

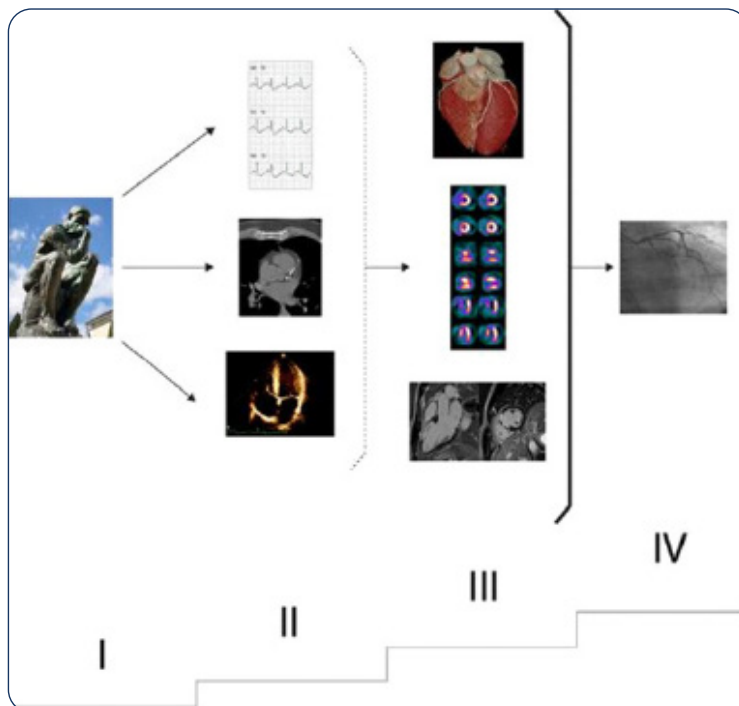


Figura 20 da Página 365.

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

Cardiologia nuclear em 2020 – perspectivas da nova diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Mortalidade por doença cardiovascular e câncer

Previsão do TECP em pacientes com IC e FA

Tendência da insuficiência cardíaca no Brasil subdesenvolvido

Dano em DNA e insuficiência cardíaca

Mortalidade na resposta cardioinibitória à MSC

Avaliação de isquemia miocárdica com iFR

Relação entre periodontite, polimorfismos e DAC

Preditores de arritmia em diabetes mellitus tipo 1

Avaliação simplificada da função diastólica por RM

Efeitos da epinefrina e felipressina

Sumário - Contents

Editorial

Cardiologia Nuclear em 2020 – Perspectivas da Nova Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Nuclear Cardiology in 2020 – Perspectives of the New SBC Guideline

Cláudio Tinoco Mesquita, Wilter dos Santos Ker, Jader Cunha de Azevedo

.....página 196

Artigo Original - Original Article

Tendência das Taxas de Mortalidade por Doença Cardiovascular e Câncer entre 2000 e 2015 nas Capitais mais Populosas das Cinco Regiões do Brasil

Trends in Mortality Rates from Cardiovascular Disease and Cancer between 2000 and 2015 in the Most Populous Capital Cities of the Five Regions of Brazil

Wolney de Andrade Martins, Maria Luiza Garcia Rosa, Ricardo Cardoso de Matos, Willian Douglas de Souza Silva, Erito Marques de Souza Filho, Antonio José Lagoeiro Jorge, Mario Luiz Ribeiro, Eduardo Nani Silva

.....página 199

Minieditorial - Short Editorial

Morte por Câncer e Doença Cardiovascular entre Dois Brasis

Death from Cancer and Cardiovascular Disease between Two Brasis

Sílvia Marinho Martins

.....página 207

Artigo Original - Original Article

Previsão Prognóstica dos Parâmetros do Teste de Esforço Cardiopulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Fibrilação Atrial

Prognostic Prediction of Cardiopulmonary Exercise Test Parameters in Heart Failure Patients with Atrial Fibrillation

Antônio Valentim Gonçalves, Tiago Pereira-da-Silva, Rui Soares, Joana Feliciano, Rita Ilhão Moreira, Pedro Rio, Ana Abreu, Rui Cruz Ferreira

.....página 209

Minieditorial - Short Editorial

Teste de Esforço Cardiopulmonar na Avaliação de Candidatos a Transplante Cardíaco com Fibrilação Auricular

Cardiopulmonary Exercise Test in the Evaluation of Heart Transplant Candidates with Atrial Fibrillation

Miguel Mendes

.....página 219

Artigo Original - Original Article

Insuficiência Cardíaca no Brasil Subdesenvolvido: Análise de Tendência de Dez Anos

A 10-Year Trend Analysis of Heart Failure in the Less Developed Brazil

Amanda D. F. Fernandes, Gilson C. Fernandes, Manuel Rivera Mazza, Leonardo M. Knijnik, Gustavo Soares Fernandes, Andre Telis de Vilela, Amit Badiye, Sandra V. Chaparro

.....página 222

Minieditorial - Short Editorial

Tendências da Insuficiência Cardíaca na Paraíba: Diagnóstico mais Precoce ou Melhor Tratamento? Eis uma das Questões

Heart Failure Trends in Paraíba: Earlier Diagnosis or Better Treatment? – That is One of the Questions

Ana Teresa Timóteo

.....página 232

Artigo Original - Original Article

Quantificação de Dano em DNA em Diferentes Tecidos em Ratos com Insuficiência Cardíaca

Quantification of DNA Damage in Different Tissues in Rats with Heart Failure

Giuseppe Potrick Stefani, Ramiro Barcos Nunes, Douglas Dalcin Rossato, Vitor Scotta Hentschke, Marlise Di Domenico, Pedro Dal Lago, Cláudia Ramos Rhoden

.....página 234

Minieditorial - Short Editorial

O Dano ao DNA na Insuficiência Cardíaca Crônica: Consequências Além do Coração

DNA Damage in Chronic Heart Failure: Consequences Beyond those in the Heart

Camila Renata Corrêa e Jéssica Leite Garcia

.....página 243

Artigo Original - Original Article

Mortalidade de uma Coorte de Portadores da Resposta Cardioinibitória à Massagem do Seio Carotídeo – Estudo Longitudinal com 11 Anos de Seguimento

Long-Term Mortality in Cardioinhibitory Carotid Sinus Hypersensitivity Patient Cohort

Gustavo de Castro Lacerda, Andrea Rocha de Lorenzo, Bernardo Rangel Tura, Marcela Cedenilla dos Santos, Artur Eduardo Cotrim Guimarães, Renato Côrtes de Lacerda, Roberto Coury Pedrosa

.....página 245

Minieditorial - Short Editorial

Qual o Significado Clínico Real da Hipersensibilidade do Seio Carotídeo na Prática Clínica? Um Dilema Ainda a Espera de Respostas

What is the Real Clinical Significance of Carotid Sinus Hypersensitivity in Clinical Practice? A Dilemma Still Waiting for Answers

Tan Chen Wu

.....página 254

Artigo Original - Original Article

Avaliação de Isquemia Miocárdica na Sala de Hemodinâmica com iFR Instantaneous Wave-Free Ratio: Estudo Piloto

Evaluation of Myocardial Ischemia with iFR (Instantaneous Wave-Free Ratio in the Catheterization Laboratory: A Pilot Study

Heitor Cruz Alves Vieira, Maria Cristina Meira Ferreira, Leonardo Cruz Nunes, Carlos José Francisco Cardoso, Emilia Matos do Nascimento, Gláucia Maria Moraes de Oliveira

..... página 256

Minieditorial - Short Editorial

Avaliação Fisiológica Invasiva: Do Binário ao Contínuo

Invasive Physiological Assessment: From Binary to Continuous

Daniel Chamié e Alexandre Abizaid

..... página 265

Artigo Original - Original Article

Relação entre Periodontite, Polimorfismos Genéticos e Doença Arterial Coronariana no Sul do Brasil

Association between Periodontitis, Genetic Polymorphisms and Presence of Coronary Artery Disease in Southern Brazil

Luiz Otavio Rocha, Eduarda Rocha, Guilherme de Menezes Succi, Rui Barbosa de Brito Junior

..... página 268

Minieditorial - Short Editorial

Aterosclerose, Inflamação e Genética – E Você Achava que Era Só Colesterol LDL

Atherosclerosis, Inflammation, and Genetics – And you Thought it Was Just LDL-cholesterol

Luis Henrique Wolff Gowdak

..... página 273

Artigo Original - Original Article

Avaliação de Variáveis Eletrocardiográficas de Despolarização e Repolarização Ventricular em Diabetes Mellitus Tipo 1

Evaluation of Electrocardiographic Ventricular Depolarization and Repolarization Variables in Type 1 Diabetes Mellitus

Mehmet Inanir, Yilmaz Gunes, Isa Sincer, Emrah Erdal

..... página 275

Minieditorial - Short Editorial

Significado Clínico das Diferenças Estatísticas

Clinical Significance of Statistical Differences

Luiz Maurino Abreu

..... página 281

Artigo Original - Original Article

Encurtamento Longitudinal do Ventrículo Esquerdo por Cine-RMC para Avaliação da Função Diastólica em Pacientes com Doença Valvar Aórtica

Longitudinal Shortening of the Left Ventricle by Cine-CMR for Assessment of Diastolic Function in Patients with Aortic Valve Disease

Sergio Marrone Ribeiro, Clerio Francisco de Azevedo Filho, Roney Sampaio, Flávio Tarasoutchi, Max Grinberg, Roberto Kalil-Filho, Carlos Eduardo Rochitte

..... página 284

Minieditorial - Short Editorial

Novos Paradigmas na Avaliação da Função Diastólica pela Ressonância Magnética Cardíaca na Valvopatia Aórtica

New Paradigms in the Evaluation of Diastolic Function by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Aortic Valvopathy

Vera Maria Cury Salemi, Marcelo Dantas Tavares de Melo, José de Arimatéia Batista Araujo Filho

.....página 293

Artigo Original - Original Article

Impacto do Tabagismo Passivo na Resposta Pressórica à Epinefrina e Felipressina em Ratos Hipertensos 1K1C Tratados ou não com Atenolol

Passive Cigarette Smoking Impact on Blood Pressure Response to Epinephrine and Felypressin in 1K1C Hypertensive Rats Treated or not with Atenolol

Camila A. Fleury, Elizandra P. M. Almeida, Thiago J. Dionisio, Adriana M. Calvo, Gabriela M. Oliveira, Sandra L. Amaral, Carlos F. Santos, Flávio A. C. Faria

.....página 295

Minieditorial - Short Editorial

Minieditorial – Impacto do Tabagismo Passivo na Resposta Pressórica à Epinefrina e Felipressina em Ratos Hipertensos 1K1C Tratados ou não com Atenolol

Short Editorial – Effect of passive smoking on blood pressure response to epinephrine and felypressin in 1K1C hypertensive rats treated or not with atenolol

Paulo J. F. Tucci

.....página 304

Artigo de Revisão - Review Article

Alterações Cardiovasculares em Pacientes Portadores de Lipodistrofia Familiar

Cardiac Alterations in Patients with Familial Lipodystrophy

Minna Romano, Paula Inês, Fernanda Naira Zambelli Ramalho, Maria Cristina Foss, André Schmidt

.....página 305

Ponto de Vista - Viewpoint

Tratamento da Estenose Aórtica do Idoso no Brasil: Até Quando Podemos Esperar?

Treatment of Aortic Stenosis in Elderly Individuals in Brazil: How Long Can We Wait?

Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes, Bruno Ramos Nascimento, Gláucia Maria Moraes de Oliveira

.....página 313

Imagem - Image

Dor Abdominal: uma Apresentação Incomum de Ruptura Miocárdica

Abdominal Pain: an Uncommon Presentation of Myocardial Rupture

Daniel Seabra, Ana Neto, Inês Oliveira, Rui Pontes dos Santos, João Azevedo, Paula Pinto

.....página 319

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Como Abordar Níveis Elevados de NT-pro BNP na Admissão para Evitar Aneurisma do Ventrículo Esquerdo após Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST

How to Approach Elevated NT-pro BNP Level on Admission to Prevent Left Ventricular Aneurysm Following Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Teruhiko Imamura

.....página 323

Atualização - Update

Atualização da Diretriz Brasileira de Cardiologia Nuclear – 2020

Update of the Brazilian Guideline on Nuclear Cardiology – 2020

Luiz Eduardo Mastrocola, Barbara Juarez Amorim, João Vicente Vitola, Simone Cristina Soares Brandão, Gabriel Blacher Grossman, Ronaldo de Souza Leão Lima, Rafael Willain Lopes, William Azem Chalela, Lara Cristiane Terra Ferreira Carreira, José Roberto Nolasco de Araújo, Cláudio Tinoco Mesquita, José Claudio Meneghetti

.....página 325

Errata - Erratum

.....página 430



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 Spósito – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),
Campinas, SP – Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

José 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 Batlouini – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São Paulo, SP – Brasil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exterior

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

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

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

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

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

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

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

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

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

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

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

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

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

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

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

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

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

Piero Anversa – University of Parma, Parma – Itália

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

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

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/GECEA – Sandra Marques e Silva

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 114, Nº 2, Fevereiro 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



Cardiologia Nuclear em 2020 – Perspectivas da Nova Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Nuclear Cardiology in 2020 – Perspectives of the New SBC Guideline

Cláudio Tinoco Mesquita,^{1,2} Wilter dos Santos Ker,² Jader Cunha de Azevedo^{1,3}

Departamento de Radiologia – Hospital Universitário Antônio Pedro – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares – Universidade Federal Fluminense (EBSERH–UFF),¹ Niterói, RJ – Brasil

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

Serviço de Medicina Nuclear – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF–UFRJ),³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

To get to know, to discover, to communicate.

François Arago

A frase do físico francês François Arago é uma das mais poderosas sínteses da atividade científica, que se inicia com a busca do conhecimento existente, se segue da descoberta de novas informações e culmina com a comunicação destas em ato contínuo. Este fluxo é fundamental para que o progresso científico alcance e transforme a sociedade. Deste modo, na área médica, as diretrizes são consideradas essenciais para organização e norteamento de condutas e de conhecimentos de forma estruturada e dentro de método preestabelecido. A elaboração de diretrizes atualizadas e consistentes é uma das tarefas mais importantes de uma sociedade de especialidade médica e envolve um esforço considerável de múltiplos especialistas no campo do conhecimento, revisores, diagramadores, entre outros. Além de tarefa laboriosa e complexa, a elaboração de recomendações tem contra si o fluxo ininterrupto de publicações que surgem todos os dias e que podem mudar o estado atual do conhecimento. Devemos destacar a amplitude, a atualidade e a extensa aplicabilidade dessa Diretriz de Cardiologia Nuclear¹ elaborada em conjunto pela Área de Cardiologia Nuclear do Departamento de Ergometria, Exercício, Cardiologia Nuclear e Reabilitação Cardiovascular (DERC), pelo Departamento de Imagem Cardiovascular (DIC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e pela Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN).

Em pouco mais de uma década, o manejo da doença arterial coronariana (DAC) crônica passou por uma modificação paradigmática em direção ao tratamento clínico otimizado

que consistentemente reduz a progressão da aterosclerose e previne trombose e síndrome coronariana aguda.² A revascularização miocárdica é indicada em casos agudos, naqueles de mais alto risco e em pacientes cujos sintomas sejam progressivos ou refratários ao tratamento medicamentoso.^{3,4} A Diretriz em Cardiologia Nuclear da SBC se une à Diretriz de Síndrome Coronariana Crônica, reforçando a importância dos métodos funcionais no diagnóstico da etiologia dos sintomas dos pacientes com suspeita de DAC, na identificação dos pacientes de maior risco, na tomada de decisão terapêutica e no acompanhamento da resposta ao tratamento.⁴ A dúvida se a revascularização miocárdica deva ser a estratégia inicial de manejo nos pacientes com DAC crônica e isquemia moderada a grave⁵ parece ter sido respondida com a apresentação do estudo ISCHEMIA, que não demonstrou benefício da revascularização de rotina, quando adicionada ao tratamento medicamentoso otimizado.⁶ Entretanto, destacamos o papel da revascularização com relação à melhora de sintomas e de qualidade de vida, o que reforça a importância da tomada de decisão compartilhada e individualizada nos pacientes que se mantêm sintomáticos a despeito do tratamento clínico otimizado. É importante ressaltar que diversas situações excluídas do estudo ISCHEMIA são contempladas em detalhes no texto da Diretriz de Cardiologia Nuclear¹ São elas: pacientes com lesão de tronco de coronária, síndrome coronariana aguda recente, angioplastia nos últimos 12 meses, fração de ejeção < 35% e com sintomas progressivos ou instáveis.

É importante ressaltar que a Cardiologia Nuclear não se restringe apenas ao estudo da doença coronariana, mas passou por uma revolução nos últimos anos, com avanços nos equipamentos, softwares e traçadores que a tornam importante no manejo de diversas condições para as quais o cardiologista não dispunha anteriormente de ferramentas para atender suas necessidades. A Diretriz de Cardiologia Nuclear¹ faz uma abordagem compreensiva e prática destas novas aplicações para o cardiologista. Na Figura 1 apresentamos algumas das novas aplicações em que a Cardiologia Nuclear tem importante significado prático.

Entre as novas aplicações da Cardiologia Nuclear destacamos o uso da tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) com 18-fluorodesoxiglicose (¹⁸F-FDG) e da cintilografia com leucócitos marcados. Estas foram as técnicas de medicina nuclear incluídas nos algoritmos e consensos internacionais de investigação de endocardite infecciosa em próteses valvares e na suspeita de

Palavras-chave

Doença da Artéria Coronária/diagnóstico por imagem; Imagem de Perfusão Miocárdica/métodos; Prognóstico; Tecnologia Biomédica/tendências; Tomografia Computadorizada por Tomografia de Emissão de Pósitrons/tendências; Tomografia Computadorizada de Emissão de Fóton Único/métodos.

Correspondência: Cláudio Tinoco Mesquita •

Hospital Universitário Antônio Pedro – Setor de Medicina Nuclear – Av. Marquês de Paraná, 303/2o andar. CEP 24030-210, Centro, Niterói, RJ – Brasil
E-mail: claudiotinocomesquita@id.uff.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190874>



Figura 1 – Novas aplicações da medicina nuclear em Cardiologia em que o uso da técnica fornece informações diagnósticas, prognósticas ou guia a tomada de decisão terapêutica.

infecção em dispositivos implantáveis como marca-passos e desfibriladores.⁷ A Diretriz de Cardiologia Nuclear da SBC aborda, com detalhes, as bases do uso destas técnicas na prática cardiológica moderna.

Outra importante nova recomendação de uso da PET-CT com 18F-FDG contemplada na diretriz é na sarcoidose cardíaca. Além de contribuição decisiva para o diagnóstico de sarcoidose cardíaca,⁸ a PET-CT é crucial para o acompanhamento da resposta ao tratamento, sendo recomendado o seu uso seriado para guiar a administração de imunossuppressores e anti-inflamatórios.⁹

A Cardiologia Nuclear ganhou grande importância no diagnóstico de amiloidose cardíaca por depósitos de transtirretina. A positividade de uma cintilografia com traçadores ósseos, como o pirofosfato de 99m-technécio, na ausência da pesquisa de cadeias leves no sangue e urina, permite o diagnóstico de amiloidose cardíaca por transtirretina e se correlaciona com a biópsia cardíaca, podendo evitar a realização desta. Com o desenvolvimento de tratamentos que retardam o depósito da proteína transtirretina no coração e que reduzem a mortalidade e a morbidade, a cintilografia miocárdica com pirofosfato passou a ter relevância adicional.^{10,11}

A utilização da cintilografia cardíaca com M-iodobenzilguanidina (¹²³I-MIBG) tem como fundamento a oportunidade única de avaliar o componente autônomo simpático da inervação cardíaca. O comprometimento adrenérgico identificado com esta técnica permite detectar precocemente a cardiotoxicidade ligada ao tratamento do câncer, estratificar o risco de morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca¹² e auxiliar no diagnóstico da síndrome de Tako-Tsubo.¹³

Um capítulo moderno e em evolução da Cardiologia Nuclear, abordado na Diretriz da SBC, é a avaliação da microcirculação. Dados do estudo Core 320 e do próprio estudo ISCHEMIA vieram confirmar que um número significativo de pacientes tem angina e isquemia, na ausência de obstruções coronarianas.¹⁴ A avaliação destes pacientes com técnicas de PET-CT permitiu identificar a presença de isquemia microvascular como a

responsável pela maioria dos casos, o que implica prognóstico adverso e tratamento específico.¹⁵ A avaliação da reserva de fluxo por PET-CT é a técnica mais adequada para investigação destes casos, estando recomendada em diretrizes internacionais e na Diretriz da SBC. Com o rápido avanço de máquinas de alta performance com detectores sólidos de cádmio-zinco-telurido (CZT) e softwares aprimorados, as novas câmeras de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) permitem imagens de alta qualidade e com baixa exposição à radiação. Trata-se de importante contribuição para avaliação destes casos, com estudos demonstrando a sua validação em comparação com equipamentos de PET-CT.¹⁶ O reconhecimento da angina microvascular reforça a importância das técnicas funcionais e de que uma avaliação da DAC centrada na anatomia da doença pode levar a subdiagnóstico nos casos de angina microvascular e a excesso de tratamento nos casos em que as lesões anatômicas não tenham significado funcional.

Uma última parte a se destacar é a interseção das diversas modalidades de imagem com equipamentos híbridos e softwares que permitem obtenção e análise de dados de Cardiologia Nuclear em concomitância com tomografia computadorizada ou ressonância magnética. A integração de informações de exames de diversas modalidades em equipamentos de SPECT-CT, PET-CT e PET-RM potencializa a quantidade e a qualidade de informações disponíveis para os cardiologistas tomarem decisões no manejo de pacientes. Mesmo a integração de informações de exames adquiridos em equipamentos separados pode aumentar o potencial de estratificação de risco e melhorar o manejo dos pacientes.¹⁷ Estudos em andamento irão permitir a melhor definição de quais grupos de pacientes irão se beneficiar de modo rotineiro destas estratégias.

Em conclusão, a Cardiologia avançou muito nos últimos anos e, no mesmo passo, a cardiologia nuclear. A nova Diretriz de Cardiologia Nuclear da SBC nos permite o conhecimento de descobertas e publicações mais significativas, de modo estruturado, em recomendações que impactam a prática da Cardiologia moderna.

Referências

1. Mastrocola LE, Amorim BJ, Vitola JV, Brandão SCS, Grossman GB, Lima RSL et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Cardiologia Nuclear – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(2):325-429.
2. Stone GW, Hochman JS, Williams DO, Boden WE, Ferguson TB, Harrington RA, et al. Medical therapy with versus without revascularization in stable patients with moderate and severe ischemia the case for community equipoise. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(1):81-99.
3. Boden W, O'Rourke R, Teo K, Hartigan, Maron D, Kostuk E., et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):503-1.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019 Aug 31;pii:ehz425. (Epub ahead of print)
5. Reynolds HR, Picard MH, Hochman JS. Does ischemia burden in stable coronary artery disease effectively identify revascularization candidates? *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(5):1-8.
6. Maron DJ, Hochman JS, Brien SMO, Reynolds R, Boden WE, Stone GW, et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: rationale and design. *Am Heart J*. 2018;201:124-35
7. Habib G, Lancellotti P, Antunes M, Bongiorno MG, Casalta JP, Del Zotti et al. Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-123.
8. Bois JP, Muser D, Chareonthaitawee P. PET/CT Evaluation of Cardiac Sarcoidosis. *PET Clin*. 2019;14(2):223-32.
9. Ramirez R, Trivieri M, Fayad ZA, Ahmadi A, Narula J, Argulian E. Advanced imaging in cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med*. 2019;60(7):892-8.
10. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12.
11. Treglia G, Claudemans AWJM, Bertagna F, Hazenbeg BPC, Erba P, Giubbini R, et al. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(11):1945-55.
12. Narula J, Gerson M, Thomas GS, Cerqueira MD, Jacobson AE. ¹²³I-MIBG imaging for prediction of mortality and potentially fatal events in heart failure: The ADMIRE-HFX Study. *J Nucl Med*. 2015;56(7):1011-8.
13. Sabra MMM, Costa FS, de Azevedo JC, Mesquita CT, Verberne HJ. Myocardial perfusion scintigraphy during chest pain: An atypical presentation of takotsubo cardiomyopathy? *J Nucl Cardiol*. 2019;26(2):674-6.
14. Schuijff JD, Matheson MB, Ostovaneh MS. Ischemia and no obstructive stenosis (INOCA) at CT angiography, ct myocardial perfusion, invasive coronary. *Radiology*. 2019;(5):1-13.
15. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA): developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade. *Circulation*. 2017;135(11):1075-92.
16. Agostini D, Roule V, Nganoa C, Roth N, Baavour R, Parienti JJ et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45(7):1079-90.
17. Siqueira FPR, Mesquita CT, Santos AAS, Nacif MS. Relationship between calcium score and myocardial scintigraphy in the diagnosis of coronary disease. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(4):365-74.



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

Tendência das Taxas de Mortalidade por Doença Cardiovascular e Câncer entre 2000 e 2015 nas Capitais mais Populosas das Cinco Regiões do Brasil

Trends in Mortality Rates from Cardiovascular Disease and Cancer between 2000 and 2015 in the Most Populous Capital Cities of the Five Regions of Brazil

Wolney de Andrade Martins,¹ Maria Luiza Garcia Rosa,¹ Ricardo Cardoso de Matos,² Willian Douglas de Souza Silva,² Erito Marques de Souza Filho,^{2,3} Antonio José Lagoeiro Jorge,¹ Mario Luiz Ribeiro,² Eduardo Nani Silva²

Universidade Federal Fluminense - Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares,¹ Niterói, RJ – Brasil

Universidade Federal Fluminense - Departamento de Medicina Clínica,² Niterói, RJ – Brasil

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ),³ Seropédica, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: Em muitas cidades no mundo, a taxa de mortalidade por câncer (CA) ultrapassou aquela por doenças do aparelho circulatório (DAC).

Objetivos: Comparar as curvas de mortalidade por DAC e CA nas capitais mais populosas das cinco regiões brasileiras.

Métodos: Dados de mortalidade por DAC e CA entre 2000 e 2015 foram coletados no Sistema de Informações sobre Mortalidade das capitais mais populosas das cinco regiões do Brasil: Manaus, Salvador, Goiânia, São Paulo e Curitiba. Os dados foram categorizados por faixas etárias dos indivíduos em precoce (30-69 anos) e tardia (≥ 70 anos), e por gênero. Foram considerados os capítulos II e IX da Classificação Internacional de Doenças-10 para análise das causas de óbito. A tendência na estimativa de mudança percentual foi calculada pelo modelo de regressão Joinpoint 4.6.0.0. e a detecção das mudanças das taxas pelo teste de permutação Monte Carlo. Nível de significância estatística de 5%.

Resultados: Observou-se queda consistente das mortalidades precoce e tardia por DAC, em ambos os gêneros, nas capitais estudadas, com exceção da mortalidade tardia em homens em Manaus. Houve tendência de queda das taxas de mortalidade por CA em São Paulo e Curitiba, e de aumento da taxa de mortalidade por CA em Goiânia. Em Salvador, houve queda na mortalidade precoce por CA em homens e mulheres e incremento na mortalidade tardia em ambos os gêneros.

Conclusão: Houve queda progressiva e expressiva da taxa de mortalidade por DAC nas cinco capitais em oposição à manutenção ou discreta elevação da mortalidade por CA. Tais fenômenos concorrem para o cruzamento das curvas com predomínio da mortalidade por CA (já ocorrido ou casos novos). (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):199-206)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Doença da Artéria Coronariana/fisiopatologia; Neoplasias/mortalidades; Epidemiologia.

Abstract

Background: In many cities around the world, the mortality rate from cancer (CA) has exceeded that from disease of the circulatory system (DCS).

Objectives: To compare the mortality curves from DCS and CA in the most populous capital cities of the five regions of Brazil.

Methods: Data of mortality rates from DCS and CA between 2000 and 2015 were collected from the Mortality Information System of Manaus, Salvador, Goiania, Sao Paulo and Curitiba, and categorized by age range into early (30-69 years) and late (≥ 70 years), and by gender of the individuals. Chapters II and IX of the International Classification of Diseases-10 were used for the analysis of causes of deaths. The Joinpoint regression model was used to assess the tendency of the estimated annual percentage change of mortality rate, and the Monte Carlo permutation test was used to detect when changes occurred. Statistical significance was set at 5%.

Results: There was a consistent decrease in early and late mortality from DCS in both genders in the cities studied, except for late mortality in men in Manaus. There was a tendency of decrease of mortality rates from CA in São Paulo and Curitiba, and of increase in the rates from CA in Goiania. In Salvador, there was a decrease in early mortality from CA in men and women and an increase in late mortality in both genders.

Conclusion: There was a progressive and marked decrease in the mortality rate from DCS and a maintenance or slight increase in CA mortality in the five capital cities studied. These phenomena may lead to the intersection of the curves, with predominance of mortality from CA (old and new cases). (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):199-206)

Keywords: Cardiovascular Diseases/mortality; Coronary Artery Diseases/physiopathology; Neoplasms/mortality; Epidemiology.

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

Correspondência: Wolney de Andrade Martins •

Universidade Federal Fluminense - Departamento de medicina clínica - Rua Marques do Paraná, 303, 6º Andar. CEP 24030-215, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: wolney_martins@hotmail.com

Artigo recebido em 25/10/2018, revisado em 18/02/2019, aceito em 20/03/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180304>

Introdução

A cardio-oncologia surgiu como nova área de estudo e atuação fruto das inúmeras interações epidemiológicas e clínicas entre as doenças do aparelho circulatório (DAC) e o câncer (CA). Esta inter-relação se sustenta na prevalência dos fatores de risco em comum, no envelhecimento das populações, na evolução das técnicas de diagnóstico e tratamento e nas lesões cardiovasculares secundárias ao tratamento do CA.

Entre as questões frequentes em cardio-oncologia, destaca-se qual seria o momento do cruzamento das curvas de mortalidade das DAC e CA no Brasil, com a perda da primazia da primeira.¹ As DAC tornaram-se as principais causas de morte no Brasil, seguidas por CA após o declínio da prevalência das doenças infecciosas.^{2,3} Em países mais desenvolvidos, observa-se queda na mortalidade por DAC desde os meados da década de 1960,^{4,5} e CA superam as doenças do coração como causa de mortalidade.⁶ No Brasil, verificou-se redução na taxa de mortalidade por DAC a partir da década de 1980, para ambos os sexos, mais acentuada nas regiões Sul e Sudeste.⁷ Concomitante a essa tendência, os óbitos por CA no Brasil cresceram e passaram da quinta causa de morte em 1980 para a terceira em 2000 e, atualmente, representam a segunda causa de mortalidade.⁸

O CA é a principal causa dos óbitos em metade dos Estados Unidos da América (EUA) e em alguns países da Europa Ocidental e exibe uma íntima relação com o envelhecimento populacional. A queda da mortalidade por DAC é atribuída, em parte, pela melhoria no diagnóstico e tratamento.⁹⁻¹¹ No entanto, DAC e CA possuem complexa relação mediada por inúmeros fatores de risco em comum, como o tabagismo e o etilismo; o sobrepeso e a obesidade; a dieta; o sedentarismo; a hipertensão arterial; e o diabetes mellitus. Também tem relação com hormônios sexuais, insulina, fatores de sinalização de crescimento “insulin-like” e adipocinas, inflamação crônica e estresse oxidativo, que ao serem comuns a ambas, dificultam a compreensão do distanciamento das tendências para os dois grupos de doenças.^{12,13}

Ainda são escassos os estudos que buscam compreender as relações entre o CA e as DAC na população brasileira. O perfil de morbimortalidade no Brasil tem sido alterado ao longo dos anos. Os processos de transição demográfica e epidemiológica, as diferenças no acesso aos serviços de saúde, as peculiaridades genéticas, entre outros fatores, têm resultado na formação de grupos populacionais regionais com características particulares.¹⁴ A análise das tendências temporais da mortalidade fundamentadas em dados populacionais pode esclarecer melhor o cenário.

Este trabalho objetivou comparar a mortalidade precoce e tardia, segundo o gênero, por DAC e CA no período de 2000-2015 nas capitais mais populosas de cada região brasileira e no Brasil como todo.

Métodos

Optou-se por estudar as taxas de mortalidade por DAC e CA em cinco capitais dos estados federativos brasileiros, uma por região, tendo como critério de seleção a mais populosa. O Distrito Federal não foi incluído. Foram coletados dados

demográficos e de mortalidade junto ao Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Os seguintes municípios foram então incluídos: Manaus (região norte), São Paulo (sudeste), Goiânia (centro-oeste), Curitiba (sul), e Salvador (nordeste).

Para definição de mortalidade precoce e tardia, estabeleceu-se as faixas etárias de 30-69 anos e >70 anos respectivamente, estratificadas por idade, segundo a definição de mortalidade precoce por doença crônica não transmissível adotada pelo Ministério da Saúde e em consonância com as recomendações publicadas na *World Population Prospects* da Organização das Nações Unidas.¹⁴

O presente estudo utilizou o DATASUS como fonte de dados para a mortalidade de 2000 a 2015 nos capítulos das DAC – capítulo IX da Classificação Internacional das Doenças (CID)-10 – e suas causas específicas dentro do capítulo: Febre reumática aguda e doença reumática crônica do coração (066), Doenças hipertensivas (067), Doenças isquêmicas do coração (068), Infarto agudo do miocárdio (068.1), Outras doenças cardíacas (069), Doenças cerebrovasculares (070), Aterosclerose (071), e Restante de doenças do aparelho circulatório (072). Utilizou-se também mortalidade no capítulo das neoplasias – CID 10 capítulo II – e suas causas específicas dentro do capítulo: Neoplasia maligna do lábio, cavidade oral e faringe (032), Neoplasia maligna de esôfago (033), Neoplasia maligna de estômago (034), Neoplasia maligna de colón, reto e ânus (035), Neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas (036), Neoplasia maligna do pâncreas (037), Neoplasia maligna de laringe (038), Neoplasia maligna da traqueia, brônquios e pulmões (039), Neoplasia maligna da pele (040), Neoplasia maligna da mama (041), Neoplasia maligna do colo de útero (042), Neoplasia maligna de corpo e partes não especificadas do útero (043), Neoplasia maligna de ovário (044), Neoplasia maligna da próstata (045), Neoplasia maligna da bexiga (046), Neoplasia maligna da meninge, encéfalo e outras partes do SNC (047), Linfoma não-Hodgkin (048), Mieloma múltiplo e neoplasia maligna de plasmócitos (049), Leucemia (050), Neoplasias *in situ*, benignas e comportamentos incertos (051), e Restante das neoplasias malignas (052).

