério e juízo do médico responsável. Por fim, concordo com a realização de eventual transfusão de sangue, se e quando esse procedimento estiver diretamente ligado ao tratamento versado no termo ora subscrito ou dele for decorrente.

Se, durante ou logo após a realização do procedimento a que serei submetido(a), eu não estiver em pleno gozo de minhas faculdades físicas e/ou mentais, autorizo meu representante legal
....., nacionalidade estado civil profissão
....., identidade órgão expedidor
CPF residência
....., cidade estado data de nascimento/...../.....
filiação vínculo com o paciente
....., a tomar decisões em meu nome.

Desta forma, ofereço meu pleno e livre consentimento e autorizo a realização do procedimento de fechamento ou oclusão do canal arterial pérvio, ora exposto, a ser administrado pelo médico signatário e pela equipe médica a ele relacionada.

Atesto, por fim, que assinei o presente Termo em duas vias, sendo uma delas a mim entregue.

Cidade do estabelecimento:

Data:/...../.....

Paciente:

Assinatura:

Representante: Assinatura:

Médico(a):

CRM nº

Assinatura:

Testemunhas:

Nome: Nome:

Anexo 13

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO DE ANGIOPLASTIA COM IMPLANTE DE STENT EM CARÓTIDA

Através do presente Termo de Consentimento e Autorização, EU,
....., nacionalidade, maior de idade e capaz, estado civil
profissão, identidade, órgão expedidor
CPF, residência
....., cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação
....., abaixo firmado(a), declaro ter recebido do Serviço de Hemodinâmica aqui representado pelo médico identificado abaixo todas as informações, explicações e advertências a respeito do procedimento solicitado pelo meu médico clínico, estando registrada adiante a discussão sobre a natureza e a extensão dos atos necessários a sua execução.

Declaro, ainda, que me foi explicado que o procedimento de angioplastia com implante de stent em carótida será realizado no Laboratório de Hemodinâmica desta instituição hospitalar (razão social
....., CNPJ/MF nº, sede) e consiste em uma punção na pele do paciente para introdução de cateteres especiais, sendo utilizados contrastes iodados, e administração de anestesia local, sedação ou anestesia geral, a critério do médico executante.

Foi lido pelo médico abaixo subscrito e a mim explicado em linguagem mais acessível o que segue: esse procedimento visa tratar obstruções ou bloqueios nas artérias carótidas por meio do implante de uma malha metálica chamada *stent*, por acesso percutâneo. O procedimento é feito por meio de punção na artéria femoral na região inguinal, na qual é introduzido um cateter até próximo da artéria carótida doente. É utilizado equipamento emissor de raios X e meio de contraste iodado para identificar o bloqueio na artéria. Um minúsculo fio-guia cruzará a obstrução e permitirá o posicionamento de um pequeno dispositivo para filtrar qualquer partícula ou coágulo que se desprenda do bloqueio a ser tratado. A seguir, um *stent* será posicionado e liberado no local. Após alguns testes, um cateter com balão em sua extremidade será insuflado dentro do *stent* para melhorar o resultado final. Finalmente, o cateter, o filtro e o fio-guia serão retirados e será feita uma arteriografia cerebral como controle angiográfico final.

Declaro que, na forma que me foi explicado pelo médico, consegui entender perfeitamente em que consistirá o procedimento a que serei submetido(a).

Declaro que estou ciente de que o fim almejado com a execução do procedimento acima referido pode não ser alcançado, ainda que o médico e sua equipe adotem a melhor técnica e se utilizem de todos os meios e recursos científicos disponíveis.

Tomei ciência também de que o procedimento envolve riscos, tendo sido prestadas todas as informações pertinentes sobre as possíveis complicações de causas conhecidas e desconhecidas, inclusive óbito, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, arritmia cardíaca, edema agudo de pulmão, choque anafilático, infecções de ordem e graus variados, alergias e/ou reações ao contraste, sangramentos, hematomas, insuficiência renal, complicações vasculares e hemodinâmicas, perfuração de câmara cardíaca ou vasos, perda de membros e/ou sua função, além dos riscos inerentes à anestesia e à própria utilização de instrumentos e equipamentos diversos. Foi explicado para mim que tais reações adversas são infrequentes, ocorrendo em menos de 2% dos casos, porém podem ser agravadas quando associadas a outros fatores pessoais do paciente, dentre os quais doenças subjacentes, cirurgia cardíaca prévia, antecedente de alergias, hipertensão arterial não controlada, tabagismo, alcoolismo, diabetes, obesidade, insuficiência renal, doença vascular encefálica, internação prolongada, insuficiência hepática, doenças cardíacas, doença aterosclerótica, câncer, desnutrição grave e idade avançada, que são os mais comuns.

Foi explicado também que os cateteres e próteses utilizados são submetidos a testes prévios, mas podem apresentar defeitos ou até sofrer fraturas, ocasionando reações adversas e lesões de ordem e graus variados, inclusive podendo vir a determinar a realização de uma cirurgia para sua remoção.