Os dados foram obtidos dos bancos de dados informatizados dos registros de atestados de óbito do Sistema de Informações sobre Mortalidade (Setor de Estatísticas Vitais) e “Estimativas da população: município, sexo e idade 2000-2015 RIPSa IBGE” (Setor Demográficas e Socioeconômicas). Todas as informações foram coletadas na página do DATASUS.¹⁵

Análise estatística

Para avaliar a tendência na mudança percentual anual estimada (EAPC) da taxa da mortalidade por DAC e CA durante o período estudado foi utilizado o modelo de regressão Joinpoint 4.6.0.0 (*National Cancer Institute*, Bethesda, Maryland, EUA).¹⁶ Utilizou-se um teste de permutação denominado Monte Carlo para detectar os anos quando houve mudanças significantes na tendência das taxas.^{17,18} Além disso, a distribuição de Poisson foi utilizada juntamente com o modelo de regressão Joinpoint. Assumindo tal distribuição, foi selecionado número máximo de dois joinpoints. O programa calcula a mudança percentual anual pelo método paramétrico, com intervalo de

confiança de 95% para cada segmento de tendência. A partir desse software foram calculadas taxas ajustadas de mortalidade para sexo e faixa etária utilizando a população padrão baseada na OMS 2000-2025. Considerou-se significância estatística o nível de 5%.

Resultados

A Figura 1 mostra as curvas para a mortalidade por DAC e CA nas cinco capitais estudadas. Observa-se que para todos os grupos e faixas etárias, houve queda das DAC, mais acentuada na mortalidade precoce, especialmente no sexo feminino, em que o CA já é a principal causa de mortalidade. Nas curvas de CA houve uma tendência à estabilidade ou leve aumento na taxa de mortalidade. Na mortalidade tardia, nota-se uma faixa bem ampla na diferença entre a taxa de mortalidade por CA e DAC, em que as DAC têm taxas muito elevadas comparadas àquelas do CA, levando os cruzamentos dessas curvas serem mais tardios em relação à mortalidade precoce.

A Tabela 1 apresenta as EAPCs na mortalidade por DAC e CA para as capitais mais populosas das cinco regiões brasileiras entre 2000 e 2015. Entre 2000 e 2015, observou-se uma queda consistente da mortalidade precoce e tardia por DAC, em ambos os gêneros, nas capitais mais populosas, à exceção da mortalidade tardia em homens, na cidade de Manaus. A EAPC para a mortalidade por DAC oscilou de -6,5% para mortalidade precoce em mulheres do município de São Paulo a 0,3%, para a mortalidade precoce em homens em Curitiba. Tal mudança não foi estatisticamente significativa e, provavelmente, resultou de uma inversão da tendência, com aumento da mortalidade nos dois últimos anos analisados, ou seja, 2014 e 2015. As quedas foram comparáveis entre os gêneros e foi mais acentuada para a mortalidade precoce. É interessante ressaltar que os coeficientes de mortalidade tardia para DAC foram pelo menos dez vezes os coeficientes de mortalidade precoce.

Diferentemente do observado para DAC, os coeficientes de mortalidade por CA apresentaram comportamentos peculiares nas regiões, períodos e gêneros. Em geral, houve tendência de queda das taxas de mortalidade por CA em São Paulo e Curitiba em todos os períodos e gêneros. Por outro lado, houve aumento da taxa de mortalidade por CA em todos os períodos em Goiânia. Em Salvador, houve um comportamento misto, caracterizado pela queda na mortalidade precoce em homens e mulheres e incremento na mortalidade tardia em ambos os gêneros.

Em Manaus o comportamento fugiu completamente aos padrões. A mortalidade por DAC caiu em todos os períodos, exceto na mortalidade tardia em homens. Por outro lado, mortalidade precoce por CA ultrapassou aquela por DAC em homens e mulheres.

Em resumo, observa-se que o determinante da convergência das curvas de mortalidade por DAC e CA é a maior magnitude da queda da mortalidade por DAC.

Na Tabela 2, estão dispostos os anos de cruzamento ocorridos ou presumidos das curvas de mortalidade por CA e DAC. Quanto à mortalidade precoce, CA já ocupa o primeiro lugar no sexo masculino em Goiânia e no feminino em todas as capitais estudadas. Já na mortalidade tardia, o cruzamento das curvas ainda não ocorreu em nenhuma das capitais estudadas e só deverá acontecer, mantidas as tendências, a partir de 2026.

Na Tabela 3, encontram-se dispostas as três principais causas específicas de mortalidade, estratificadas em precoce e tardia e por gênero, nas cinco capitais mais populosas das regiões brasileiras. Há diferenças entre as cidades, as faixas de idade e gêneros.

Discussão

Mortalidade por DAC e CA no Brasil em contraste ao contexto mundial

No Brasil, a discussão do aumento da mortalidade por CA é mais recente que em países europeus e nos EUA, onde a transição epidemiológica ocorreu antes que no Brasil. Em 2005, no Brasil, 32% dos óbitos bem-definidos foram causados por DAC, seguidos de 15% pelo CA. À época, Rosa et al.¹⁹ chamaram a atenção para o provável cruzamento das curvas de mortalidade entre DAC e CA. No Reino Unido, em 2011, as DAC passaram de primeira causa de mortalidade para a segunda posição pela primeira vez desde a metade do século XX;²⁰ 29% das mortes foram causadas por CA, enquanto que 28% delas por DAC.²¹ A queda da mortalidade por DAC no Reino Unido se deveu à queda da letalidade por infarto do miocárdio, aumento do tratamento farmacológico e cirúrgico e a diminuição de fatores de risco como o tabagismo.²¹⁻²³ Outra situação semelhante à brasileira é a observada nos EUA onde a mortalidade por DAC declinou mais acentuadamente que a por CA. Caso essa tendência continue, CA será o líder como causa de mortes em 2020.²⁴

Os diferentes estágios do crescimento e desenvolvimento das regiões brasileiras fizeram com que desenhássemos uma análise particularizada, posto ser difícil traçar um retrato fidedigno do Brasil como um todo. A escolha das capitais mais populosas partiu do pressuposto do maior grau de urbanização e interferência dessa na saúde de seus habitantes. De modo geral, no mundo ocidental, o cruzamento das curvas de mortalidade se dá pela queda expressiva da mortalidade por DAC, especialmente nos países de maior desenvolvimento socioeconômico.

Tendências gerais das curvas de mortalidade por DAC e CA no Brasil

A análise da tendência histórica das curvas de mortalidade por DAC e CA revelaram queda expressiva e sustentada dos óbitos por DAC nas capitais mais populosas de cada uma das cinco regiões brasileiras, com exceção de Manaus. Nessa cidade, a mortalidade tardia por DAC aumentou em homens. Os dados consolidados do Brasil mostram que as DAC continuam como a principal causa de mortalidade, no entanto, analisando particularmente os municípios, o CA já superou as DAC em quase 10% das cidades brasileiras.²⁵

Os resultados do presente trabalho sugerem dois padrões de tendências que levaram ao agrupamento das cinco capitais em dois subgrupos: no primeiro, São Paulo e Curitiba com padrão mais próximo à realidade dos países desenvolvidos, onde há queda expressiva da mortalidade por DAC e manutenção ou queda discreta da mortalidade por CA. Neste padrão, a convergência das curvas se dá pela magnitude da queda das DAC. No segundo padrão, apresentam-se Goiânia, Salvador e Manaus, onde também houve queda da mortalidade por DAC, porém menos expressiva, contraposta pelo aumento

Artigo Original

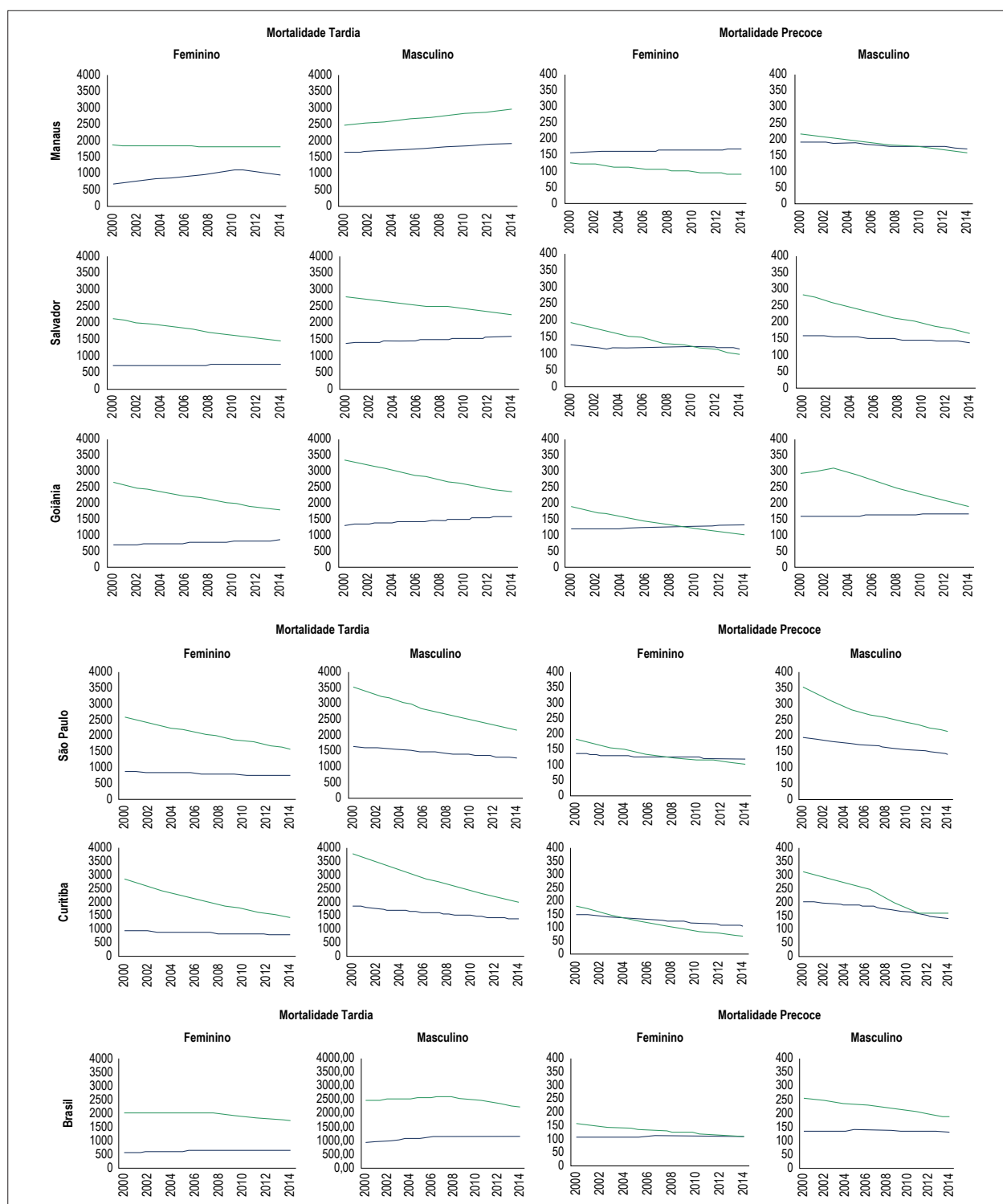


Figura 1 – Tendências das taxas de mortalidade por doenças do aparelho circulatório e câncer nas capitais mais populosas das cinco regiões brasileiras, estratificada por sexo e faixa etária, 2000-2015. Fonte: DATASUS. Curva verde indica doenças do aparelho circulatório e a azul, câncer.

discreto da mortalidade por CA. Neste segundo grupo, a convergência das curvas demora mais a se concretizar. No município de Manaus, observou-se comportamento singular com o aumento expressivo da mortalidade tardia por DAC no subgrupo masculino.

Nas capitais brasileiras aqui estudadas, segundo os dados de 2015, a doença isquêmica do coração e a doença cerebrovascular são as principais causas de DAC. Enquanto na faixa etária precoce morre-se mais por doença isquêmica do coração, na faixa etária tardia há maior mortalidade por

Tabela 1 – Tendência de mortalidade por capítulo para as capitais mais populosas das cinco regiões brasileiras, ano 2015

Capital		Mortalidade precoce				Mortalidade tardia			
		Masculino		Feminino		Masculino		Feminino	
		CA	DAC	CA	DAC	CA	DAC	CA	DAC
Manaus	APC	-0,8*	-2,0*	0,5	-2,3*	1,1*	1,1*	-3,0	-0,3
	IC 95%	(-1,5;0)	(-2,9;-1,1)	(-0,4;1,3)	(-2,8;-1,7)	(0,5;1,7)	(0,5;1,7)	(-6,6;0,8)	(-0,9;0,3)
Salvador	APC	-0,9*	-3,4*	-1,7	-4,3*	0,9*	-1,4*	0,5	-2,4*
	IC 95%	(-1,4;-0,4)	(-4,1;-2,7)	(-4,4;1,1)	(-4,9;-3,6)	(0,3;1,5)	(-2,1;-0,8)	(0;1)	(-2,9;-1,9)
Goiânia	APC	0,4	-4,0*	0,7*	-4,0*	1,2*	-2,3*	1,4*	-2,5*
	IC 95%	(-0,4;1,2)	(-4,5;-3,4)	(0,1;1,4)	(-4,8;-3,2)	(0,4;2)	(-3;-1,7)	(0,7;-2,1)	(-3;-2)
São Paulo	APC	-1,9*	-2,6*	-0,9*	-2,9*	-1,5*	-3,1*	-1,0*	-3,1*
	IC 95%	(-2,1;-1,7)	(-3,1;-2,2)	(-1,1;-0,8)	(-3,5;-2,3)	(-1,7;-1,3)	(-3,3;-2,8)	(-1,3;-0,8)	(-3,4;-2,8)
Curitiba	APC	-3,4*	0,3	-2,2*	-6,5*	-1,9*	-4,1*	-1,1*	-4,4*
	IC 95%	(-4,2;-2,7)	(-6,8;7,8)	(-2,8;-1,5)	(-7,1;-5,9)	(-2,3;-1,4)	(-4,5;-3,6)	(-1,9;-0,3)	(-4,8;-3,9)
Brasil	APC	-0,9*	-2,7*	0,1	-2,4*	0,1	-2,1*	0,2	-2,1*
	IC 95%	(-1,1;-0,7)	(-3,5;-1,9)	(-0,1;0,4)	(-2,6;-2,2)	(-0,1;0,3)	(-2,5;-1,6)	(-0,1;0,4)	(-2,6;-1,7)

* indica associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$). CA: câncer; DAC: doenças do aparelho circulatório; APC: mudança percentual anual; IC: intervalo de confiança.

Tabela 2 – Estimativas do ano do cruzamento das curvas de mortalidade por doenças do aparelho circulatório e câncer para as capitais mais populosas das cinco regiões brasileiras

Localidade	Faixa etária de mortalidade precoce		Faixa etária de mortalidade tardia	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
	Ano do cruzamento			
Manaus	2009	1992	-	-
Salvador	2023	-	2031	2038
Goiânia	2018	2000	2026	2034
São Paulo	2071	2009	2047	2051
Curitiba	-	2004	2032	2033
Brasil	2035	2015	2045	2057

Fonte: DATASUS, conforme capítulos II e IX do CID 10. Mortalidade precoce: entre 30 e 69 anos de idade; Mortalidade tardia: ≥ 70 anos de idade.

doença cerebrovascular. Entre 1996 e 2011, foi observado no Brasil um declínio consistente na taxa de mortalidade por doença cerebrovascular em ambos os gêneros, com diferenças na magnitude do declínio entre as regiões.²⁶ Além do desenvolvimento socioeconômico, o controle dos fatores de risco cardiovasculares, assim como um aumento considerável (450%) no acesso aos serviços de atenção primária, podem ter interferido na queda.²⁷ Como observado em países desenvolvidos, esforços para o diagnóstico e tratamento dos fatores de risco e comorbidades, muito provavelmente contribuíram para o declínio da mortalidade por acidente vascular cerebral²⁸ e, secundariamente, para a queda da mortalidade no capítulo das DAC.

Tendências regionais das curvas de mortalidade por DAC e CA

São Paulo e Curitiba mostraram uma diminuição na mortalidade precoce e tardia para CA em ambos os gêneros. Isso poderia ser explicado, em parte, pelo acesso mais amplo aos serviços de diagnóstico e tratamento oncológico.

Há concentração de oferta dos serviços de quimioterapia e radioterapia nas regiões sul e sudeste do Brasil.²⁹

Em Salvador, observou-se decréscimo na mortalidade precoce por CA no sexo masculino. O CA de pulmão, de elevada letalidade, é o principal tumor a afetar essa população. Atualmente, o CA de pulmão é a principal causa de morte entre os homens na América do Norte e Europa e sua mortalidade vem aumentando significativamente na Ásia, América Latina e África.³⁰ No Brasil, o adenocarcinoma é a principal causa de mortalidade precoce em homens e relaciona-se à maior prevalência de tabagismo no sexo masculino.^{15,31} A queda da mortalidade por CA em Salvador pode ser atribuída às políticas públicas de prevenção ao tabagismo ao longo das últimas décadas, sendo que em 2004, Salvador apresentava a menor taxa de tabagismo do Brasil.³² Por outro lado, a mortalidade tardia por CA em Salvador apresentou aumento para homens e mulheres. Uma hipótese levantada para esse aumento no sexo feminino são as altas taxas de mortalidade por CA de mama, que representa a maior causa de mortalidade tardia

Tabela 3 – Três maiores causas de mortes específicas dos capítulos II e IX da CID 10 para as capitais mais populosas das cinco regiões brasileiras, 2015

Sexo/Faixa etária	Manaus		Salvador		Goiânia		São Paulo		Curitiba	
	Câncer	DAC	Câncer	DAC	Câncer	DAC	Câncer	DAC	Câncer	DAC
Feminino 30-69 anos	Colo de útero	DCV	Mama	DCV	Mama	DIC	Mama	DIC	Mama	DIC
	Mama	DIC	Cólon	DIC	Pulmões	DCV	Pulmões	DCV	Pulmões	DCV
	Pulmões	IAM	Pulmões	IAM	Colo de útero	IAM	Cólon	IAM	Cólon	IAM
Feminino ≥70 anos	Pulmões	DCV	Mama	DCV	Mama	DCV	Mama	DIC	Mama	DCV
	Colo de útero	DIC	Cólon	DIC	Cólon	DIC	Cólon	DCV	Cólon	DIC
	Mama	IAM	Pulmões	IAM	Pulmões	HIP	Pulmões	IAM	Pulmões	IAM
Masculino 30-69 anos	Estômago	DIC	Pulmões	DIC	Pulmões	DIC	Pulmões	DIC	Pulmões	DIC
	Pulmões	DCV	Próstata	DCV	Cólon	IAM	Cólon	IAM	Cólon	IAM
	Laringe	IAM	Faringe	IAM	Faringe	DCV	Estômago	DCV	Estômago	DCV
Masculino ≥70 anos	Próstata	DCV	Próstata	DCV	Próstata	DCV	Próstata	DIC	Próstata	DCV
	Pulmões	DIC	Pulmões	DIC	Pulmões	DIC	Pulmões	IAM	Cólon	DIC
	Estômago	IAM	Cólon	IAM	Cólon	IAM	Cólon	DCV	Pulmões	IAM

Fonte: DATASUS. DAC: doenças do aparelho circulatório; DCV: doenças cerebrovasculares; DIC: doenças isquêmicas do coração; IAM: infarto agudo do miocárdio; HIP: doenças hipertensivas. Para fins desta análise, IAM foi considerado causa separada das DIC, e o Código 069, do capítulo das DAC, e o Código 052, no capítulo de Câncer da Classificação Internacional de Doenças-10, não foram considerados para efeito de ranking das doenças.

feminina.¹⁵ As taxas de mortalidade por CA de mama na população brasileira têm apresentado variações geográficas, com tendência à estabilização na região sudeste, de declínio na região sul e de aumento nas regiões norte, nordeste e centro-oeste. Na região nordeste, no período entre 2000 a 2010, observou-se aumento de 100% na mortalidade por CA em mulheres brancas, com aumento populacional desse estrato em apenas 10%. Por outro lado, houve aumento na mortalidade em mulheres negras de 183%, com respectivo aumento demográfico de 58%.³³ Uma hipótese para explicar o aumento na taxa de mortalidade tardia por CA nos homens em Salvador é a grande porcentagem de população afrodescendente naquela capital. O CA de próstata é a principal causa de mortalidade tardia em homens no Brasil¹⁵ e um homem negro tem 1,6 mais chance de ser diagnosticado e 2,4 mais chances de morrer por CA de próstata que um homem branco.³⁴

Manaus apresenta as maiores singularidades em relação às demais capitais no tocante às curvas de mortalidade por DAC e CA. A mortalidade precoce por CA em mulheres apresentou aumento significativo. O principal CA é o de colo de útero,¹⁵ cujas taxas de mortalidade aumentaram nas regiões norte e nordeste.³⁵⁻³⁷ Para os homens de Manaus, as taxas de mortalidade precoce diminuíram, enquanto as de mortalidade tardia aumentaram. Os principais tipos de CA como causa de mortalidade precoce foi CA de estômago seguido de CA de pulmão. No Brasil, as taxas de mortalidade por CA de estômago cresceram consideravelmente após a idade de 59 anos. Na região norte, aumentos nas taxas de mortalidade foram identificados, para homens e mulheres, a partir de 75 anos.³⁷ A mortalidade por CA de próstata ainda cresce no Brasil, com uma vasta quantidade de casos subnotificados ou diagnosticados tardiamente.

Em Goiânia, houve aumento na mortalidade por CA em ambos os gêneros, nas faixas precoce e tardia. Nas mulheres, o principal CA na faixa de idade considerada precoce foi CA de mama. Isso pode ser explicado pela dificuldade do acesso ao diagnóstico adequado, uma vez que apenas 18% dos mamógrafos do estado de Goiás pertencem ao Sistema Único de Saúde (SUS) em contraponto a 80% daquela população que é dependente exclusivamente do SUS.^{38,39} Outro fator a influenciar esse efeito é a elevada média de idade da realização da primeira mamografia em Goiânia, 49 anos.⁴⁰

Diferenças de gênero nas tendências das curvas de mortalidade por DAC e CA

As taxas de mortalidade por DAC entre as mulheres foram menores que entre os homens em todas as capitais estudadas e em ambas as faixas etárias, precoce e tardia, e apresentaram declínio mais expressivo dessa taxa ao longo dos anos nas mulheres. Uma hipótese para esses achados é o fato de que as mulheres têm maior adesão aos programas de rastreamento e prevenção na atenção primária.

No tocante ao CA, há diferenças regionais na incidência dos diferentes tumores, com taxas de letalidade distintas. Por exemplo, os tumores do cólon já ocupam o segundo lugar em incidência em São Paulo, onde o CA de colo de útero caiu para a quarta posição. Em Manaus, o CA de colo de útero é o mais incidente.³⁷

O CA mais prevalente em mulheres no Brasil e na maioria das capitais estudadas é o CA de mama. O tratamento desse tumor se dá pela cirurgia, quimioterapia, radioterapia, assim como o uso de bloqueadores hormonais. Apesar de inúmeros avanços no tratamento, como o uso de exames imunohistoquímicos e agentes anti-HER₂, o acesso a esses tratamentos pelo sistema público foi um pouco mais tardio,

e muito provavelmente não impactou nos desfechos das pacientes analisadas neste trabalho.

Algumas limitações precisam ser consideradas na análise dos resultados ora apresentados. Destaca-se o fato de os dados serem oriundos das declarações de óbito, cuja imprecisão é notória. O diagnóstico do CA é confirmado por exames de imagem e/ou anatomopatológicos, que conferem maior fidedignidade. Já as DAC têm diagnóstico baseado em avaliação predominantemente clínica. Deve-se considerar que os dados apresentados referem-se à população urbana de grandes centros, e extrapolações para cidades de médio e pequeno porte podem não ser adequadas, e os dados não necessariamente reprodutíveis. Ainda, os determinantes de mortalidade podem sofrer interferência das políticas públicas e as estimativas de tendências podem ser modificadas por tais ações.

Conclusões

De modo geral e ressalvadas exceções regionais específicas, houve queda progressiva e expressiva da taxa de mortalidade por DAC nas capitais brasileiras estudadas em oposição à manutenção ou discreta elevação da mortalidade por câncer entre 2000 e 2015. Tais fenômenos concorrem para o cruzamento das curvas de mortalidade com perspectivas de predomínio de mortes por CA já ocorrido ou casos novos.

Referências

1. Martins WA; Moço ETM. Cardio-Oncologia: o preço do envelhecimento. *Rev Bras Cardiol.* 2012;25(3):164-6.
2. Mansur AP, Favarato D. trends in mortality rate from cardiovascular disease in Brazil, 1980-2012. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(1):20-5.
3. Mansur AP, Favarato D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of São Paulo: a 2011 update. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2):755-61.
4. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385(9963):117-71.
5. Mensah GA, Wei GS, Sorlie PD, Fine LJ, Rosenberg Y, Kaufmann PG, et al. Decline in cardiovascular mortality: possible causes and implications. *Circ Res.* 2017;120(2):366-80.
6. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1374-403.
7. de Souza MF, Alencar AP, Malta DC, Moura L, Mansur AP. Serial temporal analysis of ischemic heart disease and stroke death risk in five regions of Brazil from 1981 to 2001. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(6):735-40.
8. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 2ª ed. rev. ampl. Rio de Janeiro: Inca; 2012. [Internet] 2018. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/abc_do_cancer_2ed.pdf. Acesso em 05 de outubro/2018.
9. Driver JA, Djoussé L, Logroscino G, Gaziano JM, Kurth T. Incidence of cardiovascular disease and cancer in advanced age: prospective cohort study. *BMJ.* 2008;337:a2467.
10. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2388-98.
11. Capewell S, Ford ES, Croft JB, Critchley JA, Greenlund KJ, Labarthe DR, et al. Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America. *Bull World Health Organ.* 2010;88(2):120-30.
12. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation.* 2016;133(11):1104-14.
13. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):456S-460S.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Saúde Brasil 2015/2016: Uma análise da situação de saúde e da epidemia pelo vírus Zika e por outras doenças transmitidas pelo Aedes aegypti. Brasília, 2017. Disponível em: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/maio/12/2017-0135-vers-eletronica-final.pdf>. Acesso em: 05 outubro de 2018.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Informações de saúde (TABNET). [Acesso em 20 maio 2018]. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet>.
16. JoinPoint Trend Analysis Software. Versão 4.6.0.0. 2018 16 abril; [Cited in 2018 Oct 05]. Available from: <https://www-surveillance.cancer.gov/joinpoint/>.
17. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(22):2128-32.
18. Geiss LS, Wang J, Cheng YJ, Thompson TJ, Barker L, Yanfeng LI, et al. Prevalence and incidence trends for diagnosed diabetes among adults aged 20 to 79 years, United States, 1980-2012. *JAMA.* 2014;312(12):1218-26.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Martins WA, Rosa MLG; Obtenção de dados: Matos RCC, Silva WDS, Souza Filho EM; Análise e interpretação dos dados: Martins WA, Rosa MLG, Matos RCC, Silva WDS, Souza Filho EM; Análise estatística: Rosa MLG, Matos RCC, Silva WDS, Souza Filho EM; Obtenção de financiamento: Martins WA, Matos RCC; Redação do manuscrito: Martins WA, Rosa MLG, Matos RCC, Silva WDS, Souza Filho EM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Martins WA, Rosa MLG, Jorge AJL, Ribeiro ML, Silva EM.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela FAPERJ.

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.

19. Rosa LV, Issa JS, Salemi VMC, Younes RN, Kalil Filho R. Epidemiologia das doenças cardiovasculares e neoplasias: quando vai ocorrer o cruzamento das curvas? *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2009;19(4):526-34.
20. Wilson L, Bhatnagar P, Townsend N. Comparing trends in mortality from cardiovascular disease and cancer in the United Kingdom, 1983-2013: joinpoint regression analysis. *Popul Health Metr*. 2017;15(1):23.
21. Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Williams J, Rayner M, Townsend N. The epidemiology of cardiovascular disease in the UK 2014. *Heart*. 2015;101(15):1182-9.
22. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ*. 2012;344:d8059.
23. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation*. 2004;109(9):1101-7.
24. Weir HK, Anderson RN, Coleman King SM, Soman A, Thompson TD, Hong Y, et al. Heart disease and cancer deaths - trends and projections in the United States, 1969-2020. *Prev Chronic Dis*. 2016;13:E157.
25. Observatório de Oncologia. Câncer como a primeira causa de morte nos municípios brasileiros. [Acesso em 12 maio 2016]. Disponível em: <<https://observatoriodeoncologia.com.br/cancer-como-a-primeira-cao-de-morte-nos-municipios-brasileiros-em-2015/>> Acesso em: 05 de outubro de 2018.
26. Passos VM, Ishitani LH, Franco GC, Lana GC, Abreu DMX, Marinho MF, et al. Consistent declining trends in stroke mortality in Brazil: mission accomplished? *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(5):376-81.
27. Naghavi M, Makela S, Foreman K, O'Brien J, Pourmalek F, Lozano R, et al. Algorithms for enhancing public health utility of national causes-of-death data. *Popul Health Metr*. 2010;8:9.
28. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Functional Genomics and Translational Biology. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(1):315-53.
29. Mendonça GAS, Bustamante-Teixeira MT, Guerra MR, Moura L. Tendência e controle do câncer e os 20 anos de Sistema único de Saúde no Brasil. In: Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2008: 20 anos de SUS. Brasília; 2009. Série G: Estatística e Informação.
30. Novaes FT, Cataneo DC, Ruiz Junior RL, Defaveri J, Michelin OC, Cataneo AJM. Lung cancer: histology, staging, treatment and survival. *J Bras Pneumol*. 2008;34(8):595-600.
31. Malta DC, Stopa SR, Santos MAS, Andrade SSCA, Oliveira TP, Cristo EB, et al. Evolution of tobacco use indicators according to telephone surveys, 2006-2014. *Cad Saude Publica*. 2017;33(Suppl 3):e00134915.
32. Cavalcante TM. O controle do tabagismo no Brasil: avanços e desafios. *Rev Psiquiatr Clín*. 2005;32(5):283-300.
33. Soares LR, Gonzaga CM, Branquinho LW, Sousa AL, Souza MR, Freitas Junior R. Female breast cancer mortality in Brazil according to color. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015;37(8):388-92.
34. Jaratlerdsiri W, Chan EKF, Gong T, Petersen DC, Kalsbeek AMF, Venter PA, et al. Whole genome sequencing reveals elevated tumor mutational burden and initiating driver mutations in african men with treatment-naive, high-risk prostate cancer. *Cancer Res*. 2018. pii: canres.0254.2018.
35. Rocha TAH, Silva NC, Thomaz EBAF, Queiroz RCS, Souza MR, Lein A, et al. Primary health care and cervical cancer mortality rates in Brazil: a longitudinal ecological study. *J Ambul Care Manage*. 2017;40(Suppl 2):S24-S34.
36. Campos ZM. Mortalidade por neoplasias do trato genital inferior em Manaus: Estudo de correlação. 86 f. [Tese] Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz; 2004.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil – Rio de Janeiro: INCA, 2015.
38. Giusti ACBS, Salvador PTCO, Santos J, Meira KC, Camacho AR, Guimarães RM, et al. Trends and predictions for gastric cancer mortality in Brazil. *World J Gastroenterol*. 2016;22(28):6527-38.
39. Correa RS. Mamografia: Infraestrutura, cobertura, qualidade e risco do câncer radioinduzido em rastreamento oportunístico no Estado de Goiás. 2012. 214f. [Tese]. Goiás: Universidade Federal de Goiás; 2012.
40. Godinho ER, Koch HA. O perfil da mulher que se submete a mamografia em Goiânia-Uma contribuição a "bases para um programa de detecção precoce do câncer de mama". *Radiol Bras*. 2002;35(3):139-45.



Morte por Câncer e Doença Cardiovascular entre Dois Brasis

Death from Cancer and Cardiovascular Disease between Two Brasis

Sílvia Marinho Martins^{1,2} 

Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), Ambulatório de Doença de Dhagas e Insuficiência Cardíaca,¹ Recife, PE – Brasil
Real Hospital Portugues de Beneficencia em Pernambuco (Realcor),² Recife, PE – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Tendência das Taxas de Mortalidade por Doença Cardiovascular e Câncer entre 2000 e 2015 nas Capitais mais Populosas das Cinco Regiões do Brasil

Introdução

O envelhecimento da população tem-se configurado como uma das principais tendências mundiais nas prospecções de futuro, e o Brasil se firma dentro desse cenário aceleradamente. No entanto, em países como Japão, Suíça e Espanha, a expectativa de vida é estimada em mais de 83 anos; em outros, como Nigéria e Somália, as pessoas vivem, em média apenas até os 55 anos. No Brasil, a expectativa de vida em 2018 foi estimada em 71 anos.¹ A relação entre saúde e desenvolvimento é bastante complexa e apresenta inúmeras interações. Tanto a expectativa de vida como as principais causas de morte figuram como indicadores da qualidade de vida de uma região, de um país. Sinalizam sobre estilo de vida (e orientações de mudança adequadas), serviço prestado à comunidade na saúde preventiva e avanços em técnicas diagnósticas.² As condições de saúde são influenciadas pelo ambiente socioeconômico, já que indicadores de renda e nível educacional mais elevados traduzem-se em adoção de hábitos de vida mais saudáveis e, naturalmente, acesso a tratamentos mais eficazes.³

No passado, as doenças transmissíveis representavam a principal causa de morte. Entre os países de baixa renda, em 2016, 52% das mortes foram causadas por doenças transmissíveis, condições decorrentes da gravidez e parto e outras questões relacionadas com déficits nutricionais. Já nos países de renda elevada, essas mesmas causas foram responsáveis por, no máximo, 7% das mortes.⁴ Estima-se que, até 2030, a maioria dos países já tenha realizado a tão proclamada transição epidemiológica e esteja em um perfil de maior prevalência de doenças não transmissíveis.

Relação entre desenvolvimento econômico e mortalidade cardiovascular

Em 2016, entre as 56,9 milhões de mortes que ocorreram no mundo, a cardiopatia isquêmica e o acidente vascular encefálico foram os dois principais responsáveis e têm permanecido como

as principais causas de morte global nos últimos 15 anos. Ressalta-se, contudo, que as causas de mortalidade variam de acordo com o padrão de riqueza do país.⁴

Recente publicação apresenta dados sobre estudo multicêntrico, prospectivo, envolvendo 155.722 participantes de 21 países diferentes, em que foram avaliados fatores de risco e mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV). Os países foram estratificados de acordo com seu padrão de desenvolvimento econômico. Foi observado que a maioria das doenças e mortes relacionadas com o sistema cardiovascular pode ser atribuída a pequeno número de fatores modificáveis de risco: alguns com efeito importante, outros variando com o nível econômico do país. O estudo enfatiza, ainda, que as políticas de saúde devem concentrar-se em fatores de risco específicos. Por exemplo, a associação entre baixo nível educacional e doença e morte cardiovasculares foi fortemente identificada em países de baixo e médio desenvolvimento econômico. Em países desenvolvidos, 70% das DCV foram atribuídos a fatores de risco modificáveis (à exceção de poluição ambiental), com importante contribuição de fatores de risco metabólicos e tabagismo. Em países não desenvolvidos, 80% das doenças e mortes de etiologia cardiovascular foram atribuídos a fatores de risco modificáveis, com importante contribuição de fatores metabólicos, poluição ambiental e alimentação inadequada. A associação dos níveis educacionais com a morte é até maior que com a riqueza. A educação afeta múltiplas condições de vida desde a infância, incluindo morar e trabalhar em ambientes mais saudáveis, além de maior acesso a serviços de saúde. Reitera-se que, provavelmente, melhorias na educação diminuirão o número de mortes por diferentes condições, indicando que investimentos na área podem trazer amplo benefício para a saúde.⁵

Aspectos socioeconômicos da incidência de neoplasias malignas

A prevalência do câncer é relevante em todo o mundo. Em 2018, em nível global, uma em cada seis mortes foram relacionadas com esse grupo de doenças. As neoplasias malignas também são responsáveis por aproximadamente 70% das mortes em países de baixa e média renda.⁶

Alguns países ocidentais têm conseguido controlar a incidência de determinados tipos de câncer reduzindo a prevalência de fatores de risco clássicos, além de detecção precoce e tratamento adequado. No entanto, neoplasias de pulmão, mama e colo de útero continuam aumentando muito, devido a fatores de risco típicos dos países ocidentais, como tabagismo, obesidade, sedentarismo e alterações dos padrões reprodutivos. Órgãos como estômago, fígado e colo do

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Doença da Artéria Coronariana/fisiopatologia; Neoplasias/mortalidade; Epidemiologia.

Correspondência: Sílvia Marinho Martins •

Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), Ambulatório de Doença de Chagas e Insuficiência Cardíaca. Rua Alvares de Azevedo, 220, Santo Amaro. CEP 50100-040, Recife, PE – Brasil
E-mail: s.m.martins@uol.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200017>

útero também continuam apresentando elevada morbidade relacionada com infecção.

Países com alto desenvolvimento econômico continuam apresentando elevada incidência de câncer de pulmão, colorretal, de mama e próstata. No entanto, as taxas de mortalidade é que são distintas; enquanto há redução do número de mortes por câncer nos países desenvolvidos, há aumento nos não desenvolvidos. As taxas de mortalidade por neoplasias malignas vêm aumentando nos países de baixo nível de desenvolvimento, em virtude de elevação na prevalência de fatores de risco, como aumento do tabagismo, excesso de peso corporal e inatividade física, e melhor tratamento.⁷

O artigo “Tendência das Taxas de Mortalidade por Doença Cardiovascular e Câncer entre 2000 e 2015 nas Capitais mais Populosas das Cinco Regiões do Brasil”⁸ apresenta importantes conclusões sobre a incidência de câncer e doença cardiovascular em relação ao nível de desenvolvimento dentro do Brasil. Na Inglaterra, por exemplo, a taxa de mortalidade por DCV diminuiu mais que a das mortes por câncer. Em indivíduos com mais de 75 anos de idade, em particular, o impacto dos avanços conquistados em diagnóstico e tratamento sobre a taxa de mortalidade por câncer foi ainda menor. Em 2011, a taxa de mortalidade padronizada por idade para câncer excedeu a de DCV em ambos os sexos, no Reino Unido, muito antes do que é constatado no Brasil.⁹

Nos EUA, as taxas de mortalidade por câncer em adultos entre 45 e 64 anos diminuíram 19%, de 1999 a 2017, enquanto as taxas de mortalidade por doenças cardíacas diminuíram 22%, de 1999 a 2011, e depois aumentaram 4% de 2011 a 2017. A taxa de mortalidade por câncer sempre foi maior que a taxa de mortalidade por doenças cardíacas naquele país.¹⁰

Considerações finais

O Brasil segue, assim, com sua transformação demográfica e transição epidemiológica. O envelhecimento da população, como já comentado, é uma tendência previsível, permitindo o planejamento da sociedade e das pessoas para esse novo perfil. Como panorama nacional, nosso perfil demográfico já se assemelha ao das grandes nações. A parcela de idosos (maiores que 60 anos) cresce em ritmo mais acelerado que qualquer outra faixa etária no Brasil. No entanto, a transição epidemiológica segue com desigualdades: a parcela de brasileiros que vive em condições de moradia e renda semelhantes às de países desenvolvidos apresenta morbidade e mortalidade também similares às desses países; já o restante da população, que constitui a maior parte dos brasileiros, convive com a pobreza e os escassos recursos na atenção à saúde.

Foi demonstrada, recentemente, a correlação entre a variação evolutiva do Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* em municípios do Rio de Janeiro e a redução da mortalidade por doença arterial coronariana.¹¹ Mais uma vez destaca-se a importância da necessidade de melhores condições de vida para reduzir a mortalidade cardiovascular. Por este e outros motivos, Martins et al.,⁸ chamam atenção para a necessidade de fragmentar a discussão quanto à tendência de morte no Brasil pela distinção dos perfis encontrados, que correspondem a distintos PIB e indicadores de educação.

O grande desafio no Brasil será reconhecer esse novo perfil que se descortina e traçar estratégias direcionadas de acordo com as peculiaridades encontradas, levando à maior promoção de saúde para toda população de forma equânime.

Referências

1. World Health Rankings: live longer live better. [Cited in 2019 Dec 08]. Available from: <https://www.worldlifeexpectancy.com/world-health-rankings>.
2. Silva Júnior JB, Ramalho WM. Cenário epidemiológico do Brasil em 2033. Uma prospecção sobre as próximas duas décadas. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2015. [Citado em 12 dezembro de 2019]. Disponível em: https://saudeamanha.fiocruz.br/wp-content/uploads/2016/07/17-PJSSaudeAmanha_Texto0017_A4_07-01-2016.pdf.
3. Reis C, Barbosa L, Pimentel V. O desafio do envelhecimento populacional na perspectiva sistêmica da saúde. BNDES Setorial. 2016; 44:87-124. [Acesso em 29 novembro de 2019]. Disponível em: <https://web.bndes.gov.br/>
4. Organização Mundial da Saúde (WHO). Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)-Brasil. 10 Principais causas de morte no mundo. Folha Informativa. 2018. [Citado em 04 janeiro 2020]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5638:10-principais-causas-de-morte-no-mundo&Itemid=0
5. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mente A, Hystad A. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. Lancet. 2019 Sep 3. pii: S0140-6736(19)32008-2.
6. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/Brasil. Câncer. Folha Informativa. Setembro 2018. [Citado em 04 janeiro de 2020]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094
7. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends - an update. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. 2016;25(1):16-27.
8. Martins WA, Matos R, Rosa ML, Souza Silva WD, Souza Filho E, Jorge AJL, et al. Tendência das taxas de mortalidade por doença cardiovascular e câncer entre 2000 e 2015 nas capitais mais populosas das cinco regiões do Brasil. Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):199-206.
9. Wilson L, Bhatnagar P, Townsend N. Comparing trends in mortality from cardiovascular disease and cancer in the United Kingdom, 1983-2013: joinpoint regression analysis. Popul Health Metr. 2017;15 (1):23.
10. Curtin SC. Trends in cancer and heart disease death rates among adults aged 45-64: United States, 1999-2017. National Vital Statistics Reports 2019 May; 68(5):1-8. [Cited in 2010 November 12]. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr68/nvsr68_05-508.pdf
11. Soares GP, Klein CH, Souza e Silva NA, de Oliveira GMM. Evolution of mortality from diseases of the circulatory system and of gross domestic product per capita in the Rio de Janeiro state municipalities. Int J Cardiovasc Sci. 2018;31(2):123-32.



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

Previsão Prognóstica dos Parâmetros do Teste de Esforço Cardiopulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Fibrilação Atrial

Prognostic Prediction of Cardiopulmonary Exercise Test Parameters in Heart Failure Patients with Atrial Fibrillation

António Valentim Gonçalves,¹ Tiago Pereira-da-Silva,¹ Rui Soares,¹ Joana Feliciano,¹ Rita Ilhão Moreira,¹ Pedro Rio,¹ Ana Abreu,¹ Rui Cruz Ferreira¹

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

Resumo

Fundamento: A fibrilação atrial (FA) está associada ao aumento da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca (IC).

Objetivo: Avaliar se o risco de pacientes com FA pode ser estratificado com precisão em relação aos pontos de corte do teste de esforço cardiopulmonar (TECP) para seleção do transplante cardíaco (TC).

Métodos: Avaliação prospectiva de 274 pacientes consecutivos com IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 40\%$. O *endpoint* primário foi um composto de morte cardíaca ou TC urgente no seguimento de 1 ano. O *endpoint* primário foi analisado através de vários parâmetros do TECP para a maior área sob a curva e para o valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) em pacientes com FA e ritmo sinusal (RS) para detectar se os atuais pontos de corte para a seleção de TC podem estratificar com precisão o grupo com FA. Diferenças estatísticas com valor de $p < 0,05$ foram consideradas significativas.

Resultados: Havia 51 pacientes no grupo de FA e 223 no grupo RS. O *endpoint* primário foi maior no grupo FA (17,6% vs. 8,1%, $p = 0,038$). O valor de corte de pVO_2 para a seleção do TC mostrou um VPP de 100% e um VPN de 95,5% para o *endpoint* primário no grupo FA, com um VPP de 38,5% e um VPN de 94,3% no grupo RS. O valor de corte da inclinação VE/VCO_2 apresentou valores mais baixos de VPP (33,3%) e valor semelhante de VPN (92,3%) aos resultados de pVO_2 no grupo FA.

Conclusões: Apesar do fato de a FA apresentar um pior prognóstico para os pacientes com IC, o atual ponto de corte de pVO_2 para a seleção de TC pode estratificar com precisão esse grupo de alto risco. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):209-218)

Palavras-chave: Fibrilação Atrial/mortalidade; Pico do Fluxo Expiratório; Teste de Esforço; Consumo de Oxigênio; Insuficiência Cardíaca; Prognóstico.

Abstract

Background: Atrial fibrillation (AF) is associated with increased mortality in heart failure (HF) patients.

Objective: To evaluate whether the risk of AF patients can be precisely stratified by relation with cardiopulmonary exercise test (CPET) cut-offs for heart transplantation (HT) selection.

Methods: Prospective evaluation of 274 consecutive HF patients with left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$. The primary endpoint was a composite of cardiac death or urgent HT in 1-year follow-up. The primary endpoint was analysed by several CPET parameters for the highest area under the curve and for positive (PPV) and negative predictive value (NPV) in AF and sinus rhythm (SR) patients to detect if the current cut-offs for HT selection can precisely stratify the AF group. Statistical differences with a p -value < 0.05 were considered significant.

Results: There were 51 patients in the AF group and 223 in the SR group. The primary outcome was higher in the AF group (17.6% vs 8.1%, $p = 0.038$). The cut-off value of pVO_2 for HT selection showed a PPV of 100% and an NPV of 95.5% for the primary outcome in the AF group, with a PPV of 38.5% and an NPV of 94.3% in the SR group. The cut-off value of VE/VCO_2 slope showed lower values of PPV (33.3%) and similar NPV (92.3%) to pVO_2 results in the AF group.

Conclusions: Despite the fact that AF carries a worse prognosis for HF patients, the current cut-off of pVO_2 for HT selection can precisely stratify this high-risk group. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):209-218)

Keywords: Atrial Fibrillation/mortality; Peak Expiratory Flow Rate; Exercise Test; Oxygen Consumption; Heart Failure; Prognosis.

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

Correspondência: António Valentim Gonçalves •

Rua de Santa Marta, 50. 1169-1024, Lisboa - Portugal

E-mail: antonio.a.goncalves.14@gmail.com

Artigo recebido em 05/09/2018, revisado em 03/03/2019, aceito em 10/04/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180193>

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) e a fibrilação atrial (FA) frequentemente coexistem,¹ com a FA ocorrendo, de acordo com alguns relatos, em mais de 50% dos pacientes com IC e a mesma em mais de um terço dos pacientes com FA.² Como a carga de cada uma dessas condições está aumentando, elas foram chamadas de as duas novas epidemias de doenças cardiovasculares (DCV).³

A presença de FA em pacientes com IC está associada a consequências hemodinâmicas adversas, que podem exacerbar a IC, aumentando a morbidade e a mortalidade.⁴⁻⁶

O teste de esforço cardiopulmonar (TECP) é um poderoso preditor de mortalidade em pacientes com IC e é utilizado como critério padrão para a necessidade de transplante cardíaco (TC),⁷ com pico de consumo de O₂ (pVO₂) e a razão entre ventilação e produção de CO₂ (inclinação VE/VCO₂) como as ferramentas de avaliação de risco mais utilizadas.⁸ Entretanto, há menos informações sobre se os pacientes com IC e FA podem ser estratificados com precisão com os atuais pontos de corte do TECP objetivando a seleção para o TC. Como a combinação de IC e FA resulta em um prognóstico pior, um encaminhamento oportuno para TC ou suporte circulatório mecânico pode ser extraordinariamente importante para reduzir o efeito prognóstico negativo da FA em pacientes com IC.

O presente estudo busca comparar a importância prognóstica dos parâmetros do TECP nos pacientes com IC em FA *versus* aqueles em ritmo sinusal (RS).

Métodos

A investigação foi realizada em conformidade com os princípios descritos na Declaração de Helsinque. O comitê de ética institucional aprovou o protocolo do estudo. Todos os pacientes forneceram o consentimento informado por escrito.

População de pacientes e protocolo de estudo

O estudo incluiu uma análise de centro único de 274 pacientes consecutivos com IC encaminhados à nossa instituição com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 40\%$ e classe II ou III da *New York Heart Association* (NYHA), de 2009 a 2016. Todos os pacientes foram encaminhados para avaliação pela equipe de insuficiência cardíaca e possível indicação para transplante cardíaco ou suporte circulatório mecânico. Pacientes com TC eletivo durante o período de seguimento (pacientes com indicação de TC e o coração ficou disponível no primeiro ano de seguimento) foram excluídos da análise.

O seguimento prospectivo incluiu avaliação inicial dentro de um período de um mês em cada paciente com:

- Dados clínicos, incluindo etiologia da IC, dispositivos implantados, medicamentos, comorbidades, classe NYHA e escore do *Heart Failure Survival Score* (HFSS);⁹

- Dados laboratoriais;
- Dados eletrocardiográficos;
- Dados ecocardiográficos;
- Dados do CPET.

Os pacientes foram excluídos se uma das seguintes condições estivesse presente:

- Idade < 18 anos;
- Revascularização coronária percutânea planejada ou cirurgia cardíaca;
- TC eletivo no período de seguimento;
- Comorbidades causando limitações ao exercício (doença cerebrovascular, comprometimento musculoesquelético ou doença vascular periférica grave);
- TC anterior.

Acompanhamento e endpoint

Todos os pacientes foram acompanhados por 12 meses a partir da data de realização dos exames complementares mencionados.

O endpoint primário foi composto de morte cardíaca ou TC urgente (ocorrendo durante uma hospitalização não planejada com dependência de inotrópicos devido a piora da IC). Os dados foram obtidos nas consultas ambulatoriais e na revisão dos prontuários, e foram complementados com uma entrevista telefônica padronizada para todos os pacientes aos 12 meses de seguimento. Os endpoints secundários incluíram mortalidade por todas as causas, morte súbita cardíaca e morte por piora da IC.

Definição da FA

Apenas FA persistente ou permanente foi considerada para a análise. O diagnóstico foi feito através de registro eletrocardiográfico na avaliação inicial.

Teste de esforço cardiopulmonar

Um TECP máximo em esteira limitado por sintomas foi realizado utilizando o protocolo de Bruce modificado (esteira GE Marquette Series 2000). A análise de gases foi precedida pela calibração do equipamento. A ventilação por minuto, a captação de oxigênio e a produção de dióxido de carbono foram adquiridas respiração-a-respiração, utilizando um analisador de gás SensorMedics Vmax 229. O pVO₂ foi definido como a maior média de 30 segundos alcançada durante o exercício e foi normalizado para a massa corporal.¹⁰

O limiar anaeróbico foi determinado pela combinação dos métodos padrão (inclinação V preferencialmente e equivalentes ventilatórios). A inclinação VE/VCO₂ foi calculada por regressão linear de mínimos quadrados, utilizando dados adquiridos ao longo de todo o exercício. Vários parâmetros compostos do TECP também foram calculados. Os pacientes foram incentivados a realizar exercícios até o quociente respiratório (QR) ser $\geq 1,10$.

Análise estatística

Todas as análises comparam pacientes com FA e pacientes com RS. Os dados foram analisados no software *Statistical Package for the Social Science* para Windows, versão 24.0 (SPSS Inc, Chicago IL). As características basais foram resumidas como frequências (porcentagens) para variáveis categóricas, como médias e desvios padrão para variáveis

contínuas quando a normalidade foi verificada e como mediana e intervalo interquartil quando a normalidade não foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste *t* de Student para amostras independentes ou o teste de Mann-Whitney, quando a normalidade não foi verificada, foram utilizados para a análise das variáveis.

Os modelos de riscos proporcionais de Cox univariado e multivariado foram aplicados, sendo os valores de *P* para análises de tempo até o evento baseados em testes de *log-rank* e razões de risco para efeitos do tratamento e intervalos de confiança de 95% apresentados para estudar o *endpoint* combinado, considerando o tempo de seguimento de 12 meses.

Para selecionar pacientes que se beneficiariam da seleção precoce para TC ou suporte circulatório mecânico, o *endpoint* primário foi analisado por vários parâmetros do TECP para a maior área sob a curva (AUC) nos 12 meses de seguimento. O teste de Hanley & McNeil foi utilizado para comparar duas curvas de características operacionais do receptor (ROC) correlacionadas.¹¹

O valor de corte recomendado pela diretriz de pVO_2 ($pVO_2 \leq 12$ mL/kg/min ou ≤ 14 mL/kg/min sem betabloqueadores) e da inclinação VE/VCO_2 (inclinação $VE/VCO_2 > 35$ com um $QR < 1,05$) para a seleção de TC⁷ foi analisado (e comparados para o valor preditivo positivo e negativo (VPP e VPN), respectivamente) em nossa população de pacientes com FA e RS.

Diferenças estatísticas com valor de $p < 0,05$ foram consideradas significativas.

Resultados

Visão geral dos grupos FA e RS

Um total de 274 pacientes foram incluídos no estudo, com 51 pacientes no grupo FA e 223 no grupo RS. As características basais dos grupos RS e FA são apresentadas e comparadas na Tabela 1.

Em relação aos dados clínicos, os pacientes com FA eram mais velhos ($57,96 \pm 8,61$ vs. $52,61 \pm 12,53$, $p < 0,001$) e havia menor porcentagem de mulheres.

Os medicamentos com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), betabloqueadores (BB) e antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (MRAs) foram semelhantes e altamente prevalentes em ambos os grupos, e não foram encontradas diferenças em relação ao cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) e terapia de ressincronização cardíaca (TRC) entre os dois grupos. Não houve diferenças significativas para sódio e NT-proBNP, mas os valores da taxa de filtração glomerular (TFG) foram menores no grupo FA ($65,03 \pm 29,05$ vs. $76,84 \pm 30,20$, $p = 0,012$). Uma porcentagem maior de disfunção ventricular direita (40,0% VS 13,0%, $p < 0,001$) e menores valores de FEVE ($24,96 \pm 7,44$ vs. $27,91 \pm 7,23$, $p = 0,010$) revelaram pior função biventricular no grupo FA.

Os dados do TECP não mostraram diferenças em relação aos parâmetros da frequência cardíaca, mas o grupo FA apresentou menor pressão arterial basal e pressão arterial sistólica (PAS) máxima. Diferenças significativas entre os dois

grupos também foram observadas com medidas prognósticas do TECP, com pior status no grupo FA, demonstrado pela menor duração do TECP, pVO_2 , inclinação da eficiência do consumo de oxigênio (OUES), tempo para o limiar anaeróbio (LA), pVO_2 no LA e uma inclinação VE/VCO_2 mais alta (Tabela 1).

Endpoints primário e secundário

Em 1 ano, o *endpoint* primário (morte cardíaca ou TC urgente) ocorreu em 27 (9,9%) pacientes, conforme mostrado na Tabela 2. Nenhum paciente necessitou de suporte circulatório mecânico. O grupo FA teve mais eventos em relação ao desfecho combinado (17,6% vs. 8,1%, $p = 0,038$), com mortalidade cardíaca isolada mostrando uma tendência para pior prognóstico no grupo FA (11,8% vs. 5,4%, $p = 0,097$), sem diferença estatisticamente significativa em relação à TC urgente (5,9% vs. 2,7%, $p = 0,249$).

Os *endpoints* secundários mostraram maior mortalidade por todas as causas (17,6% vs. 6,3%, $p = 0,008$) e maior morte súbita cardíaca (7,8% vs. 2,2%, $p = 0,043$) no grupo FA, sem diferença quanto à morte por piora da IC (3,9% vs. 3,1%, $p = 0,777$).

Os dados completos da análise univariada de Cox para predição do *endpoint* primário são apresentados na Tabela 3 e na Tabela 4.

O HFSS, Sódio, NTproBNP, disfunção ventricular direita, FEVE, duração do TECP, recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto após o término do TECP (RFC1) e PAS inicial e máxima durante o TECP foram preditores do *endpoint* primário em ambos os grupos,

Com exceção do RFC1, os parâmetros de frequência cardíaca (FC) durante o TECP foram preditores apenas do *endpoint* primário no grupo FA, visto com valores mais baixos de FC máxima, valores mais baixos de FC máxima (%), valores mais baixos da FC máxima prevista (%) e uma variação menor da FC durante o exercício, para pacientes com FA para os quais o *endpoint* primário ocorreu e para aqueles em quem o mesmo não ocorreu, respectivamente (Tabela 4). Por outro lado, o uso de BB foi um preditor apenas do *endpoint* primário no grupo RS (Tabela 3),

Relação entre os parâmetros prognósticos do TECP e desfecho primário

O poder de prever o resultado primário pelos parâmetros do TECP está representado no índice suplementar. A análise univariada de Cox mostra que pVO_2 , pVO_2 (%) previsto, pVO_2 no LA, VE/VCO_2 e OUES são preditores do desfecho primário em ambos os grupos ($p < 0,05$ para todos).

Além da análise de Cox, esses parâmetros do TECP foram analisados para obter a maior AUC no período de seguimento de 12 meses. No grupo RS, a inclinação VE/VCO_2 apresentou o maior valor de AUC (0,906), seguido pelo pVO_2 previsto (%) (0,903), com OUES apresentando o menor valor de AUC (0,798). Apesar dessas diferenças numéricas, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa quando o teste de Hanley&McNeil foi aplicado para comparar os diferentes valores da AUC dos parâmetros do TECP.

Tabela 1 – Características basais dos grupos FA e RS

	RS - n = 223	FA - n = 51	p para ≠ entre grupos
Dados clínicos - características			
Idade	52,61 ± 12,53	57,96 ± 8,61	< 0,001
Sexo feminino (%)	61 (27,4%)	6 (11,8%)	0,019
IMC (kg/m ²)	26,80 ± 4,07	27,47 ± 4,78	0,361
Etiologia isquêmica (%)	90 (40,4%)	14 (27,5%)	0,087
IECA/ARA (%)	211 (96,3%)	50 (98,0%)	0,544
BB (%)	179 (80,3%)	40 (78,4%)	0,768
MRA (%)	184 (72,2%)	38 (74,5%)	0,677
Diabetes (%)	43 (21,4%)	10 (22,7%)	0,846
DCI basal (%)	109 (49,8%)	27 (52,9%)	0,493
TRC basa (%)	48 (21,5%)	12 (23,5%)	0,781
HFSS	8,77 ± 0,95	8,22 ± 0,93	< 0,001
Dados laboratoriais			
Taxa de filtração glomerular (mL/min)	76,84 ± 30,20	65,03 ± 29,05	0,012
Sódio (mEq/L)	137,8 (135,7-139,3)	136,9 (133,6-139,3)	0,052
NT-proBNP (pg/mL)	2.046,79 ± 2.223,07	3.247,38 ± 4.578,571	0,097
Dados ecocardiográficos			
DDVE (mm/m ²)	38 (35-43)	38 (35-43)	0,237
FEVE (%)	29 (22-34)	26 (20-30)	0,010
IM III-IV (%)	87 (39,0%)	12 (23,5%)	0,073
Disfunção do VD (%)	29 (13,0%)	22 (40%)	< 0,001
Dados do TECP			
FC inicial	82 (72-92)	83 (70-100)	0,232
FC máxima	137 (121-157)	130 (115-179)	0,747
FC máxima prevista (%)	82,77 ± 12,86	86,88 ± 23,37	0,230
Delta FC durante exercício	53 (39-71)	52 (34-64)	0,636
RFC1	17 (12-26)	16 (10-25)	0,624
PAS Inicial	115 (110-125)	1.110 (100-120)	0,026
PAS máxima	155,30 ± 26,83	145,92 ± 28,98	0,028
Duração do TECP (min)	10,83 ± 3,99	8,53 ± 4,30	< 0,001
Pico QR	1,10 ± 0,09	1,11 ± 0,09	0,340
pVO ₂ (mL/kg/min)	20,27 ± 5,54	17,81 ± 5,55	0,005
pVO ₂ previsto (%)	68,12 ± 17,65	63,12 ± 18,29	0,072
Inclinação VE/CO ₂	30,64 ± 6,78	34,33 ± 8,88	0,006
OUES	1,83 ± 0,58	1,64 ± 0,60	0,035
LA time (minutos)	7,49 ± 3,44	5,49 ± 3,63	< 0,001
pVO ₂ (mL/kg/min) no LA	16,35 ± 4,29	14,29 ± 4,32	0,002

Os valores são média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil); Os valores de p são calculados pelo teste t de Student para amostras independentes ou pelo teste U de Mann-Whitney, conforme apropriado. IMC: índice de massa corporal; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; ARA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; BB: betabloqueadores; MRA: antagonistas do receptor de mineralocorticoide; DCI: desfibrilador-cardioversor implantável; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; HFSS: Heart Failure Survival Score; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IM: insuficiência mitral; VD: ventrículo direito; FC: frequência cardíaca; RFC: recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto após o término do TECP; PAS: pressão arterial sistólica; TECP: teste de esforço cardiopulmonar; QR: quociente respiratório; LA: limiar anaeróbico.

No grupo de FA, o pVO_2 previsto (%) (0,878) e o pVO_2 (0,869) apresentaram os maiores valores de AUC. Da mesma forma que no grupo RS, a OUES apresentou o menor valor de AUC (0,833), mas nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada quando o teste de Hanley&McNeil foi aplicado para comparar esses parâmetros. O teste de Hanley&McNeil foi aplicado para comparar cada parâmetro da AUC do TECP nos grupos FA versus RS também, sem diferença estatisticamente significativa. A análise multivariada de Cox (Tabela 5) mostrou que quando o pVO_2 e a inclinação VE/VCO_2 são analisados juntos, diferenças significativas foram encontradas entre os grupos RS e FA.

No grupo RS, o pVO_2 perdeu seu poder preditivo ($p = 0,280$), enquanto a inclinação VE/VCO_2 permaneceu preditiva do desfecho primário ($p = 0,001$). No grupo FA, a inclinação VE/VCO_2 perdeu seu poder preditivo ($p = 0,398$)

e o pVO_2 mostrou uma tendência de predição do desfecho primário ($p = 0,091$).

Resultados semelhantes foram encontrados na análise multivariada de Cox do pVO_2 previsto (%) e da inclinação VE/VCO_2 no grupo FA ($p = 0,094$ e $p = 0,145$, respectivamente), enquanto no grupo RS houve diferença, pois o pVO_2 previsto (%) ($p = 0,006$) e a inclinação VE/VCO_2 ($p = 0,033$) mantiveram seu poder preditivo ($p = 0,006$), enquanto o pVO_2 não o manteve ($p = 0,280$).

A OUES perdeu seu poder preditivo na análise multivariada de Cox nos grupos RS e FA quando comparado com pVO_2 ($p = 0,948$ e $p = 0,539$, para o grupo RS e FA respectivamente) e quando comparado com a inclinação VE/VCO_2 ($p = 0,503$ e $p = 0,701$, para os grupos RS e FA, respectivamente).

Valor de corte para a seleção da TC: VPP e VPN para o desfecho primário

A análise univariada de Cox para o desfecho primário dos dois pontos de corte recomendados do TECP para a seleção do TC⁷ ($pVO_2 \leq 12$ mL/kg/min ou ≤ 14 mL/kg/min sem BB e inclinação $VE/VCO_2 \leq 35$) está representada na Tabela 6, mostrando que nos dois grupos, os dois pontos de corte continuaram sendo preditores do desfecho.

No $pVO_2 \leq 12$ mL/kg/min ou ≤ 14 mL/kg/min sem BB, o VPP para o desfecho primário foi de 100% no grupo FA e 38,5% no grupo SR (Tabela 7), com VPN de 95,5% e 94,3% nos grupos FA e RS, respectivamente. Valores mais altos foram encontrados quando a análise excluiu pacientes que não recebiam BB, com VPP de 100% e 75% e VPN de 97,1% e 95,3% para os grupos FA e RS, respectivamente.

Na inclinação $VE/VCO_2 > 35$ (Tabela 7), foram relatados valores mais baixos de VPP (33,3% e 29,8% para os grupos

Tabela 2 – Eventos adversos aos 12 meses de seguimento

Eventos adversos aos 12 meses de seguimento	RS - n (%)	FA - n (%)	p
Endpoint combinado	18 (8,1%)	9 (17,6%)	0,038
Mortalidade total	14 (6,3%)	9 (17,6%)	0,008
Mortalidade cardíaca	12 (5,4%)	6 (11,8%)	0,097
Morte súbita cardíaca	5 (2,2%)	4 (7,8%)	0,043
Morte por piora na IC	7 (3,1%)	2 (3,9%)	0,777
TC urgente	6 (2,7%)	3 (5,9%)	0,249
Suporte circulatório mecânico	0 (0%)	0 (0%)	1,000

FA: fibrilação atrial; RS: ritmo sinusal; IC: insuficiência cardíaca; TC: transplante cardíaco.

Tabela 3 – Análise univariada de riscos proporcionais de Cox (parâmetros que não são do TECP)

Características	Todos				RS				FA			
	Wald	HR	IC95%	p	Wald	HR	IC95%	p	Wald	HR	IC95%	p
Idade	0,092	0,995	0,965-1,026	0,762	0,768	0,984	0,950-1,020	0,381	0,057	1,010	0,933-1,093	0,811
Sexo	0,524	0,699	0,265-1,845	0,469	1,041	0,525	0,152-1,812	0,308	1,188	2,397	0,498-11,547	0,276
IMC	1,175	0,947	0,859-1,045	0,278	0,183	0,974	0,863-1,099	0,669	1,906	0,887	0,748-1,052	0,167
Betabloqueador	5,139	2,469	1,130-5,393	0,023	4,259	2,713	1,051-6,998	0,039	0,877	1,941	0,484-7,779	0,349
Diabetes	0,130	1,197	0,451-3,174	0,718	0,027	0,910	0,297-2,792	0,869	0,691	2,416	0,302-19,326	0,406
TRC basal	1,614	1,995	0,687-5,790	0,204	1,047	2,160	0,494-9,446	0,306	1,807	2,940	0,610-14,167	0,179
HFSS	34,893	0,233	0,144-0,378	< 0,001	22,674	0,233	0,128-0,424	< 0,001	8,600	0,243	0,095-0,626	0,003
Taxa de filtração glomerular	3,520	0,586	0,971-1,101	0,061	2,578	0,985	0,967-1,003	0,108	0,205	0,994	0,969-1,020	0,650
Sódio	27,303	0,787	0,720-0,861	< 0,001	14,635	0,766	0,668-0,878	< 0,001	7,668	0,839	0,726-0,947	0,006
NT-proBNP	20,456	8,212	2,234-12,367	< 0,001	15,171	6,263	1,894-10,223	< 0,001	3,187	2,335	1,285-4,534	0,004
DDVE ⁶	5,670	1,072	1,012-1,135	0,017	3,001	1,077	0,990-1,171	0,083	1,443	1,049	0,970-1,135	0,230
FEVE ⁷	18,934	0,887	0,840-0,936	< 0,001	13,810	0,884	0,828-0,943	< 0,001	3,351	0,912	0,826-0,998	0,049
Disfunção do VD ⁸	21,377	3,758	2,144-6,588	< 0,001	6,160	2,846	1,246-6,499	0,013	8,346	4,267	1,594-11,419	0,004

HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; HFSS: Heart Failure Survival Score; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito.

Tabela 4 – Análise univariada de riscos proporcionais de Cox (parâmetros do TECP)

Características	Todos				RS				FA			
	Wald	HR	IC95%	p	Wald	HR	IC95%	p	Wald	HR	IC95%	p
FC inicial	0,220	1,006	0,983-1,029	0,639	2,265	1,024	0,993-1,056	0,132	1,414	0,977	0,940-1,015	0,234
FC máxima	6,259	0,982	0,967-0,996	0,012	0,644	0,992	0,974-1,011	0,422	5,706	0,973	0,951-0,995	0,017
FC máxima (%) prevista	8,343	0,962	0,937-0,968	0,004	1,864	0,975	0,941-1,011	0,172	5,590	0,958	0,924-0,993	0,018
Delta FC durante exercício	10,141	0,969	0,951-0,988	0,001	3,324	0,979	0,956-1,002	0,068	6,527	0,960	0,930-0,991	0,011
RFC1	22,484	0,837	0,778-0,901	< 0,001	15,623	0,829	0,755-0,910	< 0,001	5,939	0,869	0,777-0,973	0,015
PAS inicial	13,913	0,946	0,919-0,974	< 0,001	8,317	0,951	0,919-0,984	0,004	4,346	0,939	0,885-0,996	0,037
PAS máxima	21,896	0,959	0,943-0,976	< 0,001	12,029	0,964	0,945-0,984	0,001	7,205	0,954	0,922-0,987	0,007
Duração do TECP (min)	26,781	0,756	0,681-0,841	< 0,001	20,636	0,730	0,637-0,836	< 0,001	4,009	0,838	0,704-0,996	0,048

HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confiança; FC: frequência cardíaca; RFC1: recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto após o término do TECP; PAS: pressão arterial sistólica; TECP: teste de esforço cardiopulmonar.