Foi reiterado a mim que não são dadas garantias nem segurança a respeito dos resultados que se esperam do procedimento proposto. Tomei ciência de que, na execução do procedimento proposto, estarão presentes o médico hemodinamicista e sua equipe, podendo ser solicitada a presença de outros especialistas, bem como de observadores do fabricante do equipamento e do material utilizado, valendo a assinatura ao final deste Termo como autorização para a participação desses profissionais, sendo franqueado ao(s) mesmo(s) total acesso aos registros e informações médicas relativas ao meu caso. Ficou esclarecido também que, havendo necessidade, poderá ser realizada a contenção no leito, conforme prescrito pelo médico, e que haverá minha vigilância e também pela enfermagem.

Declaro, ainda, que tive a oportunidade de ler atentamente este documento e também de ouvir com atenção a leitura pelo médico de todas as informações apresentadas, podendo esclarecer todas as minhas dúvidas acerca dos riscos envolvidos e das possíveis consequências quanto à não realização do tratamento sugerido, bem como quanto à eventual existência

Posicionamento

de procedimentos alternativos e minhas dúvidas foram satisfatoriamente respondidas e sanadas. Estou ciente de que há a possibilidade de alteração do procedimento original no curso do citado procedimento e/ou de novo procedimento ou cirurgia para continuidade do tratamento em região distinta daquela marcada originalmente, o que será avaliado, decidido e realizado, se for o caso, pelo profissional médico encarregado, com o que, desde já, concordo e autorizo.

Tendo sido respondidas todas as questões formuladas e após compreender o procedimento propriamente dito, bem como sua real repercussão, assino este TERMO DE CONSENTIMENTO na presença do(a) Dr.(a.), neste ato representando o Serviço Médico de Hemodinâmica, juntamente com 2 (duas) testemunhas, declarando, expressa e voluntariamente, minha autorização ao procedimento de angioplastia com implante de stent em carótida, concordando, ainda, com a execução do procedimento proposto e seus atos preparatórios, ficando, desde já, autorizados os médicos a realizar os procedimentos adicionais e intervenções terapêuticas que se fizerem necessários em razão de condições imprevistas ocorridas no curso do procedimento, sempre a critério e juízo do médico responsável. Por fim, concordo com a realização de eventual transfusão de sangue, se e quando esse procedimento estiver diretamente ligado ao tratamento versado no termo ora subscrito ou dele for decorrente.

Se, durante ou logo após a realização do procedimento a que serei submetido(a), eu não estiver em pleno gozo de minhas faculdades físicas e/ou mentais, autorizo meu representante legal, nacionalidade, estado civil, profissão, identidade, órgão expedidor, CPF, residência, cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação, vínculo com o paciente, a tomar decisões em meu nome.

Desta forma, ofereço meu pleno e livre consentimento e autorizo a realização do procedimento de angioplastia com implante de stent em carótida, ora exposto, a ser administrado pelo médico signatário e pela equipe médica a ele relacionada.

Atesto, por fim, que assinei o presente Termo em duas vias, sendo uma delas a mim entregue.

Cidade do estabelecimento:

Data:/...../.....

Paciente:

Assinatura:

Representante:Assinatura:

Médico(a):

CRM nº

Assinatura:

Testemunhas:

Nome: Nome:

Anexo 14

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO DE ANGIOPLASTIA COM IMPLANTE DE STENT EM ARTÉRIA RENAL

Através do presente Termo de Consentimento e Autorização, EU,
....., nacionalidade, maior de idade e capaz, estado civil
profissão, identidade, órgão expedidor
CPF, residência
....., cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação
....., abaixo firmado(a), declaro ter recebido do Serviço de Hemodinâmica aqui representado pelo médico identificado abaixo todas as informações, explicações e advertências a respeito do procedimento solicitado pelo meu médico clínico, estando registrada adiante a discussão sobre a natureza e a extensão dos atos necessários a sua execução.

Declaro, ainda, que me foi explicado que o procedimento de angioplastia com implante de stent em artéria renal será realizado no Laboratório de Hemodinâmica desta instituição hospitalar (razão social
....., CNPJ/MF nº, sede) e consiste em uma punção na pele do paciente para introdução de cateteres especiais, sendo utilizados contrastes iodados, e administração de anestesia local, sedação ou anestesia geral, a critério do médico executante.

Foi lido pelo médico abaixo subscrito e a mim explicado em linguagem mais acessível o que segue: esse procedimento visa tratar obstruções ou bloqueios na artéria renal por meio da desobstrução por insuflação de um pequeno cateter balão no local do bloqueio, seguido de implante de uma malha metálica chamada *stent*, por acesso percutâneo. O procedimento é feito por meio de punção na artéria femoral na região inguinal, na qual é introduzido um cateter até próximo da artéria renal doente. É utilizado equipamento emissor de raios X e meio de contraste iodado para identificar o bloqueio na artéria. Um minúsculo fio-guia cruzará a obstrução e permitirá o posicionamento do cateter balão no bloqueio. A seguir, um *stent* será posicionado e liberado no local. Finalmente, será feita uma arteriografia renal como controle angiográfico final.