Tabela 5 – Análise multivariada de Cox dos parâmetros prognósticos do TECP

Análise multivariada de Cox	RS			FA		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
1) pVO ₂ vs. inclinação VE/VCO ₂						
pVO ₂	0,910	0,766-1,080	0,280	0,759	0,551-1,045	0,091
Inclinação VE/VCO ₂	1,117	1,045-1,194	0,001	1,050	0,937-1,177	0,398
2) pVO ₂ (%) previsto vs. inclinação VE/VCO ₂						
pVO ₂ (%)	0,933	0,888-0,981	0,006	0,942	0,879-1,010	0,094
Inclinação VE/VCO ₂	1,070	1,005-1,139	0,033	1,078	0,974-1,193	0,145
3) OUES vs. inclinação VE/VCO ₂						
OUES	1,508	0,388-5,864	0,553	0,624	0,056-6,975	0,701
Inclinação VE/VCO ₂	1,170	1,090-1,256	< 0,001	1,123	1,002-1,258	0,046
4) pVO ₂ vs. OUES						
pVO ₂	0,742	0,597-0,922	0,007	0,623	0,482-0,907	0,014
OUES	1,061	0,183-6,153	0,948	2,335	0,156-34,907	0,539

TECP: teste de esforço cardiopulmonar; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; pVO₂: pico de consumo de O₂; OUES: inclinação da eficiência do oxigênio.

Tabela 6 – Análise univariada de Cox para o desfecho primário dos dois pontos de corte recomendados para o teste de esforço cardiopulmonar para a seleção do transplante cardíaco

	RS			FA		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
pVO ₂ ≤ 12 mL/kg/min	8,673	3,048-24,680	< 0,001	44,220	8,686-225,129	< 0,001
Inclinação VE/VCO ₂ > 35	20,858	5,985-72,696	< 0,001	5,613	1,164-27,059	0,032

RS: ritmo sinusal; FA: fibrilação atrial; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; pVO₂: pico de consumo de O₂.

FA e RS, respectivamente), com VPN semelhante ao pVO_2 (92,3% e 98,3% para os grupos FA e RS, respectivamente).

Discussão

A presença de FA está associada a um efeito prognóstico negativo na IC, com aumento de mortalidade de 50 a 90% e progressão da IC no *Framingham Heart Study*,¹² Nossa população revelou algumas diferenças basais entre os grupos RS e FA, com alguns dos marcadores prognósticos descritos anteriormente da IC, pois os pacientes com FA eram mais velhos,^{13,14} apresentavam menor TFC,¹⁵⁻¹⁷ com pior função do ventrículo direito¹⁸ e menor FEVE.^{19,20} Em relação aos parâmetros do TECP, nossos pacientes com FA revelaram uma capacidade de exercício menor do que os pacientes com RS, pois apresentavam uma inclinação VE/VCO_2 mais alta e menor duração do TECP, pVO_2 , OUES, tempo para LA e pVO_2 em LA. Como esperado, essas diferenças se converteram em pior prognóstico no grupo FA, com um aumento de 2 vezes nos eventos de *endpoint* primário (17,6% vs, 8,1%, $p = 0,038$) e aumento de 3 vezes na mortalidade por todas as causas (17,6% vs. 6,3%, $p = 0,008$) no seguimento de 1 ano.

A maioria dos preditores do *endpoint* primário foram preditores para ambos os grupos RS e FA. Foram incluídos neste grupo o HFSS,²¹ Sódio,²² NTproBNP,²³⁻²⁵ disfunção do ventrículo direito,¹⁸ menor FEVE,^{19,20} duração do TECP, RFC1²⁶ e PAS inicial e máxima durante o TECP,²⁷ sendo todos descritos anteriormente como marcadores prognósticos em pacientes com IC.

Foram encontradas diferenças em relação à FC máxima e variação da FC durante o exercício, com valores mais baixos nos pacientes com FA, prevendo o desfecho primário apenas nesse grupo.

Pacientes que não recebiam BB foram preditivos do desfecho primário somente no grupo RS, mas não no grupo FA. Se isso está de acordo com outros estudos que não revelaram benefício prognóstico do BB no grupo com FA de pacientes com IC²⁸⁻³⁰ ou devido a uma análise de baixa potência, uma vez que apenas 11 pacientes do grupo com FA não estavam recebendo BB não pode ser garantido,

Valor de corte para a seleção do TC: VPP e VPN para o desfecho primário

Ainda não foi estudado especificamente se os pacientes com IC e FA podem ser estratificados com precisão com os atuais pontos de corte do TECP para a seleção de TC. O valor de corte para pVO_2 mostrou um VPP para o desfecho primário de 100% no grupo FA e 38,5% no grupo RS, com um VPN de 95,5% e 94,3% nos grupos FA e RS, respectivamente. Portanto, apesar da FA apresentar um prognóstico pior em pacientes com IC, o atual ponto de corte do pVO_2 para a seleção de TC pode estratificar com precisão esses pacientes de alto risco, sem nenhum paciente sob o ponto de corte sendo diagnosticado erroneamente como paciente de alto risco e menos de 5% pacientes acima do ponto de corte com desfecho primário no seguimento de 1 ano (Figura 1).

Esses resultados sugerem que os pacientes sob o ponto de corte de pVO_2 devem ser tratados adequadamente, considerando-se encaminhar rapidamente para TC ou suporte circulatório mecânico, uma vez que o tratamento médico está associado a resultados negativos em um período de 1 ano, e que podemos estar relativamente seguros em relação aos desfechos de 1 ano dos pacientes acima do ponto de corte.

Em relação aos pacientes com RS, os menores riscos associados são responsáveis por um menor VPP acima do ponto de corte do pVO_2 . O VPP aumentou de 38,5% para 75%, quando a análise excluiu pacientes que não recebiam BB. O VPN permanece alto nesse grupo (94,3%). Durante o exercício, tanto a produção de CO_2 quanto a ventilação aumentam de maneira constante, mas em pacientes com IC, a inclinação da proporção aumenta.³¹

Estudos anteriores confirmaram o impacto prognóstico de VE/VCO_2 em pacientes com IC, com valores mais altos associados a piores desfechos.³²⁻³⁵ Entretanto, o valor de VE/VCO_2 em pacientes com FA e com IC não está tão bem estabelecido, com diferenças nos resultados em alguns estudos.^{36,37}

Em nosso estudo, com uma inclinação $VE/VCO_2 > 35$, foram relatados valores mais baixos de VPP (33,3% e 29,8% para os grupos FA e RS, respectivamente), com VPN semelhante em comparação aos resultados de pVO_2 (92,3% e 98,3% para os Grupos FA e RS, respectivamente, figura 1). O poder de predizer o desfecho primário pela inclinação VE/VCO_2 revelou uma AUC de 0,906 para o grupo RS (o mais alto de todos os parâmetros TECP analisados) e 0,844 no grupo FA, sem diferença estatisticamente significante ao comparar os diferentes valores de AUC dos parâmetros TECP. Essas diferenças no VPP podem sugerir que, apesar da inclinação VE/VCO_2 ser pelo menos tão boa para a avaliação prognóstica em pacientes com IC quanto o pVO_2 , o ponto de corte a ser utilizado com a inclinação VE/VCO_2 não está tão bem estabelecido como o ponto de corte para pVO_2 em pacientes com FA.

Um estudo anterior mostrou que, em uma análise multivariada de Cox, o pVO_2 foi identificado como único preditor significativo de eventos cardíacos em pacientes com IC em RS e a inclinação VE/VCO_2 em pacientes com FA.³⁸ Nossos resultados, no entanto, não coincidem com os resultados anteriores. De fato, nossa análise multivariada de Cox (Tabela 5) mostrou que quando o pVO_2 e a inclinação

Tabela 7 – Proporção de pacientes classificados corretamente aos 12 meses de seguimento

	FA	RS
$pVO_2 \leq 12$ mL/kg/min ou ≤ 14 mL/kg/min sem BB	7/7 - 100%	5/13 - 38,5%
$pVO_2 > 12$ mL/kg/min ou > 14 mL/kg/min sem BB	42/44 - 95,5%	198/210 - 94,3%
$pVO_2 \leq 12$ mL/kg/min apenas em pacientes recebendo BB	5/5 - 100%	6/8 - 75%
$pVO_2 > 12$ mL/kg/min apenas em pacientes recebendo BB	34/35 - 97,1%	161/169 - 95,3%
Inclinação $VE/VCO_2 > 35$	7/21 - 33,3%	14/47 - 29,8%
Inclinação $VE/VCO_2 \leq 35$	28/30 - 92,3%	173/176 - 98,3%

FA: fibrilação atrial; RS: ritmo sinusal; pVO_2 : pico de consumo de O_2 ; BB: betabloqueadores.

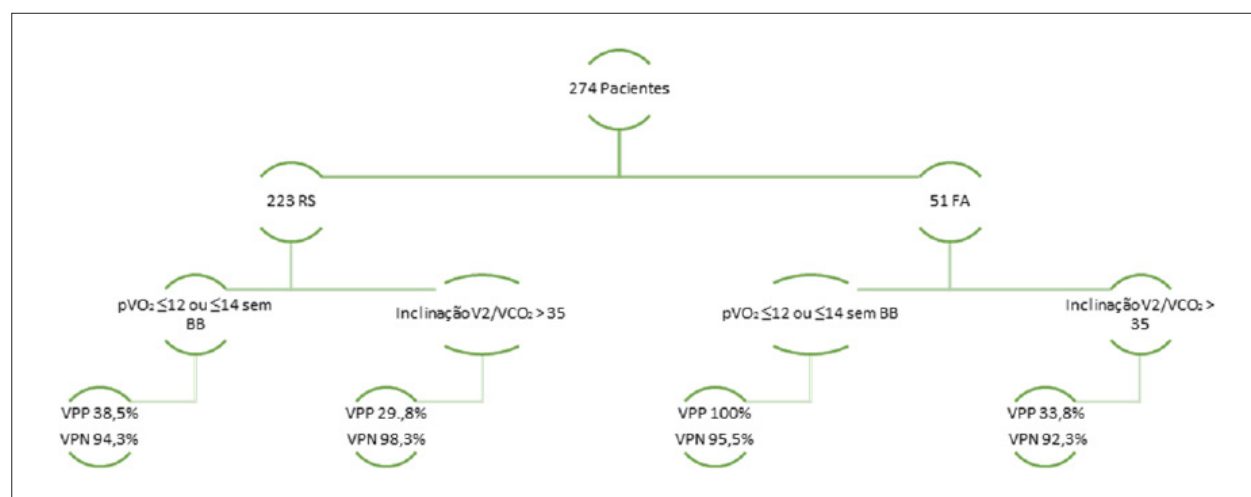


Figura 1 – VPP e VPN de pVO_2 e da inclinação VE/VCO_2 .

VE/VCO_2 são analisados juntos, o pVO_2 perde seu poder preditivo ($p = 0,280$) enquanto a inclinação VE/VCO_2 permanece preditiva do desfecho primário ($p = 0,001$) no grupo RS. No grupo FA, a inclinação VE/VCO_2 perdeu seu poder preditivo ($p = 0,398$), enquanto o pVO_2 mostrou uma tendência preditiva do desfecho primário ($p = 0,091$).

Tem sido demonstrado que o pVO_2 previsto (%) é um marcador prognóstico útil em estudos anteriores de IC.³⁹ Na análise multivariada de Cox do pVO_2 previsto (%) e da inclinação VE/VCO_2 , o pVO_2 previsto (%) manteve seu poder preditivo no grupo RS ($p = 0,006$), em contraste com o pVO_2 , enquanto no grupo FA, ele mostrou uma tendência à previsão do desfecho primário ($p = 0,094$) e apresentou o maior valor preditivo da AUC (0,878).

A OUES é derivada da plotagem do VO_2 em função do $\log_{10}VE$, que é uma relação aproximadamente linear, indicando a eficácia com que o O_2 é extraído e levado para o corpo.⁴⁰ Nos pacientes com IC, a OUES está reduzida em proporção à gravidade da doença e associada ao desfecho.^{41,42} Em nossa população, a OUES teve a AUC numericamente mais baixa para previsão do desfecho primário nos grupos FA e RS, e perdeu seu poder preditivo na análise multivariada de Cox quando comparada ao pVO_2 e quando comparada à inclinação VE/VCO_2 , o que está de acordo com outro estudo anterior.⁴³

Limitações do estudo

Existem limitações em nosso estudo que devem ser mencionadas. Embora os dados tenham sido obtidos nas consultas ambulatoriais, os prontuários médicos foram revisados e complementados com uma entrevista telefônica padronizada realizada com todos os pacientes aos 12 meses de seguimento para coletar dados para os desfechos primários e secundários. As informações referentes à seleção ou não do controle do ritmo para o tratamento da FA não foram coletadas. Apesar disso, o objetivo do estudo foi definir, durante a avaliação inicial, quais pacientes necessitavam de

indicação precoce para TC ou suporte circulatório mecânico, reduzindo a importância das informações mencionadas acima.

Apesar dos sete anos de seguimento de pacientes avaliados para TC em um centro avançado de insuficiência cardíaca, a coorte analisada não foi maior que em outros estudos sobre a relação entre IC e FA.^{2,36,38} No entanto, o tamanho da amostra é semelhante a outros estudos que destacaram o valor dos parâmetros do TECP, inclusive na seleção de pacientes para TC.^{8,32,35,44,45}

Como os pacientes foram encaminhados para um hospital terciário para fins de avaliação com a equipe de insuficiência cardíaca e possível indicação para transplante cardíaco ou suporte circulatório mecânico, esses pacientes podem não ser representativos da comunidade com IC mais velha ou com mais comorbidades, que não são candidatos a tratamento avançado da IC.

Conclusões

Apesar da FA resultar em um prognóstico pior para os pacientes com IC, o atual ponto de corte de pVO_2 para a seleção do TC pode estratificar com precisão esse grupo de pacientes de alto risco. Os achados do presente estudo sugerem que pacientes com IC e FA e um TECP abaixo do atual ponto corte de pVO_2 para a seleção do TC devem ser rapidamente encaminhados para TC ou suporte circulatório mecânico, uma vez que o tratamento médico está associado a resultados negativos em 1 ano, com um VPP maior do que os pacientes em RS. Além disso, o ponto de corte do pVO_2 parece ter maior VPP do que o ponto de corte da inclinação VE/VCO_2 para a previsão do desfecho primário em pacientes com IC e FA.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Gonçalves AV, Pereira-da-Silva T, Soares R; Obtenção de dados: Pereira-da-Silva T, Soares R, Feliciano J, Moreira RI, Rio P; Análise e interpretação

dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Gonçalves AV; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pereira-da-Silva T, Soares R, Abreu A, Ferreira RC.

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 Centro Hospitalar Lisboa Central sob o número de protocolo CA2257. 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. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982;306(17):1018-22.
2. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484-92.
3. Braunwald E. Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*. 1997;337(19):1360-9.
4. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27(1):65-75.
5. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Wacławski MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(3):695-703.
6. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87(6 Suppl):VI102-10.
7. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):1-23.
8. Butler J, Khadim G, Paul KM, Davis SF, Kronenberg MW, Chomsky DB, et al. Selection of patients for heart transplantation in the current era of heart failure therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(5):787-93.
9. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*. 1997;95(12):2660-7.
10. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 Focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2016;133(24):e694-711.
11. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143(1):29-36.
12. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(23):2920-5.
13. van Veldhuisen DJ, Boomsma F, de Kam PJ, Man in't Veld AJ, Crijns HJ, Hampton JR, et al. Influence of age on neurohormonal activation and prognosis in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19(5):753-60.
14. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993;88(1):107-15.
15. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):681-9.
16. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):955-62.
17. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102(2):203-10.
18. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(5):1143-53.
19. Funck-Brentano C, Boelle PY, Verstuyft C, Bornert C, Becquemont L, Poirier JM. Measurement of CYP2D6 and CYP3A4 activity in vivo with dextromethorphan: sources of variability and predictors of adverse effects in 419 healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(11):821-9.
20. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87(6 Suppl):V15-16.
21. Koelling TM, Joseph S, Aaronson KD. Heart failure survival score continues to predict clinical outcomes in patients with heart failure receiving beta-blockers. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(12):1414-22.
22. Lee WH, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation*. 1986;73(2):257-67.
23. Hulsman M, Berger R, Sturm B, Bojic A, Woloszczuk W, Bergler-Klein J, et al. Prediction of outcome by neurohumoral activation, the six-minute walk test and the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire in an outpatient cohort with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2002;23(11):886-91.

24. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Mabuchi N, Hayashi M, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J*. 1999;20(24):1799-807.
25. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J*. 2003;24(19):1735-43.
26. Arena R, Guazzi M, Myers J, Peberdy MA. Prognostic value of heart rate recovery in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2006;151(4):851 e7-13.
27. Jackson CE, Castagno D, Maggioni AP, Kober L, Squire IB, Swedberg K, et al. Differing prognostic value of pulse pressure in patients with heart failure with reduced or preserved ejection fraction: results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36(18):1106-14.
28. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39(1):26-35.
29. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(24):2885-96.
30. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2235-43.
31. Buller NP, Poole-Wilson PA. Mechanism of the increased ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure. *Br Heart J*. 1990;63(5):281-3.
32. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD, et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J*. 2000;21(2):154-61.
33. Corra U, Mezzani A, Bosimini E, Scapellato F, Imparato A, Giannuzzi P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J*. 2002;143(3):418-26.
34. Tabet JY, Beauvais F, Thabut G, Tartere JM, Logeart D, Cohen-Solal A. A critical appraisal of the prognostic value of the VE/VCO₂ slope in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003;10(4):267-72.
35. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation*. 2007;115(18):2410-7.
36. Elshazly MB, Senn T, Wu Y, Lindsay B, Saliba W, Wazni O, et al. Impact of atrial fibrillation on exercise capacity and mortality in heart failure with preserved ejection fraction: insights from cardiopulmonary stress testing. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):pii: e006662.
37. Agostoni P, Emdin M, Corra U, Veglia F, Magri D, Tedesco CC, et al. Permanent atrial fibrillation affects exercise capacity in chronic heart failure patients. *Eur Heart J*. 2008;29(19):2367-72.
38. Tsuneoka H, Koike A, Nagayama O, Sakurada K, Kato J, Sato A, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in cardiac patients with atrial fibrillation. *Int Heart J*. 2012;53(2):102-7.
39. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, Miller DD, Miller LW, Shaw LJ, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(2):345-52.
40. Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, et al. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(6):1567-72.
41. Van Laethem C, Van De Veire N, De Backer G, Bihija S, Seghers T, Cambier D, et al. Response of the oxygen uptake efficiency slope to exercise training in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(6-7):625-9.
42. Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, Cicoira M, Coats AJ, Piepoli MF, et al. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. *Eur Heart J*. 2006;27(6):684-90.
43. Arena R, Myers J, Hsu L, Peberdy MA, Pinkstaff S, Bensimhon D, et al. The minute ventilation/carbon dioxide production slope is prognostically superior to the oxygen uptake efficiency slope. *J Card Fail*. 2007;13(6):462-9.
44. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(7):1585-90.
45. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83(3):778-86.



Teste de Esforço Cardiopulmonar na Avaliação de Candidatos a Transplante Cardíaco com Fibrilação Auricular

Cardiopulmonary Exercise Test in the Evaluation of Heart Transplant Candidates with Atrial Fibrillation

Miguel Mendes^{ID}

CHLO - Hospital de Santa Cruz, Carnaxide - Portugal

Minieditorial referente ao artigo: Previsão Prognóstica dos Parâmetros do Teste de Esforço Cardiopulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Fibrilação Atrial

Com o objetivo de avaliar se os pontos de corte de dois parâmetros do teste de esforço cardiopulmonar (TECP), utilizados por rotina na seleção de pacientes para transplante cardíaco (TC), também seriam eficientes na presença de fibrilação atrial (FA) permanente ou persistente em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), Gonçalves et al.,¹ nos apresentam, neste número dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, o artigo original “Previsão prognóstica dos parâmetros do teste de esforço cardiopulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial”.¹

No âmbito do seu trabalho, os autores avaliaram se foi atingido o *endpoint* primário do estudo, na presença de duas recomendações das diretrizes da International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT):² (1) consumo de oxigênio de pico de esforço (pVO_2) ≤ 12 mL/kg/min (sob terapêutica betabloqueadora [BB]) ou ≤ 14 mL/kg/min (na ausência de BB); e (2) relação entre a ventilação (VE) e a eliminação de dióxido de carbono (VCO_2), expressa como inclinação $VE/VCO_2 > 35$, quando o quociente respiratório durante o esforço for inferior a 1,05.

Foram incluídos, nesse estudo, 274 pacientes consecutivos, de um único centro, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $< 40\%$. Todos foram avaliados por TECP. Do total, 51 estavam em FA e 223 em ritmo sinusal (RS). Verificou-se o atingimento do *endpoint* primário [TC ou morte cardíaca (MC)] em 17,6% dos pacientes com FA e em 8,1% dos pacientes em RS ($p < 0,0038$).

No contexto da FA, o ponto de corte relacionado com a VO_2 (com ou sem BB) teve um excelente comportamento, com valor preditivo positivo (VPP) de 100% e valor preditivo negativo (VPN) de 95,5%. Em contrapartida, o ponto de corte da inclinação VE/VCO_2 revelou VPP de 33,8% e VPN de 92,3%.

No grupo de pacientes em RS, os resultados do ponto de corte relacionado com o pVO_2 foram inferiores, com VPP de 38,5% e VPN de 94,3%. Valores semelhantes foram

apresentados pelo ponto de corte da inclinação VE/VCO_2 , com VPP de 29,8% e VPN de 98,3%.

Os autores concluíram que os pontos de corte atuais estratificam com precisão os pacientes em FA, corroborando a hipótese inicial da sua pesquisa.

Este é o primeiro estudo, de nosso conhecimento, que avaliou especificamente a aplicação dos critérios da ISHLT na seleção de pacientes com FA e ICFER para TC. O trabalho é meritório por ter avaliado a aplicação de tais critérios a um grupo que tem dimensão significativa nas clínicas de insuficiência cardíaca (IC).

Aplicação clínica das conclusões do estudo

As principais conclusões do artigo são as seguintes:

1. Os dois critérios da ISHLT adequaram-se melhor aos pacientes com FA que aos em RS.
2. No contexto da FA, o desempenho do critério VO_2 de pico ≤ 12 ou 14 mL/kg/min, consoante o paciente estar ou não sob medicação betabloqueadora, tem valor muito superior ao da inclinação VE/VCO_2 .
3. Nos pacientes em RS, qualquer dos dois critérios (VO_2 de pico e inclinação $VE/VCO_2 > 35$) tem VPP baixo ($< 40\%$) e VPN elevado ($> 90\%$). Por este motivo, são mais indicados para identificar os pacientes que não necessitam de TC.

Parece lógico que os pacientes em FA, com FEVE $< 40\%$, tenham capacidade funcional inferior à daqueles que estão em RS, porque a FA reduz o débito cardíaco máximo em percentagem não inferior a 25%. Por outro lado, muitos desses pacientes apresentam IC avançada,^{3,4} com menor capacidade de extrair oxigênio ao nível muscular, por conta da atrofia muscular da inatividade e da miopatia inerente à IC. Como o pVO_2 se relaciona não só com o débito cardíaco ao nível do esforço máximo, mas também com a capacidade de extração de oxigênio ao nível periférico, é fácil de entender por que apresentam pVO_2 diminuído.

Teria sido interessante avaliar também o critério $pVO_2 < 50\%$ do máximo previsto em indivíduos com idade inferior a 50 anos ou no gênero feminino, classificado como classe IIa [nível de evidência (NE) B]. O NE deste critério é superior ao do critério inclinação VE/VCO_2 , graduado em classe IIb (NE C). O critério inclinação VE/VCO_2 é indicado pela ISHLT para utilização alternativa, quando não for obtido um quociente respiratório superior a 1,05 no decorrer do período de exercício.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Fibrilação Atrial; Transplante Cardíaco; Seleção de Pacientes; Consumo de Oxigênio; Teste de Esforço.

Correspondência: Miguel Mendes •

CHLO - Hospital de Santa Cruz – Cardiologia - Av. Prof. Reynaldo dos Santos, Carnaxide 2790-134 – Portugal
E-mail: miguel.mendes.md@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200051>

O desempenho pouco eficiente dos critérios utilizados no grupo em RS, que obtêm VPP inferior a 40%, é surpreendente. Uma parte da explicação pode ter relação com a presença de uma percentagem de 40% de mulheres no grupo RS, comparada com 27,5% no grupo FA (embora com $p < 0,087$). Está efetivamente demonstrado que as mulheres têm melhor prognóstico, apesar de apresentarem valores de pVO_2 significativamente inferiores aos dos homens.⁵

Crítérios da ISHLT na estratificação de risco na ICFER

A diretriz de 2016 da ISHLT,² para colocar pacientes em lista de TC, foi conservadora e manteve genericamente as recomendações de 2006. Incluiu de novo uma recomendação (classe I, NE B) confirmando a adequação do ponto de corte genérico do pVO_2 aos portadores de dispositivo de ressincronização cardíaca na sequência do estudo COMPANION e recomendou utilizar os escores de prognóstico [Heart Failure Survival Score (HFSS) e Seattle Heart Failure Model (SHFM)] em conjunto com os parâmetros do TECP (classe IIb, NE B).

Relativamente ao pVO_2 , manteve como recomendações de classe I (NE B) os pontos de corte $pVO_2 \leq 12$ (sob BB) e ≤ 14 mL/kg/min (intolerantes a BB). Considera razoável utilizar como ponto de corte um $pVO_2 < 50\%$ do máximo previsto nos pacientes com idade inferior a 50 anos e no gênero feminino, atribuindo-lhe classificação IIa, NE B.

As diretrizes da ISHLT recomendam utilizar o critério inclinação $VE/VCO_2 > 35$ apenas nos casos de TECP submáximos, isto é, quando o quociente respiratório for $< 1,05$ no pico de esforço (classe IIb, NE C).

Guazzi et al.,⁶ consideraram, em 2012, que a mortalidade seria superior a 50%, entre 1 e 4 anos, caso estivessem presentes os critérios inclinação $VE/VCO_2 \geq 45$, $pVO_2 < 10,0$ mL/kg/min, oscilações ventilatórias (OV),⁷ pressão expirada de CO_2 ($P_{ET}CO_2$) < 33 mmHg em repouso e com aumento < 3 mmHg no exercício. Para além da recomendação da utilização de critérios mais exigentes no pVO_2 e, sobretudo, na inclinação VE/VCO_2 , Guazzi et al.,⁶ introduziram dois novos parâmetros na avaliação: as OV e a $P_{ET}CO_2$. Já antes desta publicação, outros autores, entre os quais Ferreira et al.,⁸ definiram pontos de corte mais elevados para a inclinação VE/VCO_2 . Nesse artigo foi definido o ponto de corte de 43, bem mais exigente e discriminativo que o critério da ISHLT.

Em 2016, Malhotra et al.,⁹ demonstraram que pacientes com ICFER com $pVO_2 < 12$ ou 14 mL/kg/min (com ou sem BB), inclinação $VE/VCO_2 > 36$, OV, eficiência da captação de oxigênio inferior a 1,4, atingimento de valor da pressão sistólica < 120 mmHg e queda da frequência cardíaca inferior a 6 bpm do pico de esforço para o primeiro minuto da recuperação tinham mortalidade superior a 20% em 1 ano.

Na linha desses artigos, Wagner et al.,¹⁰ revisaram as recomendações à luz das evidências atuais e classificaram o pVO_2 , a sua percentagem relativamente ao pVO_2 máximo previsto e a inclinação VE/CO_2 como recomendações de classe I (NE A), a presença de OV como IIa (NE B) e a eficiência da inclinação de consumo de oxigênio (OUES; do inglês, *oxygen uptake efficiency slope*) e a $P_{ET}CO_2$ como recomendações IIb (NE B).

Indicação para transplante cardíaco com base no TECP e em escores de risco

A decisão final de colocar um doente sem contraindicação na lista de espera de TC baseia-se em análise do risco/benefício das diferentes opções terapêuticas, em função de avaliações clínicas, psicológicas e sociais, e em parâmetros fornecidos pelos exames complementares.

Os parâmetros provenientes do TECP podem ser considerados isoladamente ou integrados em escores como o HFSS e o Metabolic Exercise test data combined with Cardiac and Kidney Indexes (MECKI). O HFSS tem sete variáveis, entre elas o pVO_2 . O MECKI, por sua vez, dá um peso superior aos dados do TECP ao integrar a inclinação VE/VCO_2 e a percentagem do VO_2 máximo previsto entre as suas cinco variáveis.

Freitas et al.,¹¹ publicaram recentemente um artigo em que comparam o valor de quatro escores – HFSS, MECKI e dois escores que integram dados de parâmetros clínicos (SHFM, 10 variáveis; e MAGGIC, 13 variáveis). O MECKI foi o mais discriminativo para MC ou TC no primeiro ano, com área sob a curva de 0,87.

Considerações finais

O TECP tem indicação para a estratificação de risco na ICFER, em particular na avaliação dos candidatos a TC e assistência ventricular, com o intuito de quantificar a limitação funcional de forma objetiva e fornecer informação clínica relevante sobre a etiologia das limitações funcionais que podem ser de causa cardíaca, pulmonar ou mista.⁹

Não é possível realizar TECP em pacientes das classes INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) 1 a 3 (choque cardiogênico, sob inotrópicos ou sob assistência circulatória), na presença de arritmias supraventriculares ou ventriculares não controladas e nos pacientes incapacitados de se exercitarem por patologia ortopédica ou fragilidade extrema.

Contudo, na maior parte dos pacientes das classes INTERMACS 4 a 7, desde que selecionado um protocolo de esforço adaptado à capacidade funcional do doente ou um ergômetro que permita minimizar as suas limitações ortopédicas, é possível realizar TECP máximo e obter parâmetros com elevado valor prognóstico na maior parte dos pacientes com ICFER.

Considera-se, atualmente, o pVO_2 , a relação pVO_2/VO_2 máximo previsto, a inclinação VE/VCO_2 e as OV como os parâmetros fornecidos pelo TECP com maior valor prognóstico na ICFER.⁹

O TECP ainda é pouco utilizado em Cardiologia no contexto de IC porque suas realização e interpretação envolvem alguma complexidade e por ter um custo mais elevado que o teste de exercício convencional. Porém, tem grande interesse por permitir uma avaliação integrada da fisiopatologia dos aparelhos circulatório, respiratório e locomotor, possibilitando identificar objetivamente as limitações dos pacientes, a sua causa, e estratificá-los em termos de prognóstico.

Referências

1. Gonçalves AV, Pereira-da-Silva T, Soares R, Feliciano J, Moreira RI, Rio P et al. Previsão prognóstica dos parâmetros do teste de esforço cardiopulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(2):209-218.
2. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart and Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35(1):1-23.
3. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The Framingham heart study. *Circulation.* 2003; 107(23):2920-5.
4. Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, Carbone S, Canada JM, Kirkman DL. Exercise intolerance in patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(17):2209-25.
5. Keteyian SJ, Patel M, Kraus WE, Brawner CA, Mc Connell TR, Pina IL. Variables measured during cardiopulmonary exercise testing as predictors mortality in chronic systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(7):780-9.
6. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2012; 126(18):2261-74.
7. Sun XG, Hansen JE, Beshai JF, Wasserman K. Oscillatory breathing and exercise gas exchange abnormalities prognosticate early mortality and morbidity in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(17):1814-23.
8. Ferreira AM, Tabet JY, Frankenstein L, Metra M, Mendes M, Zugck C, et al. Ventilatory efficiency and the selection of patients for heart transplantation. *Circ Hear Fail.* 2010; 3(3):378-86.
9. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016; 4(8):607-16.
10. Wagner J, Agostoni P, Arena R, Belardinelli R, Dumitrescu D, Hager A, et al. The role of gas exchange variables in cardiopulmonary exercise testing for risk stratification and management of heart failure with reduced ejection fraction. *Am Heart J.* 2018; 202:116-26.
11. Freitas P, Aguiar C, Ferreira A, Tralhão A, Ventosa A, Mendes M. Comparative analysis of four scores to stratify patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2017; 120(3):443-9.



Insuficiência Cardíaca no Brasil Subdesenvolvido: Análise de Tendência de Dez Anos

A 10-Year Trend Analysis of Heart Failure in the Less Developed Brazil

Amanda D. F. Fernandes,¹ Gilson C. Fernandes,² Manuel Rivera Mazza,¹ Leonardo M. Knijnik,¹ Gustavo Soares Fernandes,³ Andre Telis de Vilela,⁴ Amit Badiye,² Sandra V. Chaparro²

University of Miami Miller School of Medicine – Department of Medicine,¹ Miami, Florida – EUA

University of Miami Miller School of Medicine – Division of Cardiology,² Miami, Florida – EUA

Centro Universitario de Joao Pessoa,³ João Pessoa, PB – Brasil

Universidade Federal da Paraíba,⁴ João Pessoa, PB – Brasil

Resumo

Fundamento: Dados sobre a epidemiologia da insuficiência cardíaca (IC) em áreas pouco desenvolvidas são escassos.

Objetivos: Nosso objetivo foi determinar a morbidade e a mortalidade por IC na Paraíba e no Brasil, e sua tendência em dez anos.

Métodos: Realizou-se uma busca retrospectiva de 2008 a 2017 utilizando-se o banco de dados do DATASUS incluindo pacientes com idade ≥ 15 anos, com diagnóstico primário de IC. Os dados da morbimortalidade por IC foram coletados e estratificados por ano, sexo e idade. Foram realizadas correlação de Pearson e teste para tendências de Mantel-Haenszel. Um nível de 5% foi definido como estatisticamente significativo.

Resultados: De 2008 a 2017, as internações por IC diminuíram 62% ($p = 0,004$) na Paraíba, e 34% ($p = 0,004$) no Brasil. A taxa de mortalidade hospitalar aumentou na Paraíba [65,1% ($p = 0,006$) e 30,1% ($p = 0,003$), respectivamente], mas a mortalidade hospitalar em números absolutos apresentou uma diminuição significativa somente na Paraíba [37,5% ($p = 0,013$)], o que foi mantido após a estratificação por idade, exceto para os grupos 15-19, 60-69 e > 80 anos. Observou-se um aumento no período de internação [44% ($p = 0,004$) na Paraíba e 12,3% ($p = 0,004$) no Brasil]. De 2008 a 2015, a taxa de mortalidade por IC na população diminuiu 10,7% na Paraíba ($p = 0,047$) e 7,7% ($p = 0,017$) no Brasil.

Conclusões: Apesar de a taxa de mortalidade por IC estar diminuindo na Paraíba e no Brasil, observou-se um aumento na taxa de mortalidade hospitalar e na duração da internação por IC. Devem ser realizados estudos clínicos em hospitais para serem identificadas as causas dessa tendência de aumento. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):222-231)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Insuficiência Cardíaca/mortalidade; Insuficiência Cardíaca/epidemiologia; Comorbidade; Insuficiência Cardíaca/tendências; Hospitalização.

Abstract

Background: Data on heart failure (HF) epidemiology in less developed areas of Brazil are scarce.

Objective: Our aim was to determine the HF morbidity and mortality in Paraíba and Brazil and its 10-year trends.

Methods: A retrospective search was conducted from 2008 to 2017 using the DATASUS database and included patients ≥ 15 years old with a primary diagnosis of HF. Data on in-hospital and population morbidity and mortality were collected and stratified by year, gender and age. Pearson correlation and linear-by-linear association test for trends were calculated, with a level of significance of 5%.

Results: From 2008 to 2017, HF admissions decreased 62% ($p = 0.004$) in Paraíba and 34% ($p = 0.004$) in Brazil. The in-hospital mortality rate increased in Paraíba and Brazil [65.1% ($p = 0.006$) and 30.1% ($p = 0.003$), respectively], but the absolute in-hospital mortality had a significant decrease only in Paraíba [37.5% ($p = 0.013$)], which was maintained after age stratification, except for groups 15-19, 60-69 and > 80 years. It was observed an increase in the hospital stay [44% ($p = 0.004$) in Paraíba and 12.3% ($p = 0.004$) in Brazil]. From 2008 to 2015, mortality rate for HF in the population decreased 10.7% ($p = 0.047$) in Paraíba and 7.7% ($p = 0.017$) in Brazil.

Conclusions: Although HF mortality rate has been decreasing in Paraíba and Brazil, an increase in the in-hospital mortality rate and length of stay for HF has been observed. Hospital-based clinical studies should be performed to identify the causes for these trends of increase. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):222-231)

Keywords: Heart Failure/physiopathology; Heart Failure/mortality; Heart Failure/epidemiology; Comorbidity; Heart Failure/trends; Hospitalization.

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

Correspondência: Amanda D. F. Fernandes •

University of Miami Miller School of Medicine - Department of Medicine - 1600 N.W. 10th Avenue Miami Flórida 33136 - Estados Unidos

E-mail: amandadantasff@gmail.com

Artigo recebido em 07/11/2018, revisado em 08/03/2019, aceito em 10/04/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180321>

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é a principal causa de internações hospitalares nos Estados Unidos em pacientes com idade superior a 65 anos,^{1,2} e afeta 26 milhões de pessoas em todo o mundo segundo estimativas.³ Sua prevalência tem aumentado rapidamente devido ao envelhecimento da população.^{1,4} Uma maior expectativa de vida tem sido atingida graças à adesão ao tratamento medicamentoso, ao uso de dispositivos de assistência ventricular (DAV) e a um aumento no número de transplantes cardíacos.¹

A Paraíba é um dos nove estados na região nordeste do Brasil e teve uma população estimada de 4 025 558 habitantes em 2017, o que corresponde ao 13º estado em população entre os 27 estados do país. O produto interno bruto per capita da Paraíba foi de 3 594,94 dólares americanos em 2010, correspondendo ao quarto estado mais pobre do país, e o índice de desenvolvimento humano em 2014 foi de 0,701, o sexto mais baixo do país.^{5,6} Dados sobre a epidemiologia da IC em países subdesenvolvidos são ainda limitados e baseados principalmente em coortes de pacientes hospitalizados ou ensaios clínicos.² Não existem, no Brasil, dados sobre a epidemiologia da IC na Paraíba, e existem poucos estudos que relatem os números da IC na região nordeste do Brasil.^{7,8}

Um melhor entendimento da epidemiologia da IC em áreas subdesenvolvidas do Brasil, tal como a Paraíba, por meio de estudos populacionais, poderia levar a um planejamento em saúde mais efetivo e adequado. O objetivo deste estudo foi descrever e realizar uma análise de tendência de 10 anos da morbidade e da mortalidade da IC no estado da Paraíba e no Brasil.

Métodos

Modelo do estudo

Trata-se de um estudo populacional de análise de série temporal utilizando o Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS), disponível no banco de dados do DATASUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – SUS).⁶ O DATASUS é responsável pela administração de todas as informações sobre saúde e finanças declaradas por todos os estados e cidades e pelo Distrito Federal. Essa base de dados compila informações sobre assistência à saúde, epidemiologia, morbidade e demografia.

População do estudo

A população de interesse foi composta por brasileiros com idade superior a 15 anos que utilizaram qualquer serviço de saúde sob o diagnóstico primário de IC, representado pelo código I50 da décima revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), entre 2008 e 2017.

Variáveis

Foram extraídos dados epidemiológicos da IC, incluindo mortalidade absoluta e relativa da população, mortalidade hospitalar (números absolutos), taxa de mortalidade hospitalar, número de internações e período de internação. As variáveis

foram estratificadas por ano, sexo e grupos etários (15-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 e ≥ 80 anos). Dados hospitalares do período entre 2008 e 2017, e dados populacionais do período entre 2008 e 2015 estavam disponíveis. Utilizou-se último censo populacional do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2010.⁵

Análise dos dados

As variáveis categóricas foram expressas em frequências e as variáveis contínuas em média $\pm$ desvio padrão (DP). A taxa de mortalidade hospitalar causada por IC foi obtida dividindo-se o número de todas as mortes hospitalares por IC na Paraíba ou no Brasil pelo número de hospitalizações por IC no ano correspondente. A taxa de mortalidade populacional por IC foi calculada dividindo-se o número de todas as mortes por IC na Paraíba ou no Brasil pela respectiva população no ano correspondente.

As análises foram realizadas utilizando o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 21.0 (SPSS Inc., Chicago, USA). O teste de Shapiro-Wilk foi usado para avaliar a normalidade das distribuições dos dados para as análises posteriores. A correlação de Pearson foi usada para avaliar a correlação entre variáveis numéricas com distribuição normal. O teste do qui-quadrado foi realizado por tabela de contingência e pelo teste de tendência linear de Mantel-Haenszel, o qual corresponde ao teste de Cochran-Armitage disponível em outros pacotes estatísticos.⁹ O nível de significância estabelecido foi de 5%.

Resultados

A estatística descritiva das variáveis está apresentada na Tabela 1.

Hospitalizações

O número total de internações hospitalares por IC na Paraíba entre 2008 e 2017 foi 51 172, representando a principal causa de internações por doenças cardiovasculares (29,4%), seguido por outras doenças cardíacas isquêmicas (13%), acidente vascular cerebral (11%), hipertensão primária (10%), e infarto agudo do miocárdio (5%). Durante o mesmo período, a IC também foi a principal causa cardiovascular de hospitalizações no Brasil, com 2 380 133 casos (21%). A IC foi responsável por 2,54% e 2,25% de todas as causas de internações hospitalares na Paraíba e no Brasil, respectivamente.

Uma tendência decrescente no número absoluto de hospitalizações por IC na Paraíba e no Brasil foi observada entre 2008 e 2017, correspondendo a um decréscimo de 62% ($R = -0,970$; $p = 0,004$; Tabela 2; Figura 1A) e 34% ($R = -0,964$; $p = 0,004$; Tabela 3; Figura 1B), respectivamente. A frequência de homens internados por IC na Paraíba foi de 52% e no Brasil de 51%.

Quando estratificados por idade, os indivíduos com idade superior a 60 anos corresponderam a 71% e 73% de todos os casos de internação por IC na Paraíba e no Brasil, respectivamente, com o maior número na faixa de idade entre 70 e 79 anos.

Tabela 1 – Estatísticas descritivas da epidemiologia da Insuficiência Cardíaca na Paraíba, de 2008 a 2017

Variáveis	Média	Desvio padrão	Shapiro-Wilk significância*
Óbitos (população) †	739,88	32,92	0,385
Mulheres	387,88	24,07	0,916
Homens	349,63	17,71	0,099
Óbitos (no hospital)	474,50	95,52	0,324
Mulheres	238,80	46,15	0,763
Homens	234,70	52,04	0,161
Taxa de mortalidade populacional (por 100.000) †	19,16	1,09	0,775
Taxa de mortalidade hospitalar (por 100)	9,76	1,84	0,659
Número de admissões	5117,20	1805,13	0,176
Tempo médio de internação (dias)	5,92	0,80	0,121

* No teste de Shapiro-Wilk, a hipótese nula é que a população segue uma distribuição normal; se $p < 0,05$, os dados não são normalmente distribuídos; † Intervalo do ano: 2008-2015; Fonte dos dados: Sistema de Informação do SUS (DATASUS) e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2010).

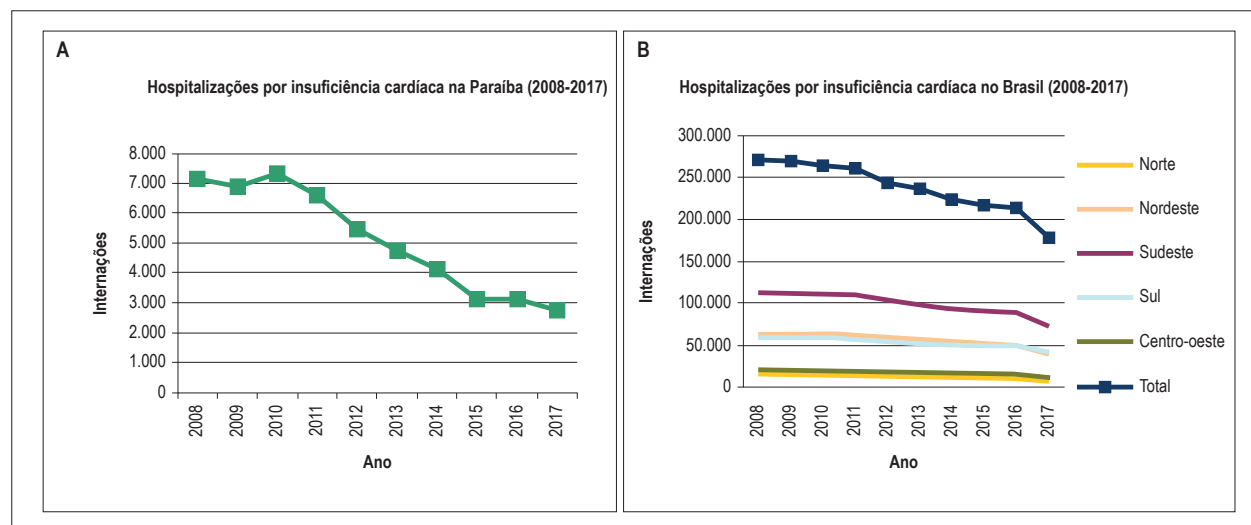


Figura 1 – Tendência do número (absoluto) de internações por insuficiência cardíaca de 2008 a 2017 na Paraíba (A) e regiões do Brasil (B).

Mortalidade absoluta da população

A mortalidade por IC em números absolutos da população apresentou um declínio não significativo de 2008 a 2015 na Paraíba ($R = -0,513$; $p = 0,175$; Tabela 2) e Brasil ($R = -0,412$; $p = 0,276$; Tabela 3), sem diferença quanto ao gênero. As mulheres representaram 53% dos óbitos na Paraíba e 52% no Brasil. Na Paraíba, a diminuição no número absoluto de mortes por IC na população em todas as faixas etárias não foi estatisticamente significativa (Tabela 2).

Entre 2008 e 2015, a maior proporção de mortes por IC ocorreu na faixa etária ≥ 80 anos tanto em homens como em mulheres na Paraíba (50% e 59%, respectivamente) e no Brasil (38% e 52%, respectivamente). As proporções de mortes por IC em indivíduos com idade ≥ 60 anos na Paraíba foi 87% nos homens e 90% nas mulheres, e no Brasil 83% nos homens e 89% nas mulheres.

Taxa de mortalidade da população

A média da taxa de mortalidade por IC na população foi de 19,2/100 000 ($\pm 1,09$) na Paraíba e 14,0/100 000 ($\pm 0,53$) no Brasil, com um declínio significativo de 10,7% ($R = -0,751$; $p = 0,047$; Tabela 2) na Paraíba e 7,7% ($R = -0,905$; $p = 0,017$; Tabela 3) no Brasil entre 2008 e 2015, respectivamente (Figura 2).

Mortalidade hospitalar em números absolutos

A mortalidade hospitalar em números absolutos entre 2008 e 2017 apresentou um decréscimo significativo de 37,5% na Paraíba ($R = -0,824$; $p = 0,013$; Tabela 2; Figura 3B) e uma diminuição não significativa de 14,6% no Brasil ($R = -0,504$; $p = 0,131$; Tabela 3; Figura 3B). Na análise estratificada, observou-se uma diminuição significativa no número absoluto de mortes hospitalares por IC tanto para homens como para

Tabela 2 – Tendências da insuficiência cardíaca na Paraíba, de 2008 a 2017

Variáveis	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Valores de p para tendências * †	Pearson (R)
Número de mortes (população)	722	777	772	753	719	768	725	683	-----	-----	0,175	-0,513
Mulheres	365	398	390	413	386	421	383	347	-----	-----	0,665	-0,164
Homens	351	374	379	337	332	347	341	336	-----	-----	0,130	-0,573
Número de óbitos (no hospital)	472	588	581	561	551	462	461	374	378	317	0,013*	-0,824
Mulheres	220	310	294	282	265	235	224	207	188	173	0,022*	-0,762
Homens	252	278	287	279	286	227	237	167	190	144	0,012*	-0,837
Taxa de mortalidade (população)	19,25	20,53	20,21	19,55	18,51	19,62	18,38	17,19	-----	-----	0,047*	-0,751
Taxa de mortalidade (intra-hospitalar)	6,60	8,50	7,90	8,50	10,10	9,8	11,20	12,00	12,10	10,90	0,006*	0,917
Mulheres	6,35	9,32	8,52	9,02	10,08	10,39	11,49	13,56	12,69	11,93	0,006*	0,908
Homens	6,76	7,67	7,36	8,15	10,20	9,12	11,02	10,61	11,59	9,40	0,013*	0,828
Número de admissões	7143	6890	7331	6571	5450	4739	4102	3112	3115	2719	0,004*	-0,970
Mortes por faixa etária (população)												
15-19 anos	2	2	3	2	1	0	1	1	-----	-----	0,067	-0,693
20-29 anos	3	8	8	5	5	6	2	6	-----	-----	0,588	-0,205
30-39 anos	8	16	9	13	9	10	10	8	-----	-----	0,389	-0,326
40-49 anos	21	22	29	23	25	23	24	13	-----	-----	0,292	-0,399
50-59 anos	47	42	53	33	45	48	46	36	-----	-----	0,479	-0,267
60-69 anos	84	88	92	75	92	101	82	93	-----	-----	0,457	0,281
70-79 anos	164	172	152	172	147	179	174	154	-----	-----	0,979	-0,010
Mais de 80 anos	387	422	423	427	394	401	385	372	-----	-----	0,143	-0,553
Óbitos por faixa etária (no hospital)												
15-19 anos	3	2	3	3	2	2	2	2	4	2	0,815	-0,078
20-29 anos	11	10	8	5	5	4	4	7	2	2	0,010*	-0,859
30-39 anos	17	19	16	11	16	12	7	8	6	8	0,008*	-0,887
40-49 anos	24	35	35	35	36	30	19	10	10	17	0,029*	-0,727
50-59 anos	55	53	53	55	63	47	46	24	38	35	0,025*	-0,748
60-69 anos	77	97	96	97	101	86	93	72	76	44	0,061	-0,625
70-79 anos	129	150	136	142	131	119	129	96	89	75	0,009*	-0,865
Mais de 80 anos	149	213	227	211	194	157	156	153	148	129	0,052	-0,649
Tempo médio de internação (dias)	5	5,2	5,3	5,5	5,6	5,6	6,1	6,5	7,2	7,2	0,004*	0,953

* $p < 0,05$; † Valor de P para tendências de acordo com teste de tendência linear de Mantel Haenzel; Fonte dos dados: Sistema de Informação do SUS (DATASUS) e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (contagem de 2010).

mulheres na Paraíba ($R = -0,837$; $p = 0,012$ e $R = -0,762$; $p = 0,022$; Tabela 2); tal tendência estatisticamente significativa não foi observada no Brasil (Tabela 3).

Indivíduos com idade superior a 80 anos apresentaram a maior proporção de morte hospitalar por IC em números absolutos na Paraíba e no Brasil de 2008 a 2017 (37% e 32%, respectivamente) (Figura 4). Na Paraíba, houve

uma redução estatisticamente significativa nas mortes hospitalares por IC para as categorias de idade: 20-29 anos ($p = 0,010$), 30-39 anos ($p = 0,008$), 40-49 anos ($p = 0,029$), 50-59 anos ($p = 0,025$) e 70-79 anos ($p = 0,009$) (Tabela 2).

Outros dados do número de mortes hospitalares por IC por faixa etária no Brasil estão descritos na Tabela 3.

Artigo Original

Tabela 3 – Tendências da insuficiência cardíaca no Brasil, de 2008 a 2017

Variáveis	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Valores P para tendências * †	Pearson (R)
Número de mortes (população)	27.567	27.314	27.544	27.818	26.694	27.290	26.783	27.434	-----	-----	0,276	-0,412
Mulheres	13.990	14.136	14.236	14.525	13.824	14.014	13.846	14.435	-----	-----	0,929	0,034
Homens	13.428	13.047	13.159	13.130	12.756	13.166	12.825	12.900	-----	-----	0,069	-0,689
Número de óbitos (no hospital)	22.513	23.043	23.667	24.451	23.071	22.858	22.031	22.756	23,519	19,209	0,131	-0,504
Mulheres	11.021	11.356	11.740	12.099	11.426	11.305	10.963	11.450	11,738	10,509	0,401	-0,280
Homens	11.198	11.395	11.676	12.092	11.408	11.301	10.823	11.097	11,577	10,213	0,119	-0,520
Taxa de mortalidade (população)	14,54	14,26	14,44	14,46	13,76	13,57	13,21	13,42	-----	-----	0,017*	-0,905
Taxa de mortalidade (intra-hospitalar)	8,3	8,5	8,9	9,4	9,5	9,7	9,8	10,5	11,0	10,8	0,003*	0,981
Mulheres	8,5	8,7	9,2	9,6	9,8	10,0	10,2	11,0	11,5	11,2	0,003*	0,980
Homens	8,2	8,4	8,7	9,2	9,3	9,4	9,6	10,1	10,6	10,4	0,003*	0,985
Número de admissões	270.988	269.891	265.038	260.995	242.919	236.550	223.825	217.050	214,432	178,445	0,004*	-0,964
Mortes por faixa etária (população)												
15-19 anos	56	55	47	49	51	41	40	35	-----	-----	0,014*	-0,926
20-29 anos	206	204	180	176	165	174	159	145	-----	-----	0,012*	-0,947
30-39 anos	468	415	379	387	396	373	358	355	-----	-----	0,022*	-0,863
40-49 anos	1.039	1.002	1.034	957	913	920	836	815	-----	-----	0,011*	-0,957
50-59 anos	2.389	2.303	2.293	2.269	2.259	2.214	2.072	2.157	-----	-----	0,016*	-0,910
60-69 anos	4.296	4.249	4.196	4.268	4.057	4.230	4.123	4.255	-----	-----	0,328	-0,370
70-79 anos	7.178	7.027	7.062	7.013	6.727	6.969	6.707	6.845	-----	-----	0,037*	-0,788
Mais de 80 anos	11.788	11.928	12.206	12.539	12.012	12.259	12.383	12.733	-----	-----	0,039*	0,782
Óbitos por faixa etária (no hospital)												
15-19 anos	87	97	75	73	61	65	59	61	61	38	0,007*	-0,898
20-29 anos	284	271	264	241	220	230	188	176	175	152	0,003*	-0,984
30-39 anos	597	529	503	501	475	451	445	437	434	369	0,008*	-0,887
40-49 anos	1.278	1.216	1.227	1.216	1.104	1.102	981	1.004	1,052	853	0,005*	-0,931
50-59 anos	2.687	2.722	2.736	2.793	2.700	2.620	2.372	2.498	2,569	2,149	0,019*	-0,783
60-69 anos	4.358	4.578	4.739	4.769	4.599	4.452	4.439	4.601	4,783	4,149	0,533	-0,208
70-79 anos	6.337	6.371	6.583	6.820	6.237	6.343	5.984	6.174	6,496	5,706	0,101	-0,546
Mais de 80 anos	6.591	6.967	7.289	7.778	7.438	7.343	7.318	7.596	7,745	7,306	0,064	0,617
Tempo médio de internação (dias)	6,5	6,4	6,5	6,6	6,7	6,9	7,1	7,3	7,4	7,3	0,004*	0,960

* $p < 0,05$; † Valor de P para tendências de acordo com o teste de tendência linear de Mantel Haenzel; Fonte dos dados: Sistema de Informação do SUS (DATASUS) e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (contagem de 2010).

Taxa de mortalidade hospitalar

A taxa de mortalidade hospitalar aumentou significativamente em 65,1% na Paraíba ($R = 0,917$; $p = 0,006$; Tabela 2), de 6,6% em 2008 a 10,9% em 2017, e em 30,1% no Brasil ($R = 0,981$; $p = 0,003$; Tabela 3), de 8,3% em 2008 a 10,8% em 2017 (Figura 3A). O aumento na taxa de mortalidade hospitalar por IC por sexo também foi significativo tanto para homens quanto mulheres na Paraíba ($R = 0,828$; $p = 0,013$ e $R = 0,908$; $p = 0,006$, respectivamente; Tabela 2). Tal tendência também

foi observada no Brasil, em uma magnitude similar ($R = 0,985$; $R = 0,980$; $p = 0,003$; Tabela 3).

A taxa de mortalidade hospitalar por IC por faixa etária foi maior nos indivíduos com idade superior a 80 anos, com uma média de 14,7% na Paraíba e 14,5% no Brasil (Figura 5) de 2008 a 2017. Nessa faixa de idade, a taxa de mortalidade hospitalar por IC por sexo na Paraíba foi 12,4% nos homens e 15,2% nas mulheres e, no Brasil, 13,7% nos homens e 14,9% nas mulheres.

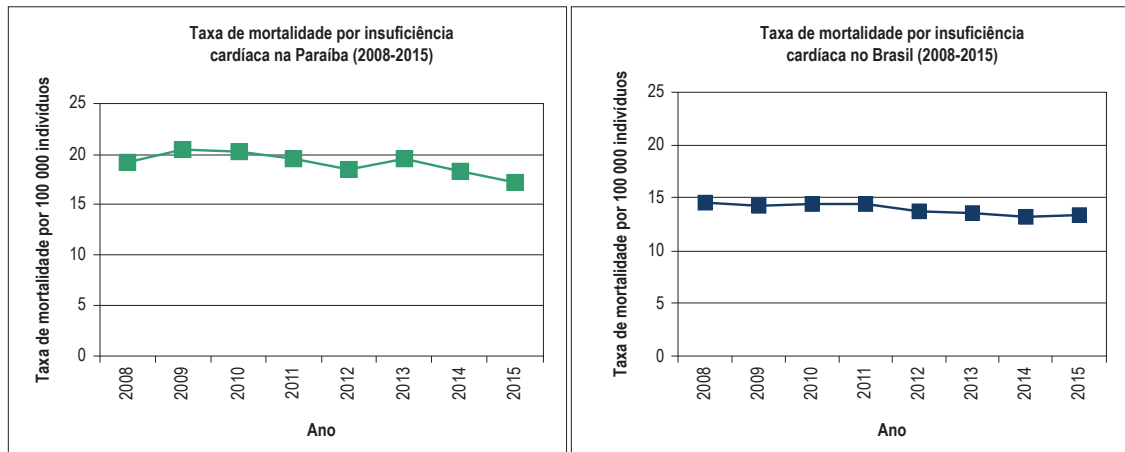


Figura 2 – Tendências na taxa de mortalidade da população (por 100 000 habitantes) por insuficiência cardíaca na Paraíba (verde) e Brasil (azul) de 2008 a 2015.

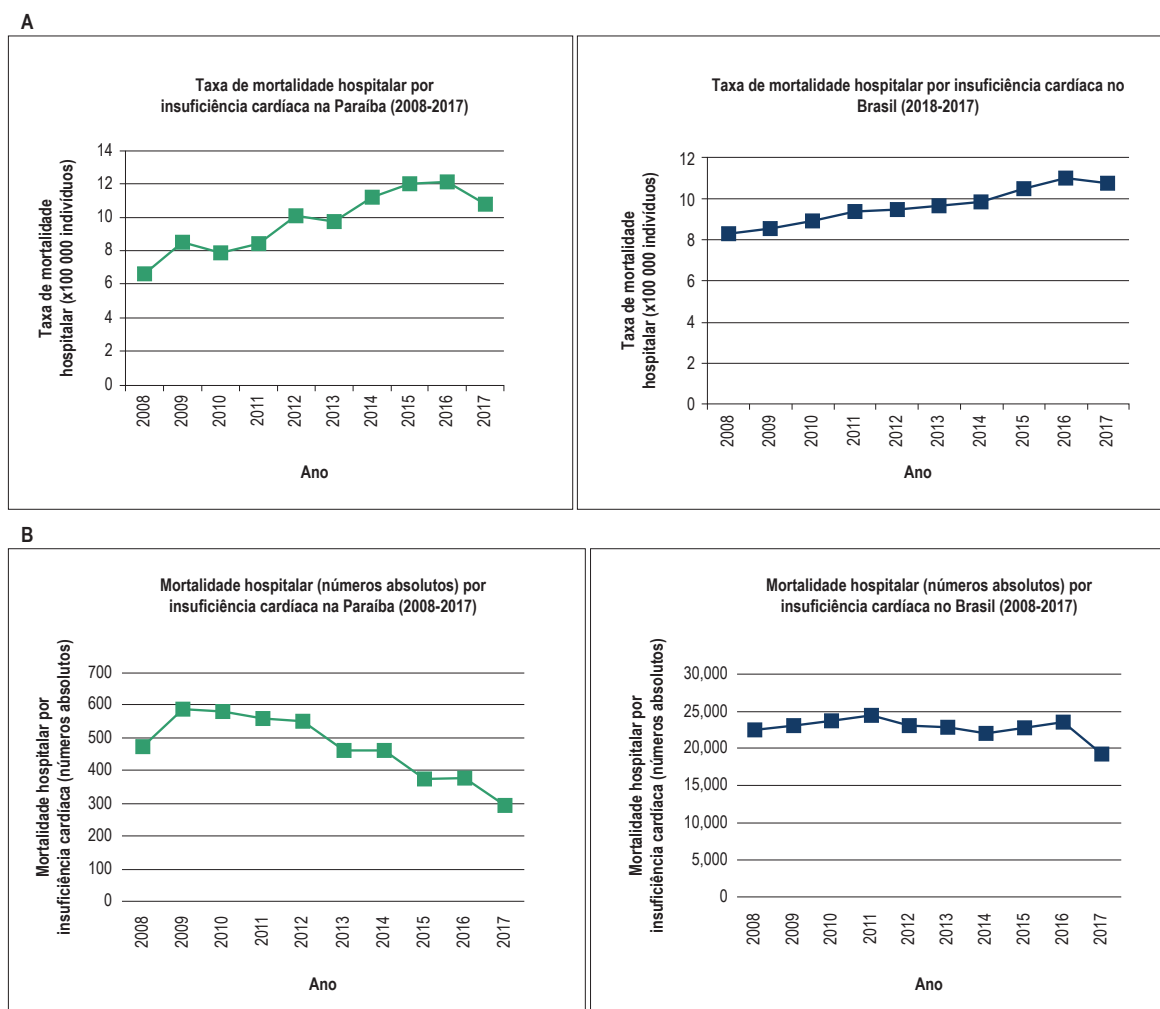


Figura 3 – (A) Tendência da taxa de mortalidade hospitalar na Paraíba (verde) e Brasil (azul) de 2008 a 2017. (B) Tendência da mortalidade hospitalar (número absoluto) por insuficiência cardíaca (verde) e Brasil (azul) de 2008 a 2017.

Artigo Original

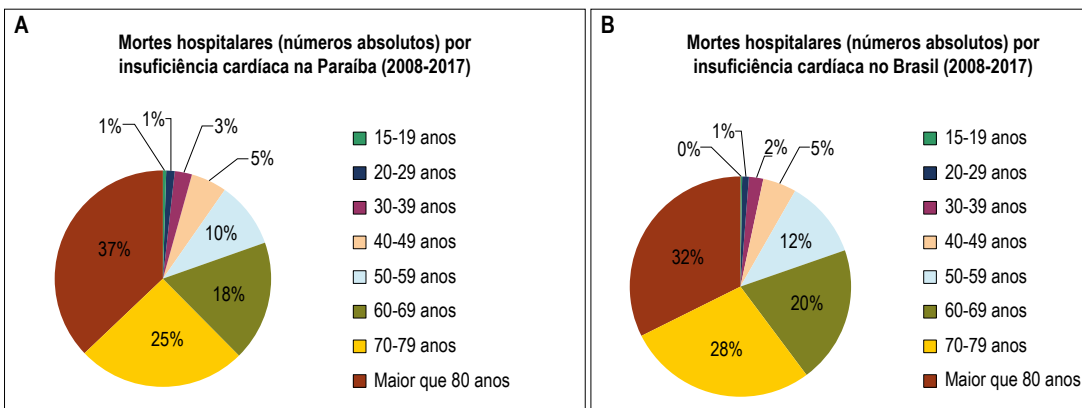


Figura 4 – (A) Mortes hospitalares (número absoluto) por insuficiência cardíaca por faixa etária na Paraíba, de 2008 a 2017; (B) Mortes hospitalares (número absoluto) por insuficiência cardíaca por faixa etária no Brasil, de 2008 a 2017.

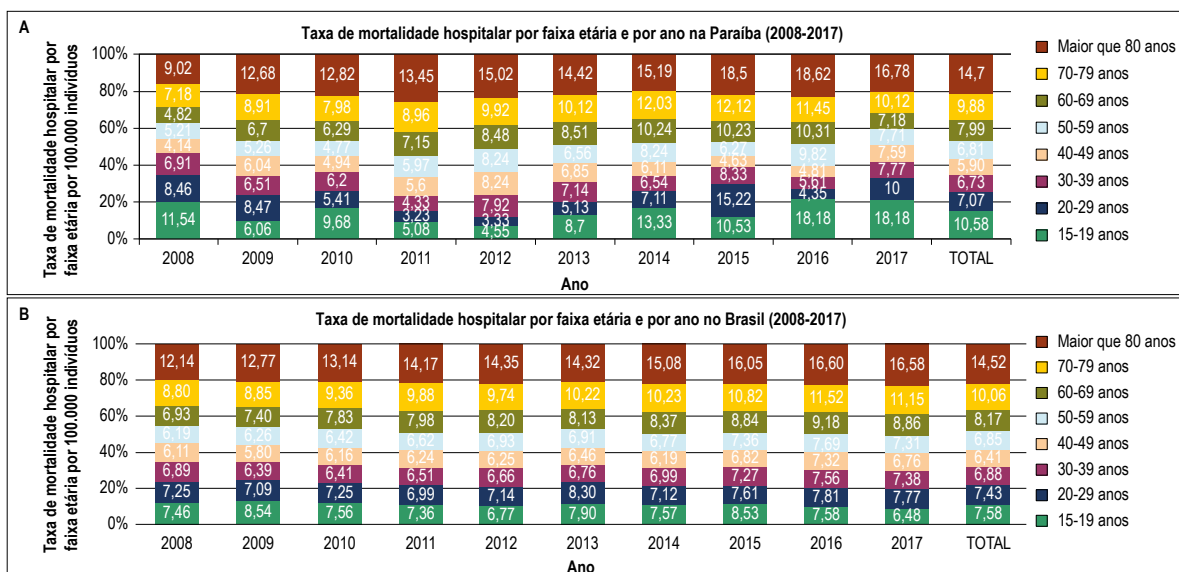


Figura 5 – (A) Tendência da taxa de mortalidade hospitalar por insuficiência cardíaca na Paraíba, por faixa etária, de 2008 a 2017; (B) Tendência da taxa de mortalidade hospitalar por insuficiência cardíaca por faixa etária no Brasil, de 2008 a 2017.

Duração da internação hospitalar

O tempo médio de internação hospitalar por IC foi de 5,9 dias ($\pm 0,8$) na Paraíba e 6,9 dias ($\pm 0,4$) no Brasil, com aumento significativo de 44% ($R = 0,953$; $p = 0,004$; Tabela 2) e 12,3% ($R = 0,960$; $p = 0,004$; Tabela 3), respectivamente entre 2008 e 2017 (Figura 6). Na Tabela 4, nós apresentamos a duração da internação por ano, e os custos associados, tanto na Paraíba como no Brasil.

Discussão

Em nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a descrever as tendências da epidemiologia da IC em uma região subdesenvolvida do Brasil. Informações sobre a incidência, a prevalência, a morbidade e a mortalidade da IC na América

Latina e no Caribe são heterogêneas e escassas. A maioria dos dados são provenientes da América do Sul (92%), com o Brasil e a Argentina sendo responsável por 86% dos estudos.¹⁰ No Brasil, a maioria dos dados publicados são originários de áreas desenvolvidas, as regiões sudeste e sul.

A IC foi a principal causa de internações entre as doenças cardiovasculares na Paraíba e no Brasil, e correspondeu a 2,54% e 2,25% de todas as internações, respectivamente. De maneira semelhante, nos EUA, a IC foi a causa de mais de um milhão de internações por ano de 2001 a 2009,¹¹ e representou 1-2% de todas as internações.³

Fang et al.,¹² realizaram um estudo para determinar as tendências na IC nos EUA, utilizando os dados da Pesquisa Nacional sobre Altas Hospitalares (*National Hospital Discharge Survey*) entre 1979 e 2004, e observaram um aumento de

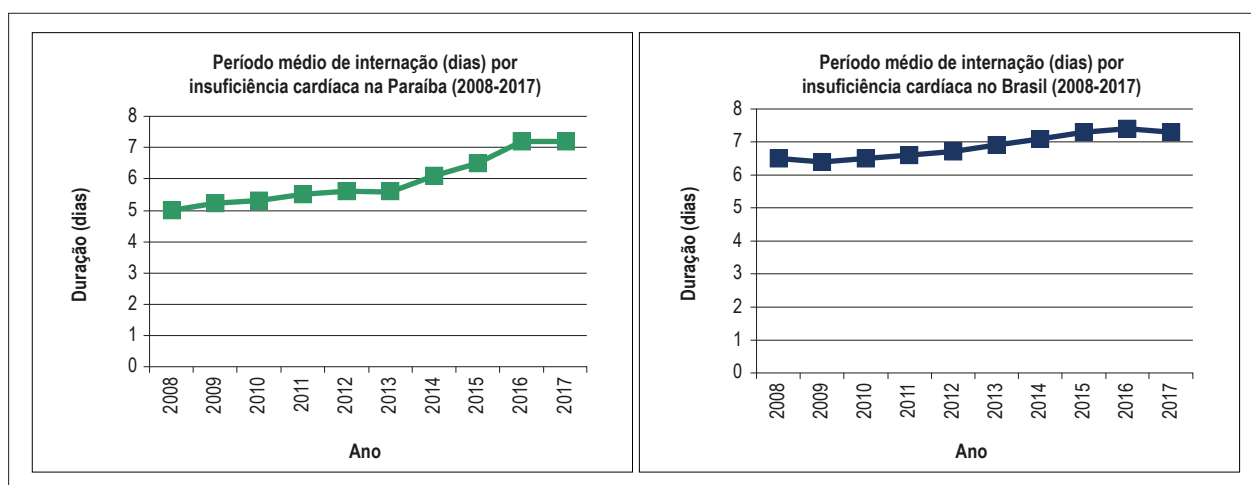


Figura 6 – Tendência do período médio de internação (dias) por insuficiência cardíaca na Paraíba (verde) e Brasil (azul) de 2008 a 2017.