Declaro que, na forma que me foi explicado pelo médico, consegui entender perfeitamente em que consistirá o procedimento a que serei submetido(a).

Declaro que estou ciente de que o fim almejado com a execução do procedimento acima referido pode não ser alcançado, ainda que o médico e sua equipe adotem a melhor técnica e se utilizem de todos os meios e recursos científicos disponíveis.

Tomei ciência também de que o procedimento envolve riscos, tendo sido prestadas todas as informações pertinentes sobre as possíveis complicações de causas conhecidas e desconhecidas, inclusive óbito, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, arritmia cardíaca, edema agudo de pulmão, choque anafilático, infecções de ordem e graus variados, alergias e/ou reações ao contraste, sangramentos, hematomas, insuficiência renal, complicações vasculares e hemodinâmicas, perfuração de câmara cardíaca ou vasos, perda de membros e/ou sua função, além dos riscos inerentes à anestesia e à própria utilização de instrumentos e equipamentos diversos. Foi explicado para mim que tais reações adversas são infrequentes, ocorrendo em menos de 2% dos casos, porém podem ser agravadas quando associadas a outros fatores pessoais do paciente, dentre os quais doenças subjacentes, cirurgia cardíaca prévia, antecedente de alergias, hipertensão arterial não controlada, tabagismo, alcoolismo, diabetes, obesidade, insuficiência renal, doença vascular encefálica, internação prolongada, insuficiência hepática, doenças cardíacas, doença aterosclerótica, câncer, desnutrição grave e idade avançada, que são os mais comuns.

Foi explicado também que os cateteres e próteses utilizados são submetidos a testes prévios, mas podem apresentar defeitos ou até sofrer fraturas, ocasionando reações adversas e lesões de ordem e graus variados, inclusive podendo vir a determinar a realização de uma cirurgia para sua remoção.

Foi reiterado a mim que não são dadas garantias nem segurança a respeito dos resultados que se esperam do procedimento proposto. Tomei ciência de que, na execução do procedimento proposto, estarão presentes o médico hemodinamista e sua equipe, podendo ser solicitada a presença de outros especialistas, bem como de observadores do fabricante do equipamento e do material utilizado, valendo a assinatura ao final deste Termo como autorização para a participação desses profissionais, sendo franqueado ao(s) mesmo(s) total acesso aos registros e informações médicas relativas ao meu caso. Ficou esclarecido também que, havendo necessidade, poderá ser realizada a contenção no leito, conforme prescrito pelo médico, e que haverá minha vigilância e também pela enfermagem.

Declaro, ainda, que tive a oportunidade de ler atentamente este documento e também de ouvir com atenção a leitura pelo médico de todas as informações apresentadas, podendo esclarecer todas as minhas dúvidas acerca dos riscos envolvidos e das possíveis consequências quanto à não realização do tratamento sugerido, bem como quanto à eventual existência de procedimentos alternativos e minhas dúvidas foram satisfatoriamente respondidas e sanadas. Estou ciente de que há a possibilidade de alteração do procedimento original no curso do citado procedimento e/ou de novo procedimento ou cirurgia

Posicionamento

para continuidade do tratamento em região distinta daquela marcada originalmente, o que será avaliado, decidido e realizado, se for o caso, pelo profissional médico encarregado, com o que, desde já, concordo e autorizo.

Tendo sido respondidas todas as questões formuladas e após compreender o procedimento propriamente dito, bem como sua real repercussão, assino este TERMO DE CONSENTIMENTO na presença do(a) Dr.(a.), neste ato representando o Serviço Médico de Hemodinâmica, juntamente com 2 (duas) testemunhas, declarando, expressa e voluntariamente, minha autorização ao procedimento de angioplastia com implante de stent em artéria renal, concordando, ainda, com a execução do procedimento proposto e seus atos preparatórios, ficando, desde já, autorizados os médicos a realizar os procedimentos adicionais e intervenções terapêuticas que se fizerem necessários em razão de condições imprevistas ocorridas no curso do procedimento, sempre a critério e juízo do médico responsável. Por fim, concordo com a realização de eventual transfusão de sangue, se e quando esse procedimento estiver diretamente ligado ao tratamento versado no termo ora subscrito ou dele for decorrente.

Se, durante ou logo após a realização do procedimento a que serei submetido(a), eu não estiver em pleno gozo de minhas faculdades físicas e/ou mentais, autorizo meu representante legal, nacionalidade, estado civil, profissão, identidade, órgão expedidor, CPF, residência, cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação, vínculo com o paciente, a tomar decisões em meu nome.

Desta forma, ofereço meu pleno e livre consentimento e autorizo a realização do procedimento de angioplastia com implante de stent em artéria renal, ora exposto, a ser administrado pelo médico signatário e pela equipe médica a ele relacionada.

Atesto, por fim, que assinei o presente Termo em duas vias, sendo uma delas a mim entregue.