Tabela 4 – Custo total das internações por IC (US \$) e tempo de internação por IC (dias) na Paraíba e no Brasil, de 2008 a 2017

Ano	PARAÍBA		BRASIL	
	Custo total com hospitalizações (US\$)	Duração da admissão (dias)	Custo total com hospitalizações (US\$)	Duração da admissão (dias)
2008	1.762.825,91	5	77.940.473,93	6,5
2009	2.286.531,90	5,2	89.837.575,25	6,4
2010	2.541.429,71	5,3	92.835.802,31	6,5
2011	2.378.139,40	5,5	93.939.042,90	6,6
2012	1.939.284,53	5,6	91.509.632,22	6,7
2013	1.694.005,09	5,6	93.561.446,18	6,9
2014	1.578.506,24	6,1	96.199.113,56	7,1
2015	1.233.302,85	6,5	99.069.494,68	7,3
2016	1.249.580,27	7,2	102.181.019,88	7,4
2017	1.103.600,05	7,2	85.390.241,41	7,3
Total	17.767.205,95	5,9 ± 0,8 (média ± DP)	922.463.842,32	6,9 ± 0,4 (média ± DP)

DP: desvio padrão; Fonte dos dados: Sistema de Informação do SUS (DATASUS) e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (contagem de 2010).

185% no número absoluto de internações por IC (de 409 000 para 1 166 000), e as taxas de internações por IC (por 100 000) aumentou de 219 para 390 no mesmo período. Outros autores, no entanto, relataram que o número de internações por IC como diagnóstico primário tem diminuído nos EUA entre 1,0% a 4,3% por ano desde 2001.^{11,13} Na América Latina e Caribe, Godoy et al.,¹⁴ mostraram um decréscimo de 32% nas internações por IC entre 1992-1993 e 2008-2009, o que é consistente com os nossos resultados de uma diminuição de 34% no número absoluto de internações por IC no Brasil, e 62% na Paraíba. Essa redução pode ser um sinal de melhora no manejo dos fatores de risco para IC,⁴ de diminuição na incidência de doença cardíaca isquêmica,¹⁵ e melhora no manejo da IC.¹⁶

As internações por IC na Paraíba e no Brasil foram mais frequentes em indivíduos com idade entre 70 e 79 anos. Indivíduos com idade superior a 60 anos representaram 71% e 73% das internações por IC na Paraíba e no Brasil, respectivamente. Tais frequências foram similares à observada

(70%) em estudos prévios conduzidos na América Latina e Caribe, e nos EUA.^{2,4} Na Paraíba e no Brasil, a proporção de mulheres hospitalizadas por IC foi 48% e 49%, similar a de estudos realizados nos EUA, com 40% a 50% de mulheres.^{3,17} Um pequeno estudo realizado em uma comunidade no Brasil relatou que 58% dos pacientes internados com IC eram mulheres.¹⁸ Ainda, o I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca (estudo BREATHE)⁸ descreveu que 60% de um total de 1263 internações por IC em 51 centros no Brasil eram mulheres.

Em nosso estudo, a taxa de mortalidade por IC encontrada no período entre 2008 e 2015 foi 19,2/100 000 (±1,09) casos na Paraíba e 14,0/100 000 (±0,53) casos no Brasil, com uma redução de 10,7% e 7,7%, respectivamente. Um decréscimo na taxa de mortalidade por IC também foi descrita no Brasil e na Argentina: em São Paulo, maior cidade do Brasil, ocorreu uma diminuição em 29%, de 19,1/100 000 (1992-1993) para 13,6/100 000 (2008-2009);¹⁴ na Argentina, um estudo de abrangência nacional mostrou uma redução de 23% na

Artigo Original

taxa de mortalidade por IC na população de 1995 a 2005.^{10,19} Nos EUA, Go et al.,²⁰ compararam o número de mortes por IC de 1995 a 2010, e encontraram um decréscimo de 2,8% (287.000 vs. 279.000), o que potencialmente representa uma diminuição significativa na taxa de mortalidade, dado o aumento na população norte americana nesses quinze anos.

Nosso estudo relata uma taxa média de mortalidade hospitalar por IC na Paraíba de 9,2% entre 2008 e 2017. Um estudo prospectivo realizado em 52 centros de todas as regiões brasileira, somente com pacientes internados por IC, relatou um total de 12,6% mortes em 1.263 pacientes internados.⁸ Na América Latina e Caribe, uma metanálise de 37 estudos revelou uma mortalidade hospitalar similar de 11,7%.¹⁰

Nosso estudo mostrou um aumento na taxa de mortalidade hospitalar por IC tanto no estado da Paraíba (65%) como no Brasil (30%) entre 2008 e 2017. Godoy et al.,¹⁴ entre 1992-1993 e 2008-2009, também relataram uma diminuição de 15% na taxa de mortalidade hospitalar que era de 15% no Brasil. Nos EUA, no entanto, a taxa de mortalidade hospitalar diminuiu de 4,5% em 2001 para 2,9% em 2014 segundo estudo que incluiu pacientes com diagnóstico primário de IC.¹³ A diminuição no número de internações por IC durante o período estudado, tanto na Paraíba como no Brasil, é a razão mais provável para o aumento da taxa de mortalidade hospitalar. Outra explicação plausível poderia ser o aumento na sobrevivência dos pacientes com IC, levando ao aumento no número de pacientes idosos, com IC mais avançada e muitas comorbidades, resultando em um risco aumentado de morte durante internação. Ainda, é importante considerar a falta de terapias avançadas em áreas pouco desenvolvidas, tais como suporte circulatório mecânico e transplante cardíaco, o que contribuiria para essa tendência de aumento na taxa de mortalidade por IC na Paraíba, Brasil, e na América Latina e Caribe.

Apesar do aumento na taxa de mortalidade hospitalar, a mortalidade hospitalar em números absolutos mostrou um decréscimo significativo de 37,5% na Paraíba e 14,6% no Brasil para o mesmo período. Nos EUA, Bueno et al.,²¹ também observaram uma diminuição de 50% da mortalidade hospitalar por IC na população composta por idosos participantes do programa Medicare entre 1993 e 2008, ao passo que Ni & Xu²² relataram uma diminuição em 30%.

As mulheres representaram 53% e 52% da mortalidade por IC em números absolutos na Paraíba e no Brasil, respectivamente. A mortalidade hospitalar por IC na Paraíba teve uma proporção de mulheres semelhante (50,5%). Nos EUA, em 2010, 54,6% de todas as mortes por IC ocorreram em mulheres.²⁰ Hsieh et al.,²³ não observaram diferença na mortalidade hospitalar entre mulheres e homens, considerando pacientes com fração de ejeção reduzida e pacientes com fração de ejeção preservada.

Entre 2008 e 2017, a duração média de internações por IC foi de 5,9 ($\pm 0,8$) dias na Paraíba e 6,8 (0,4) dias no Brasil, com um aumento de 44% e 12,3%, respectivamente. Na América Latina e Caribe, Bocchi et al.,²⁴ relataram um período médio de internação de 5,8 dias entre 1998 e 2012. Ciapponin et al.,¹⁰ relataram uma média de 7 dias em 18 estudos, e Godoy et al.,¹⁴ encontraram um aumento de 25% no período de internação, de 8,8 (1992-1993) a 11,3 dias (2008-2009) no Brasil. Nos EUA, dois autores relataram uma diminuição no período de internação

por IC, de 8,8 para 6,3 dias (1993-2008)²¹ e de 6,8 (1999-2000) para 6,4 dias (2007-2008).⁴

Nos EUA, o custo per capita em saúde foi maior que o produto interno bruto per capita na Paraíba (US\$8364,00 e US\$3594,94, respectivamente).²⁴ O status socioeconômico mais baixo na Paraíba pode representar um fator de risco para maior morbidade e mortalidade observada em nosso estudo, já que a população tem acesso limitado a tratamento efetivo para IC.²⁴ Nos EUA, 52,5% da população com renda familiar menor que 10 000 dólares apresentam doença cardiovascular,^{20,25} e Eapen et al.²⁶ identificaram que uma maior renda associou-se com menor chance de mortalidade 30 dias após internação por IC.

Limitações

Este é um estudo observacional retrospectivo, e a ausência de dados individuais dos pacientes impediu o estabelecimento de relações entre as variáveis. Uma vez que nossos dados foram derivados de um banco de dados nacional, é possível que haja ocorrido subnotificação ou notificação errônea dos dados. Ainda, uma vez que reinternações não são consideradas no número total de internações por IC, a taxa de mortalidade hospitalar pode ter sido subestimada.

Conclusões

Este é o primeiro estudo a analisar a epidemiologia da IC na Paraíba, um estado de baixo status socioeconômico no Brasil, e a comparar os resultados com dados nacionais e internacionais. Durante os últimos dez anos, o aumento na taxa de mortalidade hospitalar por IC na Paraíba e no Brasil acompanhou a tendência na América Latina e Caribe, enquanto o aumento na duração da internação por IC difere da diminuição observada nos EUA. Na Paraíba e no Brasil, observamos uma diminuição nas internações por IC como diagnóstico primário bem como no número de mortes por IC, o que também foi descrito na América Latina, Caribe e nos EUA. Mais de 87% das mortes por IC na Paraíba e no Brasil envolveram pacientes com mais de 60 anos de idade. Observou-se uma maior frequência de mulheres admitidas por IC, na Paraíba e no Brasil, com taxas de mortalidades similares em comparação a homens. Uma vez que as mulheres são geralmente pouco representadas nos ensaios clínicos, há necessidade de mais estudos com foco nessa população. Deveriam ser realizados estudos clínicos em hospitais para identificar as causas para a tendência do aumento da taxa de mortalidade hospitalar por IC.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fernandes ADF; Obtenção de dados: Fernandes ADF, Knijnik LM, Fernandes GS; Análise e interpretação dos dados: Fernandes ADF, Fernandes GC, Knijnik LM; Análise estatística: Fernandes ADF, Fernandes GC, Mazza MR; Redação do manuscrito: Fernandes ADF, Fernandes GC, Mazza MR, Knijnik LM, Fernandes GS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fernandes ADF, Fernandes GC, Mazza MR, Knijnik LM, Vilela AT, Badiye A, Chaparro SV.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(1):18-28.
2. Bocchi EA. Heart failure in South America. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9(2):147-56.
3. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1123-33.
4. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA*. 2011;306(15):1669-78.
5. Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) [Cited in 2019 Apr 12]. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pb/panorama>.
6. Brasil.Ministerio da Saude .Departamento de Informatica do SUS. DATASUS [Internet]. 2018 [Cited 2018 Jan 31] Available from: <http://datasus.saude.gov.br/>.
7. Gauí EN, Oliveira GM, Klein CH. Mortality by heart failure and ischemic heart disease in Brazil from 1996 to 2011. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(6):557-65.
8. Albuquerque DC, Soza Neto JD, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(6):433-42.
9. IBM support 2018 [Cited in 2018 Feb 13]. Available from: <http://www-01.ibm.com/support/docview.wss?uid=swg21480127>.
10. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderon M, Matta MC, Chaparro M, Soto N, et al. Burden of Heart Failure in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(11):1051-60.
11. Blecker S, Paul M, Taksler G, Ogedegbe G, Katz S. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(12):1259-67.
12. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(6):428-34.
13. Akintoye E, Briasoulis A, Egbe A, Dunlay SM, Kushwaha S, Levine D, et al. National Trends in Admission and In-Hospital Mortality of Patients With Heart Failure in the United States (2001-2014). *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12): pii 006955
14. Godoy HL, Silveira JA, Segalla E, Almeida DR. Hospitalization and mortality rates for heart failure in public hospitals in Sao Paulo. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(5):402-7.
15. Mansur Ade P, Favarato D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of Sao Paulo: a 2011 update. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2):755-61.
16. Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Europace*. 2011;13 Suppl 2:ii13-7.
17. Hsich EM, Piña IL. Heart Failure in Women: A Need for Prospective Data. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(6):491-8.
18. Moutinho MA, Colucci FA, Alcoforado V, Tavares LR, Rachid MB, Rosa ML, et al. Heart failure with preserved ejection fraction and systolic dysfunction in the community. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(2):132-7.
19. Sosa Liprandi MI RM, Khoury M, Villarreal R, Cestari G, Mele E, Sosa Liprandi A. . Economic and Financial Crisis in Argentina: A Novel Risk Factor for Cardiovascular Mortality? . *Rev Argent Cardiol*. 2012;80(2):137-44.
20. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292.
21. Bueno H, Ross JS, Wang Y, Chen J, Vidan MT, Normand SL, et al. Trends in length of stay and short-term outcomes among Medicare patients hospitalized for heart failure, 1993-2006. *JAMA*. 2010;303(21):2141-7.
22. Ni H, Xu J. Recent Trends in Heart Failure-related Mortality: United States, 2000-2014. *NCHS Data Brief*. 2015(231):1-8.
23. Hsich EM, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH, Bhatt DL, et al. Sex differences in in-hospital mortality in acute decompensated heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Am Heart J*. 2012;163(3):430-7, 7.e1-3.
24. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, Diez M, Gomez E, Castro P, et al. The reality of heart failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):949-58.
25. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-e245.
26. Eapen ZJ, McCoy LA, Fonarow GC, Yancy CW, Miranda ML, Peterson ED, et al. Utility of socioeconomic status in predicting 30-day outcomes after heart failure hospitalization. *Circ Heart Fail*. 2015;8(3):473-80.



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

Tendências da Insuficiência Cardíaca na Paraíba: Diagnóstico mais Precoce ou Melhor Tratamento? Eis uma das Questões

Heart Failure Trends in Paraíba: Earlier Diagnosis or Better Treatment? – That is One of the Questions

Ana Teresa Timóteo^{1,2} 

Santa Marta Hospital, Centro Hospitalar Lisboa Central,¹ Lisboa – Portugal

NOVA Medical School, Lisboa,² Lisboa – Portugal

Minieditorial referente ao artigo: Insuficiência Cardíaca no Brasil Subdesenvolvido: Análise de Tendência de Dez Anos

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica com alta prevalência, morbidade e mortalidade no mundo todo¹⁻⁷. É também uma das principais causas de internações hospitalares, com custos diretos e indiretos elevados.¹⁻⁷ É esperado que a prevalência de IC aumente devido ao aumento dos fatores de risco cardiovascular na população em geral e aumento da expectativa de vida. Pacientes idosos são mais propensos ao desenvolvimento de IC, bem como de internações por IC. Por esse motivo, espera-se um aumento no ônus econômico da IC nas próximas décadas.¹⁻⁷

Dados publicados anteriormente mostraram, entretanto, algumas diferenças epidemiológicas de acordo com a região do mundo, quando países em desenvolvimento e desenvolvidos foram comparados. Dados recentemente publicados do *Heart Failure Long-term Registry* da Sociedade Europeia de Cardiologia, um registro que incluiu um amplo espectro de países com antecedentes socioeconômicos muito diferentes, do sul, oeste, norte e leste da Europa, além do Oriente Médio e Norte da África, mostrou diferenças significativas entre as regiões em relação às características basais, características clínicas e também tratamento e desfechos em pacientes com IC aguda e crônica.⁸

O Brasil é um país muito grande, com enormes disparidades entre regiões e, portanto, era importante realizar um estudo regional.

O artigo de Fernandes et al.,⁹ publicado nesta revista, é um estudo retrospectivo sobre dados epidemiológicos obtidos entre 2008 e 2017, com base no banco de dados do DATASUS, um banco de dados populacional.⁹ Eles estudaram dados especificamente do estado da Paraíba, uma região considerada pelos autores como um estado em desenvolvimento, em comparação com outras partes do Brasil e colocaram os resultados em perspectiva, comparando-os com dados de todo o país. A insuficiência cardíaca foi a

primeira causa cardiovascular de internações hospitalares, tanto na Paraíba (29,4%) quanto no Brasil (21%). Houve uma redução significativa de 62% nas internações e 37,5% nos números absolutos de mortalidade hospitalar por insuficiência cardíaca na Paraíba, de 2008 a 2017. No entanto, as taxas de mortalidade intra-hospitalar aumentaram em 65,1%, de 6,6% para 10,9%. Também foi observado um aumento no tempo de hospitalização de 44%. Em valores absolutos, os autores encontraram uma redução não significativa na morte por insuficiência cardíaca, que, no entanto, foi significativa na análise da taxa de mortalidade, com declínio de 10,7%, sendo de 14,0 / 100.000 habitantes. As mesmas tendências também foram observadas nos dados gerais do Brasil, mas a magnitude da alteração foi muito maior na Paraíba.

Este artigo levanta muitas questões importantes, que devem ser abordadas em estudos subsequentes. A redução nas internações pode ser a principal explicação para a redução da mortalidade hospitalar em valores absolutos. No entanto, o aumento da taxa de mortalidade hospitalar é um sinal indireto de que os pacientes admitidos estavam provavelmente em piores condições clínicas. A maior taxa de melhora neste estado, em comparação com o Brasil, pode ser explicada por uma melhora mais sustentada das condições de vida no estado da Paraíba na última década, em comparação com outros estados mais desenvolvidos e provavelmente não melhoraram muito nos últimos anos porque o potencial para melhoras é mais alto nos estados em desenvolvimento. Os autores não mostraram esses dados específicos - houve um aumento mais significativo no produto interno bruto da Paraíba em comparação com outros estados? O estudo europeu mostrou que, no norte da África, a proporção de mulheres é maior quando comparada a outros grupos, com pacientes mais jovens, com menos hipertensão, mas com mais diabetes e fumantes.⁸ A etiologia isquêmica foi muito menos frequente, a fração de ejeção foi mais preservada e os pacientes foram menos tratados.⁸ Nesse registro, a mortalidade por todas as causas em 1 ano foi de 23,6% para pacientes com IC aguda e 6,4% para pacientes com IC crônica e as taxas de hospitalização em 1 ano foram de 18,7% e 9,9%, respectivamente. No norte da África, observou-se maior mortalidade por todas as causas (15,6%) e menores taxas de hospitalização (10%) no grupo de IC crônica. Ser do norte da África foi um preditor independente de mortalidade por todas as causas no grupo com IC aguda de até 2,7 vezes em comparação com o sul da Europa. As taxas de mortalidade mais altas observadas foram parcialmente atribuídas ao uso muito menos frequente de terapias médicas recomendadas nas diretrizes para IC com fração de ejeção reduzida, um problema compartilhado por outros países e regiões de baixa

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia, Insuficiência Cardíaca/mortalidade, Insuficiência Cardíaca/epidemiologia, Comorbidade, Insuficiência Cardíaca/tendências, Hospitalização, Custos de Cuidados de Saúde.

Correspondência: Ana Teresa Timóteo •

Hospital Santa Marta, Departamento de Cardiologia, Rua Santa Marta, 1110, Lisboa – Portugal

E-mail: ana_timoteo@yahoo.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190898>

e média renda ou por diferenças nos critérios de admissão hospitalar, também relatados recentemente.^{8,10,11} No Brasil, diferenças substanciais são esperadas entre as regiões em relação às características demográficas, características clínicas e tratamento, quando comparamos regiões desenvolvidas e em desenvolvimento, o que pode explicar alguns dos resultados obtidos nas taxas de mortalidade e hospitalização.

Por essa razão, os resultados apresentados para o estado da Paraíba requerem informações adicionais para melhor interpretação, o que em alguns casos contradiz as projeções de dados mundiais.^{1,2} Poucos estudos avaliaram as diferentes tendências da IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e fração de ejeção preservada (HFpEF), mas a IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) pode ser dominante nos próximos anos, porque nos últimos 20 anos, foram relatadas tendências de proporção crescente de pacientes com ICFEp e taxas relativamente estáveis/decrescentes de ICFEr.² De fato, o aumento na prevalência de IC pode não estar relacionado a um aumento na incidência. O envelhecimento da população, juntamente com a melhora da sobrevida na IC, principalmente na ICFEr, devido aos avanços no tratamento, é uma explicação provável.² Além disso, os programas de prevenção podem estar reduzindo a incidência, com menor gravidade e melhor tratamento da cardiopatia isquêmica.² Entretanto, os fatores de risco para doença arterial coronariana ainda estão aumentando. Assim, espera-se uma redução na ICFEr,

bem como um aumento na ICFEp com consequentemente mais casos de admissão por IC devido à ICFEp, com menor mortalidade em comparação à ICFEr.²

A redução de internações também deve ser esclarecida. Informações sobre a disponibilidade do programa de tratamento de doenças da IC ou o uso de dispositivos implantáveis (incluindo as características dos pacientes, mas também a disponibilidade de recursos e a estrutura de reembolso) podem explicar essa redução.^{1,3} Outra explicação possível é que os pacientes com IC podem ser detectados mais cedo no curso da doença e, com isso, as internações prematuras podem ser evitadas. Se eles forem tratados de acordo com as diretrizes, isso também pode adiar e reduzir as internações e a mortalidade.¹

O diagnóstico precoce e o tratamento otimizado são importantes indicadores de qualidade para o tratamento da IC, e essa também é uma questão a ser abordada. A assistência médica na Paraíba é significativamente diferente daquela no resto do país? Trata-se principalmente de consultas particulares ou de um sistema público de assistência médica? Como é a acessibilidade dos pacientes aos cuidados de saúde e quais foram as melhorias obtidas (se houver) nos últimos anos? Se possível, todas essas perguntas sobre condições socioeconômicas e dados de saúde devem ser analisadas de 2008 a 2017 para verificar qual é a tendência e melhor identificar as principais especificidades que requerem investimento.

Referências

1. Ponikowsky P, Anker SD, AlHabib KF, Cowle MR, Force TL, Hu S, et al. Heart Failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014;1(1):4-25.
2. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Cardiac Fail Rev.* 2017;3(1):7-11.
3. Chen J, Ross JS, Carlson MD, Lin Z, Normand SL, Bernheim SM, et al. Skilled nursing facility referral and hospital readmission rates after heart failure or myocardial infarction. *Am J Med.* 2012;125(1):100e1-9.
4. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):368-76.
5. Fonseca C, Brás D, Araújo I, Ceia F. insuficiência cardíaca em números: estimativas para o século XXI em Portugal. *Rev Port Cardiol.* 2018;37(2):97-104.
6. Gouveia M, Ascensão R, Fiorentino F, Costa J, Caldeira D, Broeiro-Gonves P, et al. The current and future burden of heart failure in Portugal. *ESC Heart Fail.* 2016;6(2):254-61.
7. Lee WC, Chavez YE, Baker T, Luce BR. Economic burden of heart failure: a summary of recent literature. *Heart and Lung; J Critical Care.* 2004;33(6):362-71.
8. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filipatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):613-25.
9. Fernandes ADF, Fernandes GC, Mazza MR, Knijnik LM, Fernandes GS, Vilela AT. Insuficiência cardíaca no Brasil subdesenvolvido: análise e tendência de dez anos. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(2):222-23.
10. Callender T, Woodward M, Roth G, Farzadfar F, Le Marie JC, Glicquel S, et al. Heart failure care in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11(10):e1001699.
11. McMurray JJ, O'Connor C. Lessons from the TOPCAT trial. *N Engl J Med* 2014 Apr 10; 370:1453-4.



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

Quantificação de Dano em DNA em Diferentes Tecidos em Ratos com Insuficiência Cardíaca

Quantification of DNA Damage in Different Tissues in Rats with Heart Failure

Giuseppe Potrick Stefani,¹ Ramiro Barcos Nunes,¹ Douglas Dalcin Rossato,² Vitor Scotta Hentschke,¹ Marlise Di Domenico,¹ Pedro Dal Lago,¹ Cláudia Ramos Rhoden¹

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Centro Universitário Franciscano,² Santa Maria, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: A insuficiência cardíaca crônica (ICC) é uma síndrome complexa que compreende alterações estruturais e funcionais no coração, mantendo demanda sanguínea adequada a todos os tecidos. Poucas investigações procuraram avaliar o dano oxidativo ao DNA na ICC.

Objetivo: Quantificar o dano ao DNA utilizando o ensaio cometa no ventrículo esquerdo (VE), pulmões, diafragma, gastrocnêmio e sóleo em ratos com ICC.

Métodos: Doze ratos Wistar machos (300 a 330 g) foram selecionados para o estudo: placebo (n = 6) e ICC (n = 6). Os animais foram submetidos a infarto do miocárdio através de ligadura da artéria coronária esquerda. Após seis semanas, os animais foram sacrificados. Foi realizada uma suspensão celular dos tecidos. O ensaio cometa foi realizado para avaliar as quebras de fita simples e dupla no DNA. Nível de significância (p) < 0,05.

Resultados: O grupo ICC apresentou maiores valores de pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE), congestão pulmonar, hipertrofia cardíaca e menores valores de derivados máximos positivos e negativos da pressão do VE, pressão sistólica do VE (p < 0,05). O grupo ICC apresentou maior dano ao DNA (% de DNA da cauda, momento da cauda e momento da cauda de Olive) em comparação ao placebo (p < 0,001). O tecido com maior dano foi o sóleo, comparado ao VE e ao gastrocnêmio no grupo ICC (p < 0,05).

Conclusão: Nossos resultados indicam que a ICC afeta todos os tecidos, de maneira central e periférica, sendo mais afetada no músculo esquelético (sóleo) e está positivamente correlacionada com a disfunção do VE. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):234-242)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Ratos; Ratos Endogâmicos; Distribuição Tecidual; Dano ao DNA; Ensaio Cometa.

Abstract

Background: Chronic heart failure (CHF) is a complex syndrome which comprises structural and functional alterations in the heart in maintaining the adequate blood demand to all tissues. Few investigations sought to evaluate oxidative DNA damage in CHF.

Objective: To quantify the DNA damage using the comet assay in left ventricle (LV), lungs, diaphragm, gastrocnemius and soleus in rats with CHF.

Methods: Twelve male Wistar rats (300 to 330 g) were selected for the study: Sham (n = 6) and CHF (n = 6). The animals underwent myocardial infarction by the ligation of the left coronary artery. After six weeks, the animals were euthanized. It was performed a cell suspension of the tissues. The comet assay was performed to evaluate single and double strand breaks in DNA. Significance level (p) considered < 0.05.

Results: The CHF group showed higher values of left ventricle end-diastolic pressure (LVEDP), pulmonary congestion, cardiac hypertrophy and lower values of maximal positive and negative derivatives of LV pressure, LV systolic pressure (p < 0.05). CHF group showed higher DNA damage (% tail DNA, tail moment and Olive tail moment) compared to Sham (p < 0.001). The tissue with the highest damage was the soleus, compared to LV and gastrocnemius in CHF group (p < 0.05).

Conclusion: Our results indicates that the CHF affects all tissues, both centrally and peripherally, being more affected in skeletal muscle (soleus) and is positively correlated with LV dysfunction. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):234-242)

Keywords: Heart Failure; Rats; Rats Inbred Strains; Tissue Distribution; DNA Damage; Comet Assay.

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

Correspondência: Giuseppe Potrick Stefani •

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Sarmento Leite street, 245. CEP 90050-170, Porto Alegre, RS – Brasil

Email: gpotrick@gmail.com

Artigo recebido em 03/09/2018, revisado em 06/04/2019, aceito em 15/05/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180198>

Introdução

A insuficiência cardíaca é uma síndrome complexa que caracteriza anomalias estruturais e funcionais do coração na manutenção da demanda sanguínea adequada. A insuficiência cardíaca crônica (ICC) afeta aproximadamente 1 a 2% da população de países desenvolvidos e sua prevalência aumenta pelo menos 10% em adultos idosos.¹ Uma das causas mais comuns de insuficiência cardíaca é o infarto do miocárdio (IM), que induz a remodelação cardíaca patológica.²

Essa síndrome não afeta apenas o coração, mas também outros órgãos, como pulmões e músculos esqueléticos.³ A ICC é caracterizada por alterações na mecânica ventilatória que prejudicam a captação e o suprimento de oxigênio aos sistemas. A hipoperfusão, que é sustentada por uma disfunção ventricular em um ciclo vicioso, induz estresse oxidativo na maioria dos tecidos.⁴ O estresse oxidativo é um estado em que a célula está em desequilíbrio oxidativo, formando espécies mais reativas que sua capacidade neutralizadora.⁵ Foi proposto em outro estudo que biomarcadores do estresse oxidativo, como a concentração de malondialdeído e ácido úrico, poderiam esclarecer a extensão do dano oxidativo e orientar o tratamento em pacientes com ICC.⁶

Como as espécies reativas de oxigênio (ERO) podem danificar diferentes biomoléculas, como lipídios, proteínas e DNA, os danos nos ácidos nucleicos não foram consistentemente investigados na ICC. Um biomarcador que já foi alvo de investigação é a concentração de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG).⁷ No entanto, sua medição reflete o dano oxidativo em um tipo de lesão de DNA, que não reflete o dano total na hélice do DNA. Para isso, ensaios toxicológicos, como o cometa, nunca foram testados na ICC, com o objetivo de avaliar o dano global ao DNA em diferentes tecidos. Essa técnica é amplamente utilizada em estudos toxicológicos e é considerada consistente, sensível e altamente reproduzível.⁸

O ensaio do cometa mede diretamente a extensão do dano ao DNA, constituído por quebras de fita simples e dupla do DNA.⁹ Esse método permite sua medida no sangue e em todos os tecidos de interesse, expandindo a análise de danos locais e sua correlação com parâmetros fisiológicos e funcionais.¹⁰ Na insuficiência cardíaca, ainda não está claro como a incapacidade da insuficiência cardíaca pode afetar diferentes estruturas além do sistema cardiovascular, principalmente no dano ao DNA. Como na ICC existe um cenário de dano oxidativo sistêmico em função da cronicidade da síndrome, o objetivo deste estudo foi avaliar o dano ao DNA em diferentes tecidos, como o ventrículo esquerdo, os pulmões e os músculos esqueléticos (diafragma, gastrocnêmio e sóleo) em ratos afetados pela doença.

Métodos

Animais

Foram selecionados 12 ratos machos Wistar (100 dias de idade, de 300 a 330 g) da Unidade de Melhoramento Animal da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA, Brasil). Os animais foram alojados em grupos de três animais por gaiola, que receberam comida e água *ad libitum* em uma sala específica mantida a 22°C sob um ciclo claro e escuro de 12:12 horas.

O manejo dos animais obedeceu à Lei nº 11.794, de 08/08/2008, Lei nº 6.899, de 15/07/2009, e à Resolução nº 879, de 15/02/2008 (CFMV), além de outras disposições aplicáveis ao uso de animais para pesquisa. O experimento cumpriu as resoluções do Conselho Nacional de Experimentação Animal, o Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório (Instituto de Recursos Animais de Laboratório, Academia Nacional de Ciências, Washington, D.C., 1996), bem como dos Princípios Éticos em Experimentação Animal do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). Este estudo foi aprovado por CEUA/UFCSPA, sob o número de protocolo 114/13.

Indução de Infarto do Miocárdio (IM)

Os animais foram anestesiados com xilazina (12 mg/kg ip) e cetamina (90 mg/kg ip), intubados e ventilados artificialmente. Foi realizada a ligadura da artéria coronária esquerda. As operações placebo foram realizadas conforme descrito em outro estudo.¹¹ Após as cirurgias, os animais receberam uma injeção de cetoprofano (5,4 mg/kg ip) a cada 6 horas – completando 48 horas – e penicilina (70.000 unidades/ml ip). As cirurgias foram realizadas por um cirurgião. A taxa de mortalidade pós-operatória foi de 15%. Após a indução do IM, foram designadas 6 semanas de recuperação, necessárias para os animais desenvolverem ICC. Foram utilizadas diferentes variáveis para caracterizar e documentar a insuficiência cardíaca desenvolvida por esses animais, como presença de trombos atriais esquerdos, derrames torácicos, congestão pulmonar, hipertrofia ventricular esquerda e direita do peso corporal.¹²

Insuficiência Cardíaca

Os animais que apresentaram pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) maior que 15,0 mmHg, aumento da razão peso ventricular direito/peso corporal (> 0,8 mg/g) e presença de congestão pulmonar foram considerados positivos para ICC.¹²⁻¹⁴

Avaliação Hemodinâmica

Após a sexta semana, os animais foram anestesiados com xilazina (12 mg/kg i.p.) e cetamina (90 mg/kg i.p.). Um cateter de polietileno (PE-50) foi colocado na artéria carótida direita. A pressão arterial foi registrada e o cateter foi posicionado no ventrículo esquerdo para realizar o registro da pressão ventricular. Os dados foram registrados por um transdutor de pressão (strain gauge, Narco Biosystem Miniature Pulse Transducer RP-155, Houston, Texas, EUA), acoplado a um amplificador de pressão. Os sinais analógicos de pressão foram digitalizados por um sistema de aquisição de dados (CODAS-Data Acquisition System, Akron, Ohio, EUA) com uma taxa de amostragem de 2.000 Hz. Esses dados foram utilizados para determinar a pressão arterial diastólica (PAD), a pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial média (PAM), a frequência cardíaca (FC), a pressão sistólica do ventrículo esquerdo (PSVE), a PDFVE e a dP/dt máxima positiva e negativa do ventrículo esquerdo ($+ dP/dt_{max}$, $-dP/dt_{max}$), conforme descrito anteriormente.¹⁵ Os animais que apresentaram PDFVE superior a 15 mmHg na avaliação hemodinâmica foram considerados com disfunção ventricular esquerda.¹³

Coleta de Tecidos

Os animais foram sacrificados por overdose de infusão intravenosa do pentobarbital anestésico (80 mg/kg i.p.).¹⁶ Depois disso, foram removidos os pulmões, o diafragma, o gastrocnêmio direito, o sóleo direito e o coração. O ventrículo esquerdo foi separado do ventrículo direito para o ensaio cometa. Todas as amostras foram armazenadas a -80°C para análise posterior.

Determinação de tamanho do infarto, hipertrofia cardíaca e congestão pulmonar e hepática

Os corações foram removidos e pesados, sem sangue dentro da câmara e sem átrios. O tamanho da área de infarto foi determinado por planimetria.¹⁷ Para avaliar a hipertrofia cardíaca, a massa de órgãos foi expressa como uma proporção da massa corporal (massa de tecido/massa corporal - mg/g).¹⁸ Foram considerados ratos que desenvolveram insuficiência cardíaca os animais com hipertrofia ventricular direita (ou seja, relação massa corporal/peso do ventrículo direito $> 0,80$ mg/g).¹² Para determinar a congestão pulmonar e hepática, os pulmões e o fígado de cada animal foram removidos, pesados e desidratados (80°C) por 48 horas e depois pesados novamente para avaliar a porcentagem de água.