Cidade do estabelecimento:

Data:/...../.....

Paciente:

Assinatura:

Representante:Assinatura:

Médico(a):

CRM nº

Assinatura:

Testemunhas:

Nome: Nome:

Anexo 15

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO DE ANGIOPLASTIA COM IMPLANTE DE STENT EM ARTÉRIA DE MEMBRO INFERIOR

Através do presente Termo de Consentimento e Autorização, EU,
....., nacionalidade, maior de idade e capaz, estado civil,
profissão, identidade, órgão expedidor,
CPF, residência,
....., cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação
....., abaixo firmado(a), declaro ter
recebido do Serviço de Hemodinâmica aqui representado pelo médico identificado abaixo todas as informações, explicações
e advertências a respeito do procedimento solicitado pelo meu médico clínico, estando registrada adiante a discussão sobre
a natureza e a extensão dos atos necessários a sua execução.

Declaro, ainda, que me foi explicado que o procedimento de angioplastia com implante de stent em artéria de membro inferior será realizado no Laboratório de Hemodinâmica desta instituição hospitalar (razão social
....., CNPJ/MF nº, sede) e
consiste em uma punção na pele do paciente para introdução de cateteres especiais, sendo utilizados contrastes iodados, e
administração de anestesia local, sedação ou anestesia geral, a critério do médico executante.

Foi lido pelo médico abaixo subscrito e a mim explicado em linguagem mais acessível o que segue: esse procedimento
visa tratar obstruções ou bloqueios nas artérias dos membros inferiores, por acesso percutâneo, por meio da desobstrução
por insuflação de um pequeno cateter balão no local do bloqueio, seguido de implante de uma malha metálica chamada
stent. O procedimento é feito por meio de punção na região inguinal (virilha), na qual é introduzido um cateter. São utilizados
equipamento emissor de raios X e meio de contraste iodado para identificar o local do bloqueio na artéria. Um minúsculo
fio-guia, próprio para esse procedimento, cruzará a obstrução e permitirá o posicionamento e a insuflação do cateter balão
no bloqueio. A seguir, um *stent* será posicionado e liberado nesse mesmo local. Uma vez liberado com sucesso o dispositivo,
é feito controle angiográfico final, o cateter é retirado e é feito curativo oclusivo.

Declaro que, na forma que me foi explicado pelo médico, consegui entender perfeitamente em que consistirá o procedimento
a que serei submetido(a).

Declaro que estou ciente de que o fim almejado com a execução do procedimento acima referido pode não ser alcançado,
ainda que o médico e sua equipe adotem a melhor técnica e se utilizem de todos os meios e recursos científicos disponíveis.

Tomei ciência também de que o procedimento envolve riscos, tendo sido prestadas todas as informações pertinentes
sobre as possíveis complicações de causas conhecidas e desconhecidas, inclusive óbito, acidente vascular cerebral, infarto do
miocárdio, arritmia cardíaca, edema agudo de pulmão, choque anafilático, infecções de ordem e graus variados, alergias e/ou
reações ao contraste, sangramentos, hematomas, insuficiência renal, complicações vasculares e hemodinâmicas, perfuração
de câmara cardíaca ou vasos, perda de membros e/ou sua função, além dos riscos inerentes à anestesia e à própria utilização
de instrumentos e equipamentos diversos. Foi explicado para mim que tais reações adversas são infrequentes, ocorrendo
em menos de 2% dos casos, porém podem ser agravadas quando associadas a outros fatores pessoais do paciente, dentre os
quais doenças subjacentes, cirurgia cardíaca prévia, antecedente de alergias, hipertensão arterial não controlada, tabagismo,
alcoolismo, diabetes, obesidade, insuficiência renal, doença vascular encefálica, internação prolongada, insuficiência hepática,
doenças cardíacas, doença aterosclerótica, câncer, desnutrição grave e idade avançada, que são os mais comuns.

Foi explicado também que os cateteres e próteses utilizados são submetidos a testes prévios, mas podem apresentar defeitos
ou até sofrer fraturas, ocasionando reações adversas e lesões de ordem e graus variados, inclusive podendo vir a determinar a
realização de uma cirurgia para sua remoção.

Foi reiterado a mim que não são dadas garantias nem segurança a respeito dos resultados que se esperam do procedimento
proposto. Tomei ciência de que, na execução do procedimento proposto, estarão presentes o médico hemodinamista e sua
equipe, podendo ser solicitada a presença de outros especialistas, bem como de observadores do fabricante do equipamento
e do material utilizado, valendo a assinatura ao final deste Termo como autorização para a participação desses profissionais,
sendo franqueado ao(s) mesmo(s) total acesso aos registros e informações médicas relativas ao meu caso. Ficou esclarecido
também que, havendo necessidade, poderá ser realizada a contenção no leito, conforme prescrito pelo médico, e que haverá
minha vigilância e também pela enfermagem.