Eletroforese em gel de célula única (SCGE)

A eletroforese em gel de célula única (SCGE) foi realizada em condições alcalinas ($\text{pH} > 13,0$).¹⁹ Todos os procedimentos foram realizados evitando qualquer incidência direta de luz. Para o ensaio, uma suspensão celular do tecido (ventrículo esquerdo, pulmões, diafragma, gastrocnêmio direito e sóleo direito) foi realizada em tampão PBS ($\text{pH} = 7,40$) com homogeneização manual padrão e suave. Essa etapa exigiu a observação da densidade das células que seriam usadas em cada lâmina. A câmara de Neubauer foi usada para contar aproximadamente $7,3 \times 10^5$ células/lâmina.

A suspensão de células ($40 \mu\text{l}$) foi adicionada à agarose de baixo ponto de fusão ($90 \mu\text{l}$). Após ser misturado delicadamente, esse material foi cuidadosamente depositado sobre uma lâmina previamente coberta com uma fina camada de gel de agarose com uma lamela, e mantido em uma câmara úmida a 4°C por 10 minutos, a fim de garantir ainda mais a suspensão das células teciduais no gel. Em seguida, a lamela foi cuidadosamente removida e a lâmina foi condicionada em uma cubeta vertical contendo solução de lise por pelo menos 1 hora a 4°C .

O passo seguinte consistiu no desdobramento das células por 30 minutos em um tampão alcalino ($\text{pH} > 10,0$). Posteriormente, foi iniciado o processo de eletroforese, onde as células lisadas contidas no gel de agarose foram submetidas a uma voltagem de 25 mV e 300 mA por 15 minutos em solução tampão alcalina ($\text{pH} > 10,0$). Em seguida, a placa foi neutralizada, corada com nitrato de prata, lavada e mantida em temperatura ambiente para secagem e análise posterior. As lâminas de cada animal foram feitas em duplicado e um controle positivo de danos ao DNA com peróxido de hidrogênio ($30 \mu\text{l}$ /lâmina). A análise foi realizada sob um microscópio óptico com um aumento de 20x, quantificando o tamanho da cauda do cometa em 50 a 100 células, de

acordo com os comprimentos, diâmetros, raios e dimensões de cometas individuais. Porcentagens de DNA da cauda, momento da cauda e momento da cauda de Olive foram utilizadas como parâmetros de quantificação de danos.

Quantificação de danos no DNA

Todos os parâmetros apresentados na sessão de resultados referentes ao SCGE foram calculados pelo software CASP (CASP Labs®, Polônia).²⁰ A porcentagem de DNA na fórmula da cauda, momento da cauda e momento da cauda de Olive está disponível para consulta nos dados complementares. O momento da cauda é caracterizado como o produto do comprimento da cauda e a porcentagem de DNA na cauda. O momento da cauda de Olive, que é outro parâmetro para dano ao DNA, compreende o produto da distância (relativa ao eixo x) entre o centro de gravidade da cabeça e o centro de gravidade da cauda do cometa e a porcentagem de DNA da cauda.

Tamanho da amostra e análise estatística

Para uma diferença mínima de 23 unidades arbitrárias de momento da cauda de ± 4 DP, foi possível determinar a diferença estatística mínima de dois grupos com três animais cada.²¹ Em nossa investigação, decidimos usar seis animais em cada grupo. Os dados são apresentados em média $\pm$ DP. O teste de normalidade de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a distribuição das variáveis. Para comparações entre os grupos, um teste t de Student não pareado e uma análise de variância bidirecional foram realizados entre os diferentes tecidos com um teste post hoc de Tukey. Foi considerada uma significância de 5%. A análise estatística foi realizada usando o SigmaPlot, versão 12.0 para Windows, e os gráficos foram criados pelo GraphPad Prism, versão 5.0 para Windows.

Resultados

Parâmetros Morfológicos

Os animais não apresentaram diferença em relação à massa corporal inicial nem à final. Aqueles submetidos a IM apresentaram área média de infarto de 36%. Foi possível observar maior proporção de massa miocárdica, massa ventricular direita e esquerda/corpo em relação ao grupo placebo, indicando remodelação cardíaca em ambos os ventrículos. Em relação à congestão pulmonar e hepática, as taxas mais elevadas da primeira foram observadas apenas no grupo ICC (Tabela 1).

Parâmetros Hemodinâmicos

Foi observada menor pressão arterial média no grupo ICC em comparação ao grupo placebo. A PAS e a PAD, bem como a FC, não apresentaram diferença em relação ao grupo controle (Tabela 2). Em relação às variáveis de pressão ventricular, observou-se PSVE e PDFVE maior no grupo ICC, quando comparado ao grupo placebo (Tabela 2).

A derivada positiva máxima da pressão ventricular ($+dP/dt_{\text{máx}}$) apresentou alterações no grupo ICC, apresentando valores mais baixos, assim como a derivada negativa máxima da pressão ventricular ($-dP/dt_{\text{máx}}$), que apresentou valores mais baixos quando comparados ao grupo controle (Tabela 2).

Tabela 1 – Massa corporal, características morfométricas cardíacas, área infartada e congestão pulmonar e hepática de ratos de cirurgia placebo e ratos com disfunção ventricular esquerda

Variáveis	Placebo	ICC
Massa Corporal Inicial (g)	330,25 ± 17,24	328,29 ± 18,12
Massa Corporal Final (g)	400,50 ± 29,61	356,38 ± 32,23
Área Infartada (%)	---	36,39 ± 8,11
MM/BM (mg/g)	2,56 ± 0,08	3,29 ± 0,46*
LV/BM (mg/g)	1,88 ± 0,21	2,36 ± 0,47*
RV/BM (mg/g)	0,58 ± 0,12	1,40 ± 1,01*
Congestão Pulmonar (%)	65,67 ± 9,34	87,31 ± 3,36*
Congestão hepática (%)	70,46 ± 1,05	71,43 ± 1,07

Os valores são apresentados em média ± DP; n = 6 para todos os grupos. Placebo: ratos de cirurgia placebo; ICC: ratos com insuficiência cardíaca crônica; MM/MC: Relação massa miocárdica/massa corporal; VE/MC: relação massa ventricular esquerda/massa corporal; VD/MC: relação massa ventricular direita/massa corporal. * P < 0,05 comparado ao grupo placebo.

Tabela 2 – Pressão arterial média, diastólica e sistólica, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, pressão sistólica do ventrículo esquerdo e alteração máxima/mínima do ventrículo esquerdo ao longo do tempo de ratos de cirurgia placebo e ratos com disfunção ventricular esquerda

Variáveis	Placebo	ICC
PAM (mmHg)	93,01 ± 14,70	76,78 ± 5,83*
PAD (mmHg)	73,54 ± 16,28	67,54 ± 7,15
PAS (mmHg)	99,75 ± 20,91	85,93 ± 5,51
Frequência cardíaca (bpm)	253,56 ± 70,84	245,19 ± 57,69
PDFVE (mmHg)	5,40 ± 2,26	32,55 ± 5,32*
PSVE (mmHg)	104,24 ± 6,03	89,15 ± 3,15*
+ dP/dt _{max} (mmHg/s)	6.264,33 ± 1.566,47	4.281,63 ± 708,75*
- dP/dt _{max} (mmHg/s)	5.209,63 ± 1.274,09	2.823,80 ± 540,65*

Os valores são apresentados em média ± DP; n = 6 para todos os grupos. Placebo: ratos de cirurgia placebo; ICC: ratos com insuficiência cardíaca crônica; PAM: pressão arterial média; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; PDFVE: pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; PSVE: pressão sistólica do ventrículo esquerdo; +dP/dt_{max}: derivada positiva máxima da pressão ventricular; -dP/dt_{max}: derivada negativa máxima da pressão ventricular. * P < 0,05 comparado ao grupo placebo.

Parâmetros de dano ao DNA

Valores mais elevados de dano ao DNA foram observados em todas as variáveis (% de DNA da cauda, momento da cauda e momento da cauda de Olive) no grupo ICC, em todos os tecidos analisados (Tabela 3). O dano ao DNA pode ser observado na formação e frequência de cometas nas células do ventrículo esquerdo, do pulmão, do diafragma, do gastrocnêmio e do sóleo (Figura 1).

Apesar de o dano no DNA ser notavelmente maior em ratos com ICC em todos os tecidos, quando comparado a outros tecidos na mesma condição patológica, observou-se maior dano no sóleo em relação ao gastrocnêmio e ao ventrículo esquerdo no grupo com ICC. A diferença entre o dano tecidual ao DNA em animais placebo e os de ICC pode ser observada na Figura 2.

Discussão

Embora existam algumas investigações usando o ensaio cometa na ICC, até onde sabemos, este é o primeiro estudo a relatar a extensão total do dano ao DNA em diferentes tecidos em um modelo experimental de ICC. O principal achado dessa

investigação é a reprodutibilidade e aplicabilidade da SCGE no modelo experimental de IM. Animais com ICC demonstraram maior extensão de dano ao DNA do que o grupo controle no coração, pulmões, diafragma e músculos esqueléticos. Esse achado apoia a principal hipótese de que a ICC afeta a estabilidade do DNA, não localmente, mas sistemicamente.

Considerando que a ICC é uma síndrome complexa, é essencial investigar a extensão dos danos que a hipoperfusão pode promover. Foi apresentado um modelo *in vivo* de ICC cujo dano era de duas a seis vezes maior do que na ausência de insuficiência cardíaca. Os animais deste estudo demonstraram alterações tradicionais observáveis na ligadura do modelo de insuficiência cardíaca da artéria coronária esquerda em ratos.^{22,23} Observou-se PDFVE média acima de 30 mmHg, caracterizando disfunção ventricular.¹⁴ Além disso, alterações hemodinâmicas tradicionais foram observadas em animais com ICC, como menor PSVE e derivados máximos positivos e negativos da pressão ventricular. Os parâmetros morfológicos também mostraram alterações significativas na hipertrofia ventricular esquerda e direita, bem como congestão pulmonar. Todos esses parâmetros (hemodinâmicos e morfológicos) caracterizam a presença de ICC.^{12,24,25}

Tabela 3 – Quantificação do DNA em diferentes tecidos de animais e ratos de cirurgia placebo e ratos com insuficiência cardíaca crônica

	Placebo			ICC		
	% Cauda DNA	Momento da Cauda	Momento da Cauda de Olive	% Cauda DNA	Momento da Cauda	Momento da Cauda de Olive
Ventrículo esquerdo	7,65 ± 3,35	0,77 ± 0,44	1,37 ± 0,59	33,29 ± 7,70*	10,51 ± 3,31*	7,04 ± 1,71*
Pulmões	17,86 ± 3,93	6,76 ± 2,59	7,31 ± 2,15	36,20 ± 5,17*	23,30 ± 7,25*	19,10 ± 4,65*
Diafragma	6,86 ± 2,63	1,40 ± 0,93	1,82 ± 0,79	41,23 ± 13,86*	14,06 ± 6,51*	9,82 ± 3,03*
Gastrocnêmio	7,63 ± 4,66	1,04 ± 0,88	1,43 ± 0,70	28,07 ± 15,53*	8,69 ± 5,14*	6,17 ± 3,53*
Sóleo	11,54 ± 2,46	1,53 ± 0,96	1,84 ± 0,76	55,79 ± 11,53*	20,90 ± 5,32*	12,83 ± 3,68*

Os valores são apresentados em média ± DP; n = 6 para todos os grupos. Placebo, Ratos de cirurgia placebo; ICC: Ratos com insuficiência cardíaca crônica.

* = p < 0,01 versus placebo em relação à variável e seu tecido correspondente.

O método SCGE, realizado em condições alcalinas, permite avaliar os danos no DNA global. O dano observado nos cometas é formado por rupturas de fita simples e dupla não acopladas à cromatina, em fragmentos de DNA.¹⁰ A avaliação do 8-OHdG em pacientes com ICC foi recentemente proposta. O 8-OHdG é uma base de purina oxidada, um dos produtos oxidativos mais frequentes do DNA.²⁶ A maioria das lesões no DNA pode se manifestar em quebras de fita simples e dupla, e não apenas em subprodutos oxidativos. As espécies reativas de oxigênio podem danificar o DNA e formar bases oxidativas, como a 8-OHdG, a 5-hidroxiuracil, a 2-hidroxiadenina e a 4,6-diamino-5-formamidopiridina.

Algumas advertências devem ser feitas antes de comparar os resultados medidos por danos no DNA nuclear, como em nosso estudo, aos resultados obtidos nas concentrações de base de purina oxidada. O dano ao DNA medido pelo ensaio do cometa reflete o dano geral, exceto a medição de 8-OHdG que não pode afirmar o mesmo.²⁷

Uma metanálise recente demonstrou que oito estudos avaliaram o dano oxidativo do DNA à lesão específica do 8-OHdG no DNA. Todas as investigações demonstraram maiores concentrações de 8-OHdG em pacientes com ICC.²⁸ A justificativa para concentrações mais altas de produtos oxidantes de DNA indica que a maior extensão de dano genotóxico contribui grandemente para a oxidação do DNA mitocondrial.²⁹ Os miócitos cardíacos apresentam o maior conteúdo de mitocôndrias, o que pode indicar maior formação de ERO e contribuir significativamente para a disfunção mitocondrial. Embora este estudo não tenha quantificado a concentração de 8-OHdG, consideramos os danos ao DNA mais amplamente utilizados para avaliar a quebra das cadeias de DNA. O estudo de Jaenisch et al.³⁰ também desenvolvido por nosso laboratório, utilizou o mesmo método de avaliação de danos ao DNA (versão alcalina do ensaio cometa) em animais com ICC submetidos a treinamento muscular respiratório. Em relação à extensão do dano ao DNA de ratos placebo em comparação com ratos com ICC, a porcentagem de DNA na cauda do cometa foi relativamente semelhante aos resultados obtidos na investigação em células do diafragma.³⁰

Um achado interessante deste estudo foi o maior dano ao DNA nas células do sóleo do que nas do ventrículo esquerdo, o que corrobora o fato de que, após IM, o ventrículo se adapta funcional e morfológicamente e o músculo periférico

sofre alterações histológicas e bioquímicas.^{31,32} A fase aguda do IM é caracterizada pela necrose dos miócitos cardíacos, que expande a área de necrose do ventrículo esquerdo nas horas seguintes, afetando estruturas adjacentes.³³ Nesta fase do IM, a extensão do dano ao DNA é provavelmente maior do que em qualquer outro tecido, como pode ser observado em citocinas pró-inflamatórias e mediadores autofágicos.^{34,35}

O fato de os cardiomiócitos apresentarem uma taxa de renovação de aproximadamente 1% em jovens e cerca de 0,45% em idosos³⁶ reforça nossos achados sobre a diferença de dano ao DNA entre os tecidos de ratos com ICC. O ventrículo esquerdo mostra alta adaptabilidade para modificar sua geometria e capacidade de reparar os principais produtos oxidativos do DNA. Demonstrou-se que o principal problema da ICC não são as alterações centrais do coração, mas sim que esta também afeta, indiretamente, todos os outros órgãos.³⁷ A complexidade do cenário da ICC, como remodelação cardíaca, alterações na mecânica ventilatória e hemodinâmica e estado pró-inflamatório sistêmico, leva à formação de radicais livres de diferentes formas. Esse estado disfuncional crítico estabelece uma condição de estresse oxidativo em diferentes órgãos e sistemas.^{38,39}

Nossa hipótese foi de que as células musculares esqueléticas teriam maior dano ao DNA em ICC.^{40,41} Por esse motivo, optamos por analisar dois músculos esqueléticos diferentes (músculos sóleo e gastrocnêmio) por suas diferentes proporções de tipo de fibra em ratos com ICC. O músculo esquelético da ICC é altamente afetado pela hipoperfusão que aumenta o dano oxidativo interno, principalmente nas mitocôndrias.⁴² Como o músculo esquelético é alvo de dano oxidativo, era esperado que houvesse maior dano observado em nossos achados. Na ICC, o sistema de defesa antioxidante nos músculos esqueléticos pode diminuir constantemente ao longo do tempo.⁴³ É provável que o dano oxidativo observado no músculo sóleo seja explicado por sua característica morfológica (por exemplo, maior número de capilares por fibra, predominância de fibras tipo I, maior atividade do metabolismo aeróbico).^{44,45} Por outro lado, o músculo gastrocnêmio apresenta morfologia de características mistas, com uma distribuição percentual mais equilibrada em relação ao tipo de fibras e portanto menor dependência do metabolismo aeróbico. Por esse motivo, imaginamos que apresentasse menos danos ao DNA que o músculo sóleo.

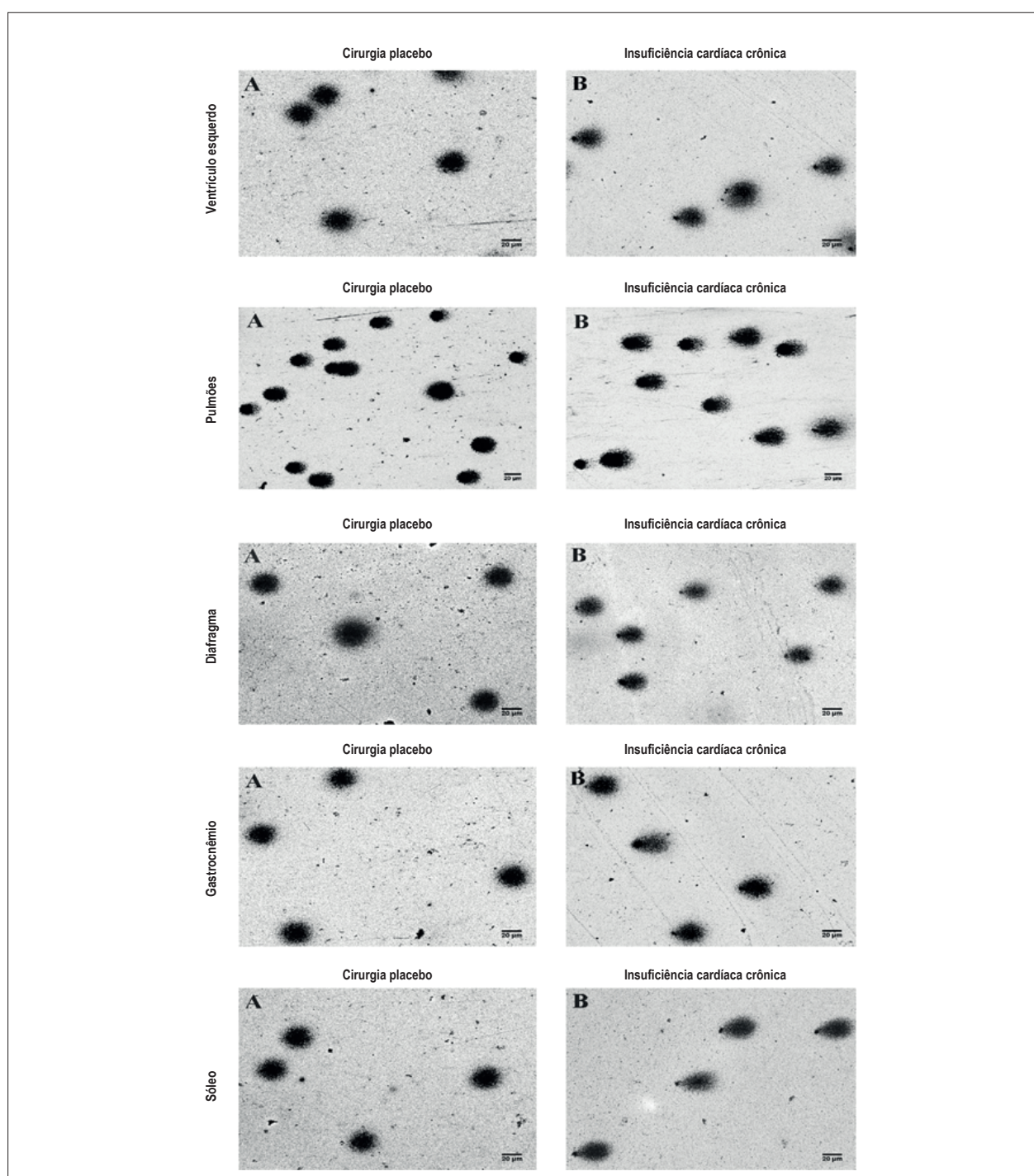


Figura 1 – Imagem das células submetidas à SCGE (ensaio cometa) do ventrículo esquerdo, pulmões, diafragma, gastrocnêmio e sôleo de ratos de cirurgia placebo e ratos com ICC. Paineis A: Células isoladas do respectivo tecido de rato de cirurgia de placebo. Paineis B: Células isoladas do respectivo tecido de rato com ICC induzido por IM. Lâminas manchadas com nitrato de prata. A imagem não mostra formação de cometas no Painel A, mas no Painel B a imagem mostra a formação de cometas com caudas distintas. O comprimento da cauda representa as quebras de fita simples e dupla de DNA nuclear (ampliação de 20x, barra de escala de 20 µm).

A maquinaria antioxidante muda ao longo do tempo no ciclo celular (por exemplo: proliferação e diferenciação miogênica), demonstrando maior expressão da atividade de enzimas antioxidantes em mioblastos do que em miotubos, aumentando assim a probabilidade de mortalidade sob

estresse oxidativo.⁵ Esse fenômeno é interessante, uma vez que o desuso dos músculos esqueléticos devido à intolerância ao exercício é comum em pacientes com ICC, além de estar relacionado à diminuição da sinalização do gatilho antioxidante-estimulante da contração muscular.⁴⁶

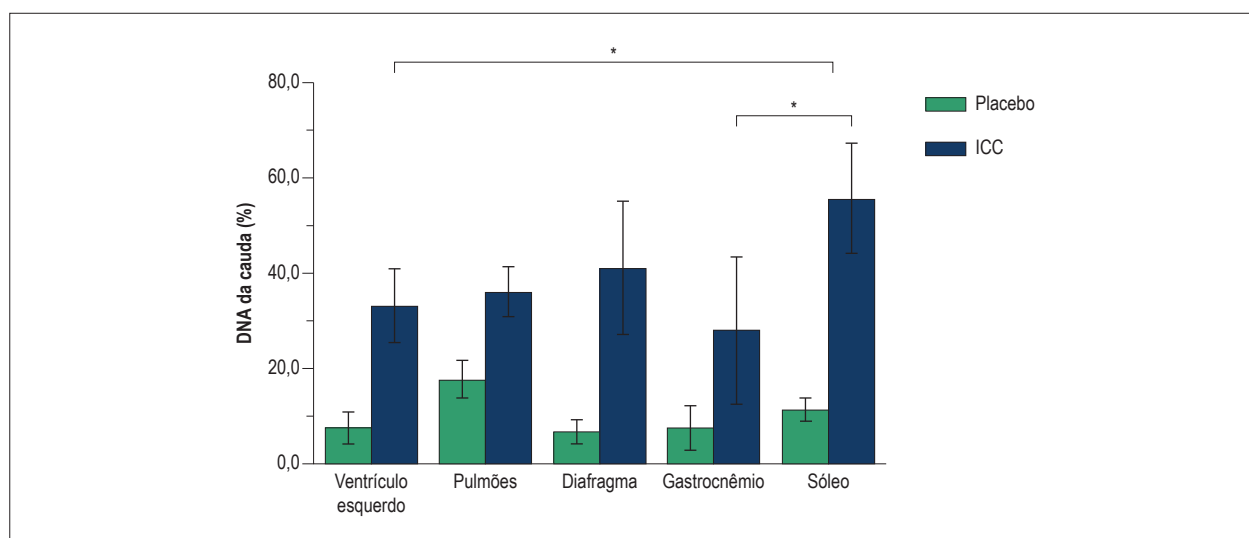


Figura 2 – Danos ao DNA em diferentes tecidos, de acordo com % de DNA da cauda, induzido por ICC. Quantificação do dano ao DNA em células isoladas dos músculos do ventrículo esquerdo, pulmões, diafragma, gastrocnêmio e sóleo em ratos de cirurgia placebo e ratos com ICC. Placebo (n = 6), ICC (n = 6). ANOVA de duas vias, com teste post-hoc de Tukey. * p < 0,05 vs. Sóleo.

O músculo sóleo não possui a mesma capacidade de adaptação que o ventrículo esquerdo, o que pode explicar por que o dano no DNA foi maior.

Limitações

Este trabalho mostra poucas limitações, como a ausência de avaliação de danos ao DNA em outros tecidos (fígado, estruturas encefálicas e outros músculos esqueléticos). Outra limitação que pode enriquecer nossos achados é a mensuração da mutagênese. A avaliação da mutagênese da ICC, juntamente com a SCGE, pode levar a um cenário mais robusto de dano ao DNA e à falta de reparo dessas lesões. Nosso projeto tem como objetivo avaliar os danos longitudinais que o modelo experimental de ICC pode levar e suas diferenças em relação aos tecidos; portanto, a capacidade do DNA de reparar suas lesões não pôde ser levada a diante.

Conclusão

Nossos resultados mostram danos ao DNA usando SCGE no modelo experimental de ICC por IM. A disfunção do ventrículo esquerdo afeta claramente o tecido cardíaco, pulmões, diafragma, gastrocnêmio e sóleo e foi associada à extensão do dano ao DNA, afetando mais o músculo sóleo do que o ventrículo esquerdo e o gastrocnêmio. O teste do cometa demonstrou ser uma ferramenta confiável para quantificar danos ao DNA em diferentes tecidos de animais com ICC e o músculo sóleo demonstrou ser mais afetado pela insuficiência cardíaca do que o ventrículo esquerdo e o gastrocnêmio.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Stefani GP, Nunes RB, Rossato DD, Hentschke VS, Di Domenico M, Dal Lago P, Rhoden CR; Análise estatística: Stefani GP, Nunes RB, Rossato DD, Hentschke VS, Dal Lago P, Rhoden CR.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Capes, CNPq, UFCSPA.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Giuseppe Potrick Stefani pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do CEUA/ UFCSPA sob o número de protocolo 114/13. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J*. 2012;14(8):803–69.
- Yamaguchi T, Izumi Y, Nakamura Y, Yamazaki T, Shiota M, Sano S, et al. Repeated remote ischemic conditioning attenuates left ventricular remodeling via exosome-mediated intercellular communication on chronic heart failure after myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2015 Jan 15;178:239–46.
- Zizola C, Schulze PC. Metabolic and structural impairment of skeletal muscle in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2013;18(5):623–30.
- Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 Dec;301(6):H2181–90.
- Kozakowska M, Pietraszek-Gremplewicz K, Jozkowicz A, Dulak J. The role of oxidative stress in skeletal muscle injury and regeneration: focus on antioxidant enzymes. *J Muscle Res Cell Motil*. 2015;36(6):377–93.
- Kobulnik J, Delgado D. Experimental biomarkers in heart failure: An update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(9):1119–32.
- Kobayashi S, Susa T, Tanaka T, Wada Y, Okuda S, Doi M, et al. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine reflects symptomatic status and severity of systolic dysfunction in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(1):29–36.
- Collins AR. The comet assay: A heavenly method! *Mutagenesis*. 2015;30(1):1–4.
- Olive PL, Banáth JP. The comet assay: A method to measure DNA damage in individual cells. *Nat Protoc*. 2006;1(1):23–9.
- Collins AR. Measuring oxidative damage to DNA and its repair with the comet assay. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. 2014;1840(2):794–800.
- Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, Fletcher PJ, Spadaro J, Kloner RA, et al. Myocardial infarct size and ventricular function in rats. *Circ Res*. 1979;44(4):503–12.
- Cicogna AC, Robinson KG, Conrad CH, Singh K, Squire R, Okoshi MP, et al. Direct Effects of Colchicine on Myocardial Function: Studies in Hypertrophied and Failing Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension*. 1999;33(1):60–5.
- Sjaastad I, Sejersted OM, Illebekk A, Bjørnerheim R, Bjørnerheim R. Echocardiographic criteria for detection of postinfarction congestive heart failure in rats. *J Appl Physiol*. 2000;89(4):1445–54.
- Martinez PF, Okoshi K, Zornoff LAM, Oliveira SA, Campos DHS, Lima ARR, et al. Echocardiographic detection of congestive heart failure in postinfarction rats. *J Appl Physiol*. 2011;111(2):543–51.
- Nunes RB, Tonetto M, Machado N, Chazan M, Heck TG, Veiga ABG, et al. Physical exercise improves plasmatic levels of IL-10, left ventricular end-diastolic pressure, and muscle lipid peroxidation in chronic heart failure rats. *J Appl Physiol*. 2008;104(6):1641–7.
- Jaenisch RB, Hentschke VS, Quagliotto E, Cavinato PR, Schmeing LA, Xavier LL, et al. Respiratory muscle training improves hemodynamics, autonomic function, baroreceptor sensitivity, and respiratory mechanics in rats with heart failure. *J Appl Physiol*. 2011;111(6):1664–70.
- Lindpaintner K, Lu W, Neidermayer N, Schieffer B, Just H, Ganten D, et al. Selective activation of cardiac angiotensinogen gene expression in post-infarction ventricular remodeling in the rat. *J Mol Cell Cardiol*. 1993;25(2):133–43.
- Soci UPR, Fernandes T, Hashimoto NY, Mota GF, Amadeu MA, Rosa KT, et al. MicroRNAs 29 are involved in the improvement of ventricular compliance promoted by aerobic exercise training in rats. *Physiol Genomics*. 2011;43(11):665–73.
- Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res*. 1988;175(1):184–91.
- Kořica K, Lankoff A, Banasik A, Lisowska H, Kuszewski T, Gózdź S, et al. A cross-platform public domain PC image-analysis program for the comet assay. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2003;534(1):15–20.
- Ahmed MAE, El Morsy EM, Ahmed AAE. Pomegranate extract protects against cerebral ischemia/reperfusion injury and preserves brain DNA integrity in rats. *Life Sci*. 2014;110(2):61–9.
- Alves JP, Nunes RB, Stefani GP, Dal Lago P. Resistance training improves hemodynamic function, collagen deposition and inflammatory profiles: Experimental model of heart failure. *PLoS One*. 2014;9(10):e110317.
- Hentschke VS, Jaenisch RB, Schmeing LA, Cavinato PR, Xavier LL, Dal Lago P. Low-level laser therapy improves the inflammatory profile of rats with heart failure. *Lasers Med Sci*. 2013;28(3):1007–16.
- Bing OHL, Brooks WW, Conrad CH, Sen S, Perreault CL, Morgan JP. Intracellular calcium transients in myocardium from spontaneously hypertensive rats during the transition to heart failure. *Circ Res*. 1991;68(5):1390–400.
- Minicucci MF, Azevedo PS, Martinez PF, Lima ARR, Bonomo C, Guizoni DM, et al. Critical infarct size to induce ventricular remodeling, cardiac dysfunction and heart failure in rats. *Int J Cardiol*. 2011;151(2):242–3.
- Wu LL, Chiou CC, Chang PY, Wu JT. Urinary 8-OHdG: A marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetes. *Clin Chim Acta*. 2004;339(1):1–9.
- Kryston TB, Georgiev AB, Pissis P, Georgakilas AG. Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen*. 2011;711(1):193–201.
- Kroese LJ, Scheffer PG. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and cardiovascular disease: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep*. 2014 Nov;16(11):452.
- Tsutsui H, Ide T, Kinugawa S. Mitochondrial oxidative stress, DNA damage, and heart failure. *Antioxid Redox Signal*. 2006;8(9–10):1737–44.
- Jaenisch RB, Stefani GP, Durante C, Chechi C, Hentschke VS, Rossato DD, et al. Respiratory muscle training decreases diaphragm DNA damage in rats with heart failure. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017 Aug 8;96(3):221–6.
- Drexler H, Riede U, Münzel T, König H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation*. 1992;85:1751–9.
- Ventura-Clapier R, De Sousa E, Veksler V. Metabolic Myopathy in Heart Failure. *News Physiol Sci*. 2002;17(5):191–6.
- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med*. 2003 May;348(20):2007–18.
- Chiong M, Wang Z V., Pedrozo Z, Cao DJ, Troncoso R, Ibáñez M, et al. Cardiomyocyte death: Mechanisms and translational implications. *Cell Death Dis*. 2011;2(12):e244.
- Whelan RS, Kaplinskiy V, Kitsis RN. Cell Death in the Pathogenesis of Heart Disease: Mechanisms and Significance. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:19–44.
- Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabé-Heide F, Walsh S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science (80-)*. 2009;324(5923):98–102.
- Callahan DM, Toth MJ. Skeletal muscle protein metabolism in human heart failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013 Jan;16(1):66–71.
- Bechara LRG, Moreira JBN, Jannig PR, Voltarelli VA, Dourado PM, Vasconcelos AR, et al. NADPH oxidase hyperactivity induces plantar atrophy in heart failure rats. *Int J Cardiol*. 2014;175(3):499–507.
- Nickel A, Löffler J, Maack C. Myocardial energetics in heart failure. *Basic Res Cardiol*. 2013;108(4):358.

40. Cousin W, Ho ML, Desai R, Tham A, Chen RY, Kung S, et al. Regenerative Capacity of Old Muscle Stem Cells Declines without Significant Accumulation of DNA Damage. *PLoS One*. 2013;8(5):e63528.
41. Vahidi Ferdousi L, Rocheteau P, Chayot R, Montagne B, Chaker Z, Flamant P, et al. More efficient repair of DNA double-strand breaks in skeletal muscle stem cells compared to their committed progeny. *Stem Cell Res*. 2014;13(3):492–507.
42. Aimo A, Borrelli C, Vergaro G, Piepoli MF, Caterina AR De, Mirizzi G, et al. Targeting Mitochondrial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Current Evidence and Potential Approaches. *Curr Pharm Des*. 2016;22(31):4807–22.
43. Rosca MG, Hoppel CL. Mitochondrial dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2013;18(5):607–22.
44. Lieber RL, Smallwood LH, Rainiero MP, Ward SR, Eng CM, Lahey M. Scaling of muscle architecture and fiber types in the rat hindlimb. *J Exp Biol*. 2008; 211(Pt 14):2336–45.
45. Armstrong RB, Phelps RO. Muscle fiber type composition of the rat hindlimb. *Am J Anat*. 1984;171(3):259–72.
46. Gosker HR, Wouters EFM, Van Der Vusse GJ, Schols AMWJ. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: Underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5):1033–47.