Declaro, ainda, que tive a oportunidade de ler atentamente este documento e também de ouvir com atenção a leitura
pelo médico de todas as informações apresentadas, podendo esclarecer todas as minhas dúvidas acerca dos riscos envolvidos

Posicionamento

e das possíveis consequências quanto à não realização do tratamento sugerido, bem como quanto à eventual existência de procedimentos alternativos e minhas dúvidas foram satisfatoriamente respondidas e sanadas. Estou ciente de que há a possibilidade de alteração do procedimento original no curso do citado procedimento e/ou de novo procedimento ou cirurgia para continuidade do tratamento em região distinta daquela marcada originalmente, o que será avaliado, decidido e realizado, se for o caso, pelo profissional médico encarregado, com o que, desde já, concordo e autorizo.

Tendo sido respondidas todas as questões formuladas e após compreender o procedimento propriamente dito, bem como sua real repercussão, assino este TERMO DE CONSENTIMENTO na presença do(a) Dr.(a.), neste ato representando o Serviço Médico de Hemodinâmica, juntamente com 2 (duas) testemunhas, declarando, expressa e voluntariamente, minha autorização ao procedimento de angioplastia com implante de stent em artéria de membro inferior, concordando, ainda, com a execução do procedimento proposto e seus atos preparatórios, ficando, desde já, autorizados os médicos a realizar os procedimentos adicionais e intervenções terapêuticas que se fizerem necessários em razão de condições imprevistas ocorridas no curso do procedimento, sempre a critério e juízo do médico responsável. Por fim, concordo com a realização de eventual transfusão de sangue, se e quando esse procedimento estiver diretamente ligado ao tratamento versado no termo ora subscrito ou dele for decorrente.

Se, durante ou logo após a realização do procedimento a que serei submetido(a), eu não estiver em pleno gozo de minhas faculdades físicas e/ou mentais, autorizo meu representante legal, nacionalidade, estado civil, profissão, identidade, órgão expedidor, CPF, residência, cidade, estado, data de nascimento/...../....., filiação, vínculo com o paciente, a tomar decisões em meu nome.

Desta forma, ofereço meu pleno e livre consentimento e autorizo a realização do procedimento de angioplastia com implante de stent em artéria de membro inferior, ora exposto, a ser administrado pelo médico signatário e pela equipe médica a ele relacionada.

Atesto, por fim, que assinei o presente Termo em duas vias, sendo uma delas a mim entregue.

Cidade do estabelecimento:

Data:/...../.....

Paciente:

Assinatura:

Representante:Assinatura:

Médico(a):

CRM nº

Assinatura:

Testemunhas:

Nome: Nome:

Anexo 16

RECOMENDAÇÕES PARA CONSTRUÇÃO DE LAUDO EM HEMODINÂMICA E CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA (REQUISITOS MÍNIMOS)^{70,71}

Os laudos ou relatórios em hemodinâmica e cardiologia intervencionista são individualizados para cada médico, serviço de hemodinâmica e procedimento realizado. A evolução tanto tecnológica como metodológica contínua da cardiologia intervencionista motiva uma uniformização mínima para atender às exigências atuais para a fácil compreensão de cada procedimento pelo paciente, pelo hospital e pela fonte pagadora.

A construção de laudo em hemodinâmica e cardiologia intervencionista compreende os seguintes elementos mínimos:

1. Informações gerais do paciente: nome, sexo, data de nascimento, dia, hora, registro hospitalar, número do procedimento, fonte pagadora, médico solicitante.
2. Indicação clínica para o procedimento.
3. Procedimento realizado (p. ex., cateterismo esquerdo, cinecoronariografia e ventriculografia esquerda; angioplastia coronária com implante de *stent*; ablação septal alcoólica; implante de marca-passo provisório etc.).
4. Médicos participantes: auxiliares e anestesista.
5. Técnica utilizada:
 - a. Via de acesso.
 - b. Material utilizado.
 - c. Tamanho de cateteres (quantos *frenches*).
 - d. Número de projeções (habituais ou não).
 - e. Técnica para hemostasia vascular.
 - f. Utilização de fármacos vasoativos ou antagonista IIb/IIIa plaquetário.
6. Achados do procedimento:
 - a. Manometrias (pressões invasivas de câmaras estudadas).
 - b. Oximetria, cálculo de débito cardíaco, fluxos e resistências, nos casos indicados.
 - c. Cinecoronariografia.
 - d. Ventriculografia esquerda, direita, aortografia ascendente.
 - e. Intervenção coronária, estrutural, extracardíaca, congênita.
 - f. Outros resultados de métodos complementares de imagem e fisiologia coronária/vascular realizados.
7. Tempo de procedimento, dose de radiação, tipo e volume de contraste utilizado no paciente.
8. Intercorrências.
9. Conclusão final sobre os achados.
10. Comentários: anotar dificuldades com projeções, trocas por diferentes cateteres, angiografia do sítio de acesso, mudança de acesso inicial por outro diferente.

Posicionamento

Anexo 17

FICHA ESTRUTURADA | TREINANDO

1. Centro de Treinamento:
2. Responsável pelo Centro de Treinamento:
3. Data:/...../.....

• Seu Centro de Treinamento possui a infraestrutura recomendada no último Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre Centro de Treinamento e Certificação Profissional em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista – 2020?

_____ Sim _____ Não

• Você recebeu treinamento durante seu primeiro ano em proteção radiológica, acessos vasculares, complicações e sua abordagem e procedimentos percutâneos diagnósticos e intervenções coronárias de baixa complexidade?

_____ Sim _____ Não

• Você recebeu treinamento durante seu segundo ano em intervenções coronárias de alta complexidade, métodos adjuvantes à cinecoronariografia/intervenção (FFR, iFR, USIC ou OCT) e abordagem de cardiopatias estruturais?

_____ Sim _____ Não

• Durante todo seu período de treinamento, você realizou, como primeiro operador e sob supervisão, pelo menos 400 cateterismos cardíacos diagnósticos e 200 angioplastias coronárias?

_____ Sim _____ Não

• Você participou regularmente (pelo menos duas vezes por mês) de reuniões em conjunto com equipe clínica e equipe de cirurgia cardíaca (*Heart Team*)?

_____ Sim _____ Não

• Você teve aulas regulares que contemplassem pelo menos 70% do Programa Teórico sugerido no último Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre Centro de Treinamento e Certificação Profissional em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista – 2020?

_____ Sim _____ Não

• Atribua uma nota de 0 a 10 para seu Centro de Treinamento e apresente sugestões de melhorias para que a SBHCl as encaminhe para o coordenador de seu Centro de Treinamento:

Nota:

Sugestões:

.....

.....

.....

.....

Referências

1. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*. 1978; 1(8058):263.
2. Gubolino LA, Lopes MACQ, Pedra CAC, Caramori PRA, Mangione JÁ, Silva SS, Salvarori Jr, et al., Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Qualidade Profissional e Institucional, Centro de Treinamento e Certificação Profissional em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (III Edição – 2013). *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(6 supl 4):1-58.
3. Martinez Filho EE, Mattos LAP, Caramori PRA, Caixeta Am, Mandil A, Alves CMR, et al. Diretrizes para Habilitação de Centros de Treinamento e para Obtenção de Certificação em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2005;13(4):315-22.
4. Hirshfeld JW Jr, Ellis SG, Faxon DP. Recommendations for the assessment and maintenance of proficiency in coronary interventional procedures: Statement of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31(3):722-43.
5. King SB 3rd, Aversano T, Ballard WL, Beekman RH 3rd, Cowley MJ, Ellis SG, et al. ACCF/AHA/SCAI 2007 update of the clinical competence statement on cardiac interventional procedures: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training (writing Committee to Update the 1998 Clinical Competence Statement on Recommendations for the Assessment and Maintenance of Proficiency in Coronary Interventional Procedures). *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):82-108.
6. Hodgson JM, Tommaso CL, Watson RM, Weiner BH. Core curriculum for the training of adult invasive cardiologists: report of the Society for Cardiac Angiography and Interventions Committee on Training Standards. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1996;37(4):392-408.
7. Feres F, Costa RA, Siqueira D, Chamie D, Staico R, Chaves AJ, et al. et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre Intervenção Coronária Percutânea. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1Suppl 1):1-81.
8. Ruiz CE, Feldman TE, Hijazi ZM, Holmes DR Jr, Webb JG, Tuzcu EM, et al. Interventional fellowship in structural and congenital heart disease for adults. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(9):e1-15.
9. 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.
10. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Kimczac M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1988; 318(18):1148-52.
11. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet*. 1988;2(8601):11-2.
12. Silva MT, Rodrigues R, Tress J, Victor R, Chamie F. [Patent foramen ovale in a cohort of young patients with cryptogenic ischemic stroke.]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(2B):427-9.
13. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarencio P, Cabanes PA, Oubary P, et al. et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke*. 1993;24(12):1865-73.
14. Anzola GP, Mazzucco S. The patent foramen ovale-migraine connection: a new perspective to demonstrate a causal relation. *Neurol Sci*. 2008;29(Suppl 1):S15-8.
15. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P et al. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet*. 2007;370(9601):1773-9.
16. Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, Kramer LA, Grotta JC, Burgin WS. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke*. 2004; 35(1):46-50.
17. Clergeau MR, Hamon M, Morello R, Saloux E, Viader F. Silent cerebral infarcts in patients with pulmonary embolism and a patent foramen ovale: a prospective diffusion-weighted MRI study. *Stroke*. 2009;40(12):3758-62.
18. DeSimone CV, DeSimone DC, Hagler DJ, Friedman PA, Asirvatham SJ, et al. Cardioembolic stroke in patients with patent foramen ovale and implanted cardiac leads. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36(1):50-4.
19. Brianti V, Pattacini C, Rastelli G, Pini M. Paradoxical embolism and thrombus trapped in patent foramen ovale in an old woman: a case report. *Intern Emerg Med*. 2009;4(6):517-8.
20. Hargreaves M, Maloney D, Gribbin B, Westaby S. Impending paradoxical embolism: a case report and literature review. *Eur Heart J*. 1994;15(9):284-5.
21. Söndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, et al. et al.; Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2017;377(11):1033-42.
22. 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.
23. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, et al. RESPECT Investigators. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med*. 2017; 377(11):1022-32.
24. Abdelaziz HK, Saad M, Abuomara HZ, Nairrooz R, Pothineri NVK, Madmani ME, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after cryptogenic stroke: A meta-analysis of randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92(1):1765-86.
25. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, Mas JL, Meier B, Scacciarella P, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *EuroIntervention*. 2019;14(13):1389-402.
26. Leppert MH, Poisson SN, Carroll JD, Thaler DE, Kim CH, Oriciela KD, et al. et al. Cost-Effectiveness of Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy for Secondary Stroke Prevention. *Stroke*. 2018;49(6):1443-50.
27. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al.; Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. American College of Cardiology; Committee for Practice Guidelines. European Society of Cardiology. American College of Cardiology/ European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(9):1687-713.
28. Maron BJ. Surgery for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: alive and quite well. *Circulation*. 2005;111(16):2016-8.
29. Maron BJ, Yacoub M, Dearani JA. Controversies in cardiovascular medicine. Benefits of surgery in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: bring septal myectomy back for European patients. *Eur Heart J*. 2011;32(9):1055-8.
30. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Menezes-Lorga Filho A, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4):1-22.

Posicionamento

31. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76.
32. 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.
33. O'Brien EC, Holmes DN, Ansell JE, Allen LA, Hylek E, Kowey PR, et al. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J*. 2014;167(4):601-9.e1.
34. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(2):755-9.
35. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, et al. PREVAIL and PROTECT AF Investigators. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(24):2964-75.
36. Tzikas A, Holmes DR Jr, Gafoor S, Ruiz CE, Biomstrom-Lundqvist C, Diener HC, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints, and data collection requirements for clinical studies. *Europace*. 2017;19(1):4-15.
37. Kavinsky CJ, Kusumoto FM, Bavry AA, Bailey SR, Ellenbogen KA, Hess PL, et al. SCAI/ACC/HRS Institutional and Operator Requirements for Left Atrial Appendage Occlusion. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(19):2295-305.
38. Meier B, Blaauw Y, Khattab AA, Lewalter T, Sievert H, Tondo C, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *EuroIntervention*. 2015;10(9):1109-25.
39. Cruz-Gonzalez I, Perez-Rivera A, Lopez-Jimenez R, Rodriguez-Collado J, Martin-Moreiras J, Cascon M, et al. Significance of the learning curve in left atrial appendage occlusion with two different devices. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83(4):642-6.
40. Ledwoch J, Krollmann C, Staubach S, Hug M, Strohm H, Mudra H. Learning Curve Assessment for Percutaneous Left Atrial Appendage Closure With the WATCHMAN Occluder. *J Interv Cardiol*. 2016;29(4):393-9.
41. Guérios ÊE, Chamié F, Montenegro M, Saad EB, Brito FS Jr, Caramori PA, et al. First results of the Brazilian Registry of Percutaneous Left Atrial Appendage Closure. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(5):440-7.
42. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-11.
43. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VE, Accorsi TA, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesões Anatomicamente Importantes. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6 supl 2):1-34.
44. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS, et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*. 1999;341(3):142-7.
45. Ribeiro HB, Urena M, Allende R, Amat-Santos IJ, Rodes-Cabau J, et al. Balloon-expandable prostheses for transcatheter aortic valve replacement. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(6):583-95.
46. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. et al.; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010; 363(17):1597-607.
47. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodall SK, et al. PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-20.
48. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al.; PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2012; 366(18):1686-95.
49. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1696-704.
50. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-98.
51. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al.; U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014; 370(19):1790-8.
52. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, et al.; SURTAVI Investigators. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017; 376(14):1321-31.
53. Baldus S, Schillinger W, Franzen O, Bekerredjian R, Sievert H, Schofer J, et al.; German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) investigators. MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14(9):1050-5.
54. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al.; EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011; 364(15):1395-406.
55. Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bayiwa T, Quesada R, et al. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):172-81.
56. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schafer U, Hausleiter J, Butter C, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(12):1052-61.
57. Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann Hc, et al.; EVEREST II Investigators. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):317-28.
58. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al.; COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018; 379(24):2307-18.
59. Van den Branden BJ, Swaans MJ, Post MC, Rensing BJ, Eefting FD, Jaarsma W, et al. Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair in high-surgical-risk patients: do we hit the target? *JACC Cardiovasc Interv*. 2012; 5(1):105-11.
60. Therrien J, Siu SC, McLaughlin PR, Liu PP, Williams WG, Webb GD, et al. Pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of fallot: are we operating too late? *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(5):1670-5.
61. d'Udekem Y, Rubay J, Ovaert C. Failure of right ventricular recovery of fallot patients after pulmonary valve replacement: delay of reoperation or surgical technique? *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(7):2008-9.
62. Tweddell JS, Pelech AN, Frommelt PC, Mussatto KA, Wyman JD, Fedderly RT, et al. Factors affecting longevity of homograft valves used in right ventricular outflow tract reconstruction for congenital heart disease. *Circulation*. 2000;102(19 Suppl 3):III130-5.
63. Feltes TF, Bacha E, Beekman RH 3rd, Cheatham JP, Feinstein JA, Gomes AS, et al.; American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Heart Association. Indications for cardiac catheterization and

- intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(22):2607-52.
64. Golwala HB, Kalra A, Faxon DP. Establishing A Contemporary Training Curriculum for the Next Generation of Interventional Cardiology Fellows. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(4):pii e005273.
65. Waldo SW, Gokhale M, O'Donnell CI, Piomondon ME, Valle JA, Armstrong EJ, et al. Temporal Trends in Coronary Angiography and Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the VA Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(9):879-88.
66. Elmaraezy A, Ebraheem Morra M, Tarek Mohammed A, Al-Habaa A, Elgebaly A, Abdelmoteleb Ghazy A, et al. Risk of cataract among interventional cardiologists and catheterization lab staff: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90(1):1-9.
67. Barbosa AHP, Medeiros RB, Corpa AMR, Higa FS, Souza MT, Barbosa FL, et al. Prevalência de opacidades do cristalino em cardiologistas intervencionistas e profissionais atuantes na área de Hemodinâmica no Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(4):392-9.
68. Roguin A, Goldstein J, Bar O, Goldstein JA. Brain and neck tumors among physicians performing interventional procedures. *Am J Cardiol*. 2013; 111(9):1368-72.
69. Brasil.Ministério da Saúde. Portaria 453, de 01 de Junho de 1998. Aprova o regulamento Técnico que estabelece as diretrizes básicas de proteção radiológica em radiodiagnóstico médico e odontológico, dispõe sobre o uso dos raios-X diagnósticos em todo território nacional e das outras providências. [Internet]. [Acessado em 2018 nov 30]. Disponível em: <https://saude.es.gov.br/Media/sesa/NEVS/Servi%C3%A7os%20de%20sa%C3%BAde%20e%20de%20interesse/portaria453.pdf>
70. Sanborn TA, TchongJE, Anderson HV, Chambers CE, Cheatham SL, Decaro MV, et al. ACC/AHA/SCAI 2014 health policy statement on structured reporting for the cardiac catheterization laboratory: a report of the American College of Cardiology Clinical Quality Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2014 ;63(23):2591-623.
71. Morton K. Cath Lab Documentation: what should go into a cath report *CathLabDigest*. 2008 July 30;16(6).[Internet]. [Cited in 2018 Nov 30]. Available from: <https://www.cathlabdigest.com/articles/Cath-Lab-Documentation-What-should-go-a-cath-report>.



Edição de Julho de 2019, vol. 113 (1), pág. 52-59

No artigo original “Associação dos Padrões Alimentares com Excesso de Peso e Adiposidade Corporal em Crianças Brasileiras: Estudo Pase-Brasil”, na figura 1, no gráfico referente a gordura corporal aumentada x padrão tradicional, considerar correto o sinal < de P75.

Arq Bras Cardiol. 2019; [online].ahead print, PP.0-0

No artigo de revisão “Inteligência Artificial em Cardiologia: Conceitos, Ferramentas e Desafios – “Quem Corre é o Cavalo, Você Precisa ser o Jôquei””, na figura 2, substituir a sigla KM por KNN e a sigla DAM por GB.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200016>



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

Vol. 114, Nº 2, Fevereiro 2020

Angioplastia com e sem stent

Avaliação de Isquemia Miocárdica na Sala de Hemodinâmica com iFR *Instantaneous Wave-Free Ratio*: Estudo Piloto

Heitor Cruz Alves Vieira, Maria Cristina Meira Ferreira, Leonardo Cruz Nunes, Carlos José Francisco Cardoso, Emilia Matos Nascimento, Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Aterosclerose/Endotélio/Vascular

Relação entre Periodontite, Polimorfismos Genéticos e Doença Arterial Coronariana no Sul do Brasil

Luiz Otavio Rocha, Eduarda Rocha, Guilherme de Menezes Succì, Rui Barbosa de Brito Junior

Eletrocardiografia

Avaliação de Variáveis Eletrocardiográficas de Despolarização e Repolarização Ventricular em Diabetes Mellitus Tipo 1

Mehmet Inanir, Yilmaz Gunes, Isa Sincer, Emrah Erdal

Insuficiência Cardíaca

Tendência das Taxas de Mortalidade por Doença Cardiovascular e Câncer entre 2000 e 2015 nas Capitais mais Populosas das Cinco Regiões do Brasil

Wolney de Andrade Martins, Maria Luiza Garcia Rosa, Ricardo Cardoso Cardoso de Matos, Willian Douglas de Souza Silva, Erito Marques de Souza Filho, Antonio José Lagoeiro Jorge, Mario Luiz Ribeiro, Eduardo Nani Silva