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

O Dano ao DNA na Insuficiência Cardíaca Crônica: Consequências Além do Coração

DNA Damage in Chronic Heart Failure: Consequences Beyond those in the Heart

Camila Renata Corrêa¹ e Jéssica Leite Garcia¹

Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (Unesp),¹ Botucatu, SP – Brasil
Minieditorial referente ao artigo: Quantificação de Dano em DNA em Diferentes Tecidos em Ratos com Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca crônica (ICC) afeta aproximadamente 1 a 2% da população de países desenvolvidos e sua prevalência aumenta aproximadamente 1% em indivíduos com idade entre 55 e 64 anos e até 17,4% em indivíduos com idade maior ou igual a 85 anos.^{1,2} A ICC é uma patologia complexa, com múltiplas causas. O infarto do miocárdio (IM) figura como a mais comum de suas etiologias. É caracterizada por alterações estruturais ou funcionais cardíacas que afetam a mecânica ventilatória, prejudicando a captação e o suprimento de oxigênio aos sistemas e induzindo o estresse oxidativo.²

O estresse oxidativo, também nomeado atualmente como desequilíbrio redox,³ é conhecidamente uma condição associada ao desenvolvimento de diversas patologias, seja como gatilho ou consequência. O sistema biológico de reações de oxirredução pode sair de seu estado de equilíbrio quando a formação das espécies oxidantes supera a defesa antioxidante. Esse cenário favorece a oxidação de biomoléculas (lipídios, proteínas, DNA), resultando em dano estrutural e funcional das mesmas, ou seja, contribuindo para desfechos patológicos significativos.⁴

A pesquisa publicada neste número dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* teve como objetivo avaliar o

dano ao DNA em diferentes tecidos, como o ventrículo esquerdo, os pulmões e os músculos esqueléticos (diafragma, gastrocnêmio e sóleo) em ratos submetidos ao IM para induzir a ICC.⁵ O interesse dos autores em avaliar a influência dessa patologia sobre outros tecidos é muito relevante, pois mostra as consequências desse quadro em outros órgãos além do coração. O indicador avaliado nesse trabalho foi o DNA, uma biomolécula vulnerável a diversos agentes que podem provocar danos.⁶ Em condições normais, cerca de 99% dos danos do DNA podem ser reparados, mas aproximadamente 1% pode permanecer no genoma da célula.⁷ Os danos ao DNA não reparados podem resultar em perda de informação genética, ou interferência na transcrição e replicação, sendo, portanto, deletérios ao organismo.⁶ Outro aspecto de grande importância é que os danos no DNA podem induzir à mutação,^{8,9} que pode ser relacionada com várias doenças, entre elas o câncer.¹⁰ Assim, a detecção de danos ao DNA constitui importante conduta em pesquisas ligadas ao desenvolvimento de doenças.

O trabalho mostra que o dano ao DNA foi notavelmente superior em todos os órgãos avaliados no grupo com ICC, justificado provavelmente pela hiperperfusão nesses locais, a qual gerou um estado pró-oxidativo tóxico a essa biomolécula. Apesar de esse trabalho analisar a lesão global do DNA, a qual pode ser produzida por outras etiologias e não somente o dano oxidativo, trabalhos em seres humanos já mostram a presença de O8-OHdG, um produto da oxidação de purinas, no plasma de pacientes com ICC, confirmando que essa doença acarreta lesão oxidativa do DNA. Sendo assim, os resultados do presente estudo vêm confirmar que há consequências em diferentes órgãos advindas da ICC e que investigações devem ser feitas para minimizar futuras complicações.

Palavras-chave

DNA/genética Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia, Infarto do Miocárdio, Estresse Oxidativo, Distribuição Tecidual, Ratos Endogâmicos.

Correspondência: Camila Renata Corrêa •

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Campus de Botucatu, Patologia. Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n, Botucatu, SP – Brasil
E-mail: correa.camila9@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190884>

Referências

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
2. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Rohde LEP, Montera MVY, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(3):436-539.
3. Ye R, Shi M, Liu Q, Chen J. Redox imbalance and stroke. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1-2.
4. Cadet J, Davies KJA. Oxidative DNA damage & repair: an introduction. *Free Radic Biol Med*. 2017 Jun;107:2-12.
5. Stefani GP, Nunes RB, Rossato DD, Henstchke VS, Di Domeniico M, Del Lago P, et al. Quantificação de dano em DNA em diferentes tecidos em ratos com insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(2):234-242.
6. Bernstein C, Bernstein H. Aging, sex, and DNA repair. San Diego: Academic Press; 1991. p. 15-25.
7. Kobayashi S, Susa T, Tanaka T, Wada Y, Okuda S, Doi H M, et al. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine reflects symptomatic status and severity of systolic dysfunction in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(1):29-36.
8. Collins AR. Measuring oxidative damage to DNA and its repair with the comet assay. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(2):794-800.
9. Bing OHL, Brooks WW, Conrad CH, Sen S, Perreault CL, Morgan JP, et al. Intracellular calcium transients in myocardium from spontaneously hypertensive rats during the transition to heart failure. *Circ Res*. 1991;68(5):1390-400.
10. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *CA Cancer J Clin*. 2006;56(2):69-83.



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

Mortalidade de uma Coorte de Portadores da Resposta Cardioinibitória à Massagem do Seio Carotídeo – Estudo Longitudinal com 11 Anos de Seguimento

Long-Term Mortality in Cardioinhibitory Carotid Sinus Hypersensitivity Patient Cohort

Gustavo de Castro Lacerda,^{1,2}  Andrea Rocha de Lorenzo,^{1,2} Bernardo Rangel Tura,¹ Marcela Cedenilla dos Santos,¹ Artur Eduardo Cotrim Guimarães,³ Renato Côrtes de Lacerda,³ Roberto Coury Pedrosa²

Instituto Nacional de Cardiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

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

Hospital Federal de Bonsucesso,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: A resposta cardioinibitória (RCI) à massagem do seio carotídeo (MSC) caracteriza-se por assistolia ≥ 3 segundos provocada por 5 a 10 segundos de MSC. Existe uma preocupação de que pacientes com RCI e episódios prolongados de assistolia possam falecer em consequência direta de bradiarritmia, ou em decorrência de lesão cerebral, trauma grave ou arritmia ventricular pausa dependente.

Objetivos: Determinar a mortalidade total, a mortalidade cardiovascular e a mortalidade relacionada ao trauma de uma coorte de pacientes com RCI à MSC e comparar essas mortalidades com as de uma coorte de pacientes sem RCI à MSC.

Métodos: Em 2006, 502 pacientes com idade igual ou superior a 50 anos foram submetidos à MSC. Destes, 52 pacientes (10,4%) foram identificados com RCI. A sobrevida desta coorte foi comparada àquela observada em uma coorte de 408 pacientes sem RCI por meio de curvas de Kaplan-Meier. A regressão de Cox foi utilizada para avaliação da relação entre a RCI à MSC e a mortalidade. Variáveis com $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente significativas.

Resultados: Após seguimento máximo de 11,6 anos, 29 dos 52 portadores de RCI (55,8%) faleceram. A mortalidade total, a mortalidade cardiovascular e a mortalidade relacionada ao trauma desta coorte de pacientes não foram significativamente diferentes daquelas encontradas nos 408 pacientes sem RCI (mortalidade total com RCI: 55,8% versus 49,3% sem RCI; $p: 0,38$).

Conclusões: No fim do seguimento, a mortalidade dos 52 portadores de RCI foi semelhante à observada em uma coorte de pacientes sem RCI. A mortalidade cardiovascular e a relacionada ao trauma também foi semelhante nas duas coortes. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):245-253)

Palavras-chave: Massagem Seio Carotídeo/mortalidade; Bradicardia; Síncope; Estimulação Cardíaca Artificial.

Abstract

Background: Cardioinhibitory carotid sinus hypersensitivity (CICSH) is defined as ventricular asystole ≥ 3 seconds in response to 5–10 seconds of carotid sinus massage (CSM). There is a common concern that a prolonged asystole episode could lead to death directly from bradycardia or as a consequence of serious trauma, brain injury or pause-dependent ventricular arrhythmias.

Objective: To describe total mortality, cardiovascular mortality and trauma-related mortality of a cohort of CICSH patients, and to compare those mortalities with those found in a non-CICSH patient cohort.

Methods: In 2006, 502 patients ≥ 50 years of age were submitted to CSM. Fifty-two patients (10,4%) were identified with CICSH. Survival of this cohort was compared with that of another cohort of 408 non-CICSH patients using Kaplan-Meier curves. Cox regression was used to examine the relation between CICSH and mortality. The level of statistical significance was set at 0.05.

Results: After a maximum follow-up of 11.6 years, 29 of the 52 CICSH patients (55.8%) were dead. Cardiovascular mortality, trauma-related mortality and the total mortality rate of this population were not statistically different from that found in 408 patients without CICSH. (Total mortality of CICSH patients 55.8% vs. 49.3% of non-CICSH patients; $p: 0.38$).

Conclusion: At the end of follow-up, the 52 CICSH patient cohort had total mortality, cardiovascular mortality and trauma-related mortality similar to that found in 408 patients without CICSH. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):245-253)

Keywords: Carotid Sinus, Massage/mortality; Bradycardia; Syncope; Cardiac Pacing, Artificial.

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

Correspondência: Gustavo de Castro Lacerda •

Instituto Nacional de Cardiologia – Arritmia - Rua das Laranjeiras, 374. CEP 22240-008, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: glacerda@cardiol.br

Artigo recebido em 04/01/2019, revisado em 18/03/2019, aceito em 15/05/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190008>

Introdução

A hipersensibilidade do seio carotídeo (HSC) é caracterizada por assistolia de pelo menos 3 segundos, denominada resposta cardioinibitória, ou uma queda da pressão arterial (PA) sistólica de pelo menos 50 mmHg, denominada resposta vasodepressora, ambas provocadas por 5 a 10 segundos de MSC.^{1,2} Estudos epidemiológicos realizados em pacientes com mais de 40 anos de idade demonstram que a prevalência da HSC na população é elevada, variando de 10% a 50%.^{3,4} A HSC é ainda mais frequente nos homens e nos portadores de doença aterosclerótica.^{3,4}

A HSC não está necessariamente relacionada a manifestações clínicas.¹ Este fato a diferencia da síncope do seio carotídeo (SSC), que se caracteriza por perda da consciência associada à resposta cardioinibitória ou vasodepressora.^{1,5} A SSC é considerada uma das principais causas de síncope reflexa no idoso.⁶ O tratamento de indivíduos com síncope e RCI à MSC tem como objetivo diminuir a recorrência de episódios sincopais,^{1,2} mas também é justificado pelo temor de que um episódio prolongado de assistolia possa provocar a morte, diretamente ou como consequência de lesão cerebral, trauma grave ou arritmia ventricular pausa dependente.^{5,7} Este estudo tem como principal objetivo determinar a mortalidade a longo prazo de uma coorte de portadores de RCI à MSC. Além disso, pretende-se comparar as mortalidades por todas as causas, por doenças do sistema circulatório, por doença isquêmica do coração e a mortalidade relacionada ao trauma desta coorte com a de uma coorte de pacientes sem RCI à MSC.

Métodos

Na fase inicial deste estudo, realizada no ano de 2006, 502 pacientes com idade igual ou superior a 50 anos foram selecionados aleatoriamente de uma amostra de 1.686 indivíduos encaminhados ao setor de eletrocardiografia de um hospital público de nível terciário.⁸ Estes 502 indivíduos foram submetidos à MSC, sendo identificados 52 pacientes com RCI (assistolia $\geq$ 3 segundos) e 450 sem RCI. Em todos os casos, a MSC foi realizada na posição supina, inicialmente do lado direito e posteriormente do lado esquerdo durante 10 segundos por um único examinador com experiência na realização do procedimento. Mais detalhes sobre a seleção dos pacientes nesta fase do estudo e sobre as técnicas utilizadas para realização da MSC podem ser encontradas em um artigo prévio.⁸

Na fase atual do estudo, os 502 pacientes submetidos à MSC em 2006 foram divididos em grupos. O primeiro, composto pelos 52 portadores da RCI, e o segundo, composto pelos 450 pacientes sem RCI. A sobrevida de ambos os grupos foi avaliada por meio de seguimento ativo e, nos pacientes sem este acompanhamento, através de pesquisa no banco de dados do Sistema de Informações de Mortalidade da Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro (SIM SES-RJ). Para estabelecer se pacientes sem seguimento ativo foram submetidos a implante de marca-passo durante o seguimento, obteve-se acesso à base de dados de autorizações de internação hospitalar (AIH) pagas pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Por esse sistema foram identificados os pacientes submetidos a implante de marca-passos, cardiodesfibriladores e resincronizadores pagos pelo SUS do estado do Rio de Janeiro.

Em todos os casos, foi considerado como causa básica dos óbitos aquela descrita no banco de dados do SIM SES-RJ. Foram determinadas como mortes por doenças do sistema circulatório àquelas registradas no capítulo IX da Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), por doença isquêmica do coração os códigos I20–I25 da CID-10 e a mortalidade relacionada ao trauma os códigos S00–T14, T66–T98, V01–V29, V80–V94, V98–W19, W65–W74, Y85–Y89 da CID-10.

Aspectos bioéticos

Esta pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa local (protocolo número: 2.383.341) de acordo com as normas da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Resolução nº 466/2012.

Análise estatística

Os dados foram analisados com o auxílio do *software* R Core Team (2018). O teste de Shapiro-Wilk foi o empregado para verificar a normalidade dos dados. Variáveis contínuas de distribuição normal foram apresentadas sob as formas de média e desvio-padrão, sendo as diferenças entre os grupos comparadas pelo teste *t* de Student não pareado. Variáveis categóricas foram comparadas utilizando-se os testes do χ^2 ou o teste exato de Fisher bicaudal. As variáveis com *p* menor que 0,05 foram consideradas estatisticamente significativas.

Construíram-se curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier. Na construção destas curvas considerou-se como data de início do seguimento o dia em que os pacientes foram submetidos à MSC e como data de fim o dia 31 de dezembro de 2017. Na comparação entre as curvas de sobrevida, utilizou-se o teste de Log-rank.

A regressão de Cox foi utilizada para análise de uma eventual relação entre a RCI à MSC e a mortalidade total. Dois modelos foram criados. O primeiro ajustado por sexo, idade e presença de aterosclerose. O segundo com ajustes adicionais para história de tabagismo, hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia.

Resultados

Características da população

Na primeira fase do estudo, 52 portadores de RCI foram identificados em meio aos 502 pacientes submetidos à MSC.⁸ Sete destes 52 indivíduos apresentavam história de síncope e 40 eram usuários de medicação cronotrópica negativa. Os 52 pacientes foram aconselhados a evitar a estimulação inadvertida do seio carotídeo, e, em 12 deles, a dose de medicação cronotrópica negativa foi reduzida. Nesta primeira fase do estudo nenhum paciente foi submetido a implante de marca-passo definitivo.

As características dos portadores e dos não portadores de RCI à MSC encontram-se descritas na Tabela 1. Houve evidente predomínio do sexo masculino entre os portadores de RCI. Neste grupo de pacientes a prevalência de cardiopatia estrutural e de doença aterosclerótica também foi significativamente maior do que nos pacientes sem RCI.

Tabela 1 – Características dos portadores e dos não portadores de RCI à MSC.

*	42 pacientes sem seguimento (sem RCI)	408 pacientes sem RCI	52 pacientes com RCI	52 pacientes com RCI versus 408 sem RCI (valor p; OR [IC 95%])
Sexo masculino	14/42 (33,3%)	206/408 (50,5%)	39/52 (75,0%)	p: 0,001; OR: 2,94 (1,52–5,67)
Idade (média ± DP)	65,4 ± 10,4	64,93 ± 9,74	66,31 ± 8,15	p: 0,33
Idade ≥ 65 anos	20/42 (47,6%)	203/408 (49,8%)	31/52 (59,6%)	p: 0,18
FC antes MSC (média ± DP)	68,6 ± 13,6	68,7 ± 14,19	62,4 ± 15,6	p: 0,003
Síncope ou queda inexplicada no ano que precedeu a MSC	8/42 (19,0%)	56/408 (13,7%)	7/52 (13,5%)	p: 0,95
Cardiopatía estrutural	19/42 (45,2%)	277/408 (67,9%)	46/52 (88,5,0%)	p: 0,002; OR: 3,62 (1,51–8,70)
Aterosclerose	18/42 (42,8%)	198/408 (48,5%)	37/52 (71,2%)	p: 0,002; OR: 2,61 (1,39–4,91)
História de IAM	10/42 (23,8%)	128/408 (31,4%)	28/52 (53,8%)	p: 0,001; OR: 2,55 (1,42–4,58)
Revascularização miocárdica prévia	5/42 (11,9%)	88/52 (21,6%)	20/52 (38,5%)	p: 0,007; OR: 2,27 (1,23–4,17)
Passado de cirurgia de revascularização miocárdica	2/42 (4,8%)	58/408 (14,2%)	16/52 (30,8%)	p: 0,002; OR: 2,68 (1,40–5,14)
História de ICP	3/42 (7,1%)	30/408 (7,4%)	4/52 (7,7%)	p: 0,93
Fibrilação atrial	2/42 (4,8%)	20/408 (4,9%)	2/52 (3,8%)	p: 0,73
ECG normal	13/42 (31%)	112/408 (27,5%)	8/52 (15,4%)	p: 0,06
Uso de substâncias cronotrópicas negativas	28/42 (66,6%)	235/408 (57,6%)	40/52 (76,9%)	p: 0,007; OR: 2,45 (1,25–4,18)
Hipertensão	29/42 (23,8%)	311/408 (76,2%)	40/52 (76,9%)	p: 0,91
Diabetes	10/42 (26,2%)	93/408 (22,8%)	14/52 (26,9%)	p: 0,51
Dislipidemia	20/42 (47,6%)	215/408 (52,7%)	35/52 (67,3%)	p: 0,046; OR: 1,84 (1,00–3,40)
Tabagismo	7/42 (16,7%)	41/408 (10%)	10/52 (19,2%)	p: 0,047; OR: 2,13 (0,99–4,56)

RCI: resposta cardioinibitória; MSC: massagem do seio carotídeo; IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio; ECG: eletrocardiograma; FC: frequência cardíaca; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronariana percutânea.

Seguimento dos 52 portadores de resposta cardioinibitória à MSC

Vinte sete pacientes com RCI foram acompanhados ativamente. No final do acompanhamento nenhum deles havia sido submetido a implante de marca-passo, 19 encontravam-se vivos e 8 tinham falecido. As informações de seguimento dos 25 pacientes sem acompanhamento ativo foram recuperadas nas bases de dados do SIM SES-RJ e de AIH: 21 pacientes haviam falecido e 4 encontravam-se vivos. Até o dia 31 de dezembro de 2017, nenhum destes 25 pacientes foi submetido a implante de marca-passo definitivo. Assim, no total, 29 dos 52 (55,8%) portadores de RCI à MSC faleceram ao longo do seguimento (tempo máximo: 11,6 anos) (Figura 1).

No final desse acompanhamento, a taxa de mortalidade dos 7 pacientes com RCI à MSC e história de síncope foi de 57,1%. Índice muito semelhante ao observado nos 45 pacientes com RCI que não apresentavam antecedentes de episódios de perda da consciência (55,5%).

Seguimento dos pacientes sem resposta cardioinibitória à MSC

Nenhuma informação sobre acompanhamento foi registrada a respeito de 42 dos 450 pacientes sem RCI à MSC. Cento e dois dos 450 pacientes sem RCI à MSC foram acompanhados

ativamente e informações sobre os 306 indivíduos restantes foram recuperadas nas bases de dados do SIM SES-RJ e de AIH. No total, 201 dos 408 (49,3%) pacientes sem RCI haviam morrido até o último dia de seguimento; nenhum deles foi submetido a implante de marca-passo. Um dos 207 que se encontravam vivos no final do acompanhamento havia sido submetido a implante de marca-passo em virtude de bloqueio atrioventricular total de etiologia degenerativa.

Comparação de desfechos nos grupos de pacientes com e sem resposta cardioinibitória à MSC

A Figura 1 sintetiza o esquema deste estudo e compara a taxa de mortalidade dos pacientes com e sem RCI à MSC.

Na Figura 2, verifica-se a distribuição de respostas às MSC direito e esquerdo dos indivíduos que faleceram ao longo do seguimento e daqueles que se encontravam vivos ao final do estudo. As medianas de duração dos intervalos RR observadas durante as MSC foram semelhantes nos pacientes que faleceram durante o acompanhamento e estavam vivos no fim do seguimento.

A Tabela 2 compara as taxas de mortalidade das coortes com e sem RCI. As curvas de sobrevida são apresentadas na Figura 3. A mortalidade total ao fim de 5 e 10 anos de seguimento da coorte de portadores de RCI à MSC foi de 21,1% e de 51,9%,

Artigo Original

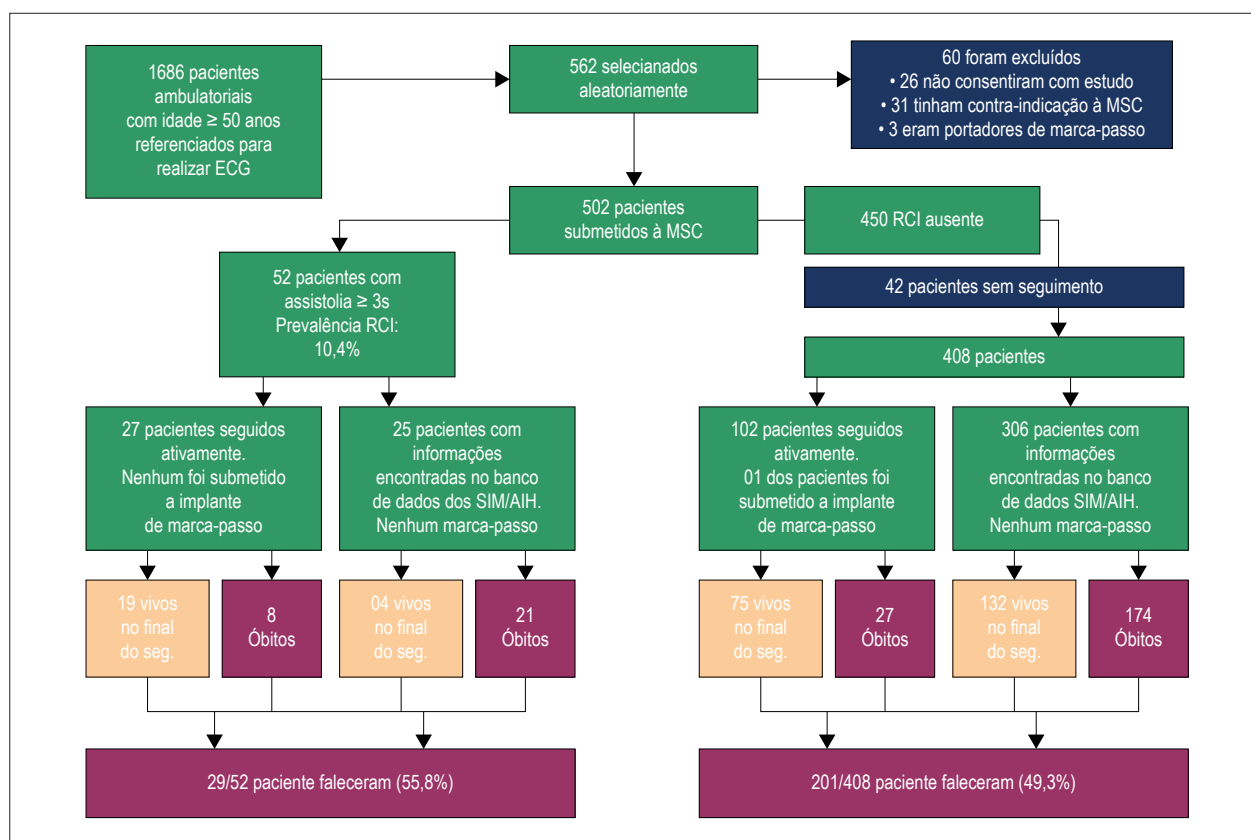


Figura 1 – Desenho e resultados do estudo sobre resposta cardioinibitória (RCI) à massagem do seio carotídeo (MSC) – seguimento (seg.) de 11,6 anos.

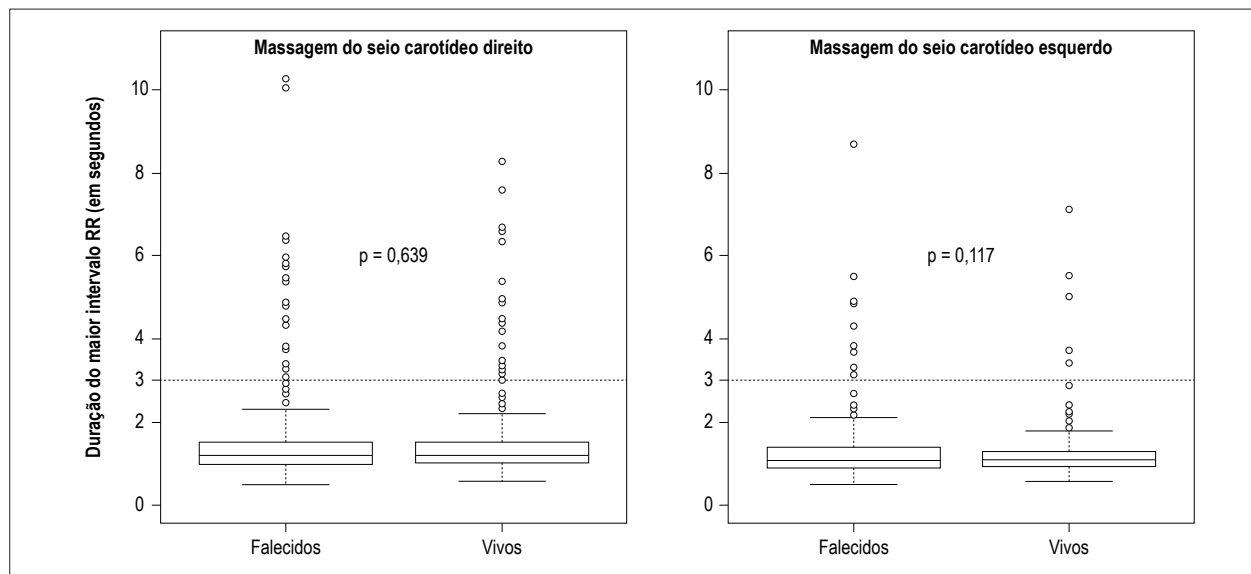


Figura 2 – Duração do maior intervalo RR observado durante a massagem do seio carotídeo direito e esquerdo. O boxplot à esquerda representa os pacientes que faleceram durante o seguimento, e o boxplot à direita, os pacientes que estavam vivos ao fim do seguimento.

Tabela 2 – Mortalidade no final do seguimento dos portadores e dos não portadores de RCI à MSC

	Com RCI	Sem RCI	Valor de p
Número de óbitos no final do seguimento	29/52 (55,8%)	201/408 (49,3%)	0,38
Número de óbitos por doenças cardiovasculares	11/52 (21,2%)	76/408 (18,6%)	0,66
Número de óbitos por doença isquêmica do coração	7/52 (13,5%)	32/408 (7,8%)	0,17
Número de óbitos relacionados a traumas	0/52 (0,0%)	3/408 (0,7%)	1,00

RCI: resposta cardioinibitória; MSC: massagem do seio carotídeo.

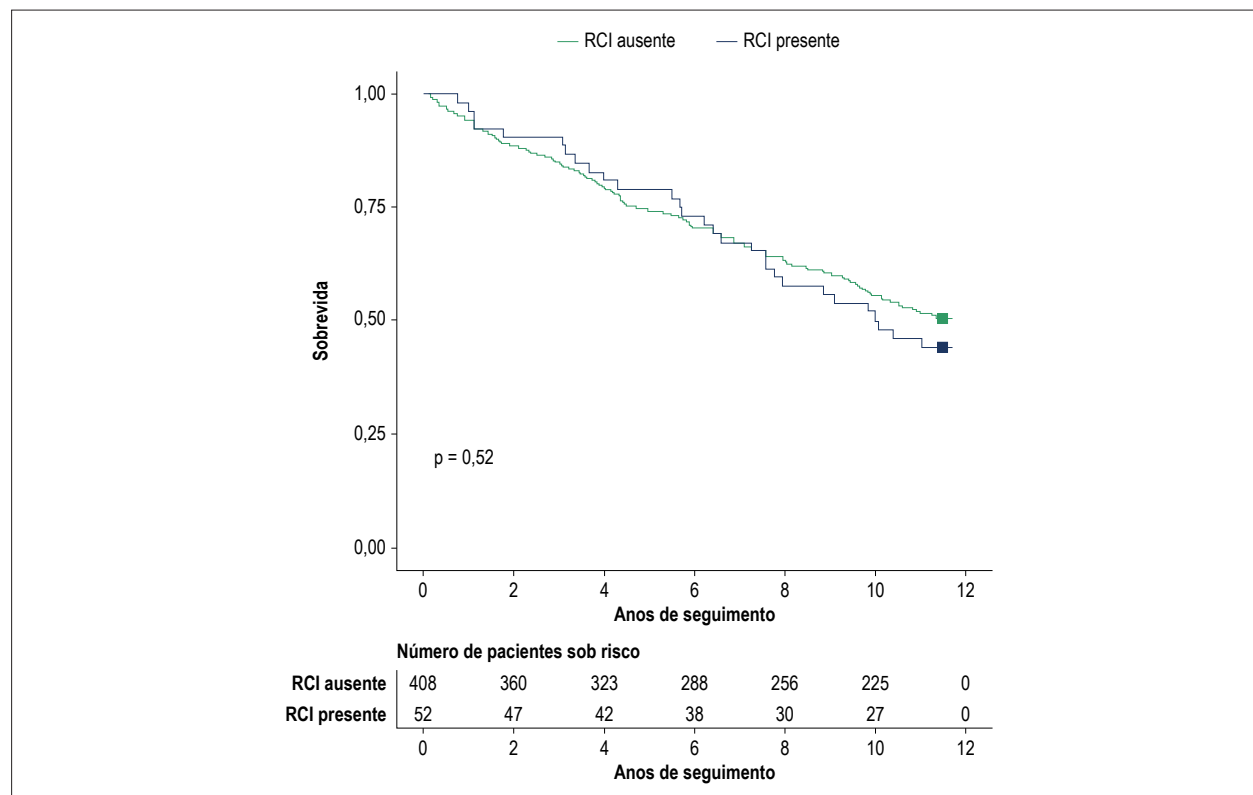


Figura 3 – Curvas de sobrevida dos portadores (em azul) e dos não portadores (em vermelho) de resposta cardioinibitória (RCI) à massagem do seio carotídeo.

respectivamente. A sobrevida mediana desta coorte foi de 10 anos (IC 95%: 7,4–12,6 anos). Não foram encontradas diferenças significativas entre as curvas de sobrevida das coortes de pacientes com e sem RCI. Nos modelos de regressão de Cox nenhuma relação entre a RCI à MSC e a mortalidade foi detectada. Nesta análise, a idade no momento da MSC, as histórias de diabetes, de dislipidemia, de tabagismo e a presença de doença aterosclerótica associaram-se a pior sobrevida (Tabela 3).

Discussão

Neste estudo, demonstra-se pela primeira vez fora do continente europeu que portadores de RCI à MSC apresentam taxa de mortalidade semelhante àquela encontrada em pacientes sem esta resposta. A sobrevida mediana dos 52 portadores de RCI à MSC foi de 10 anos (IC 95%: 7,4–12,6 anos). As mortalidades por doenças do sistema circulatório e a mortalidade relacionada

ao trauma, desfechos importantes em indivíduos com períodos prolongados de assistolia, também foram semelhantes nas duas coortes. Estes resultados encontram-se em consonância com os observados por Hampton et al.⁹ Estes autores não conseguiram encontrar nenhuma associação entre a RCI à MSC e a sobrevida em uma coorte do Reino Unido.⁹ Nesta coorte formada por 1.504 portadores de HSC, a idade mediana dos pacientes era de 77 anos e 59% da população era do sexo feminino.⁹ A sobrevida mediana dos pacientes desta coorte que apresentavam RCI pura foi de 8 anos (IC 95%: 7,3–8,7 anos).⁹ Esta sobrevida foi inferior à observada nos 52 portadores de RCI do presente estudo, mas não foi significativamente diferente daquela encontrada nos idosos ingleses com resposta vasodepressora pura (7 anos; IC 95%: 6,4–7,4 anos).⁹ Neste mesmo estudo, os autores verificaram que as taxas de mortalidade total, cardíaca e cerebrovascular dos pacientes com SSC não eram diferentes daquelas de um grupo-controle formado por pacientes ingleses com o mesmo perfil de sexo e faixa etária.⁹

Tabela 3 – Relação entre RCI à MSC e mortalidade por todas as causas – resultados da regressão de Cox

	OR	IC 95%	Valor de p
Modelo 1			
Com RCI	0,921	0,618 – 1,372	0,686
Idade	1,037	1,022 – 1,051	< 0,001
Sexo masculino	1,144	0,874 – 1,498	0,328
Aterosclerose	1,733	1,321 – 2,276	< 0,001
Modelo 2			
Com RCI	0,946	0,633 – 1,412	0,785
Idade	1,043	1,028 – 1,058	< 0,001
Sexo masculino	1,078	0,820 – 1,418	0,588
Hipertensão	1,032	0,745 – 1,431	0,847
Dislipidemia	0,645	0,486 – 0,855	0,002
Diabetes	1,529	1,135 – 2,062	0,005
Tabagismo	1,617	1,090 – 2,400	0,0170
Aterosclerose	1,884	1,408 – 2,522	< 0,001

RCI: resposta cardioinibitória; MSC: massagem do seio carotídeo; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança.

Em outro estudo europeu, a história natural de 262 portadores de SSC foi avaliada por Brignolle et al.¹⁰ Trinta e quatro por cento deles faleceram ao longo de um seguimento de 46 ± 23 meses.¹⁰ Essa alta mortalidade foi atribuída à idade avançada dos mesmos e ao grande número de comorbidades.¹⁰ Achados semelhantes foram descritos por Sutton et al.,⁷ que descreveram mortalidade de 36% ao longo de 5 anos,⁷ e por Claesson et al.,¹¹ que avaliaram a sobrevida de 106 pacientes portadores de HSC, sendo 64 deles portadores de RCI. Após acompanhamento médio de $8,6 \pm 2,1$ anos, a mortalidade destes 106 pacientes não foi significativamente diferente daquela encontrada em 166 pacientes sem HSC (32% versus 22%; p: 0,073).

Assim, até hoje, nenhum estudo conseguiu comprovar a existência de uma relação independente entre a RCI à MSC e o risco de morte. Nesses estudos, todos europeus, ressalta-se que a história natural de grande parte dos pacientes com RCI pode ter sido modificada pelo implante de marca-passos. Neste estudo a mortalidade mostrou-se associada à idade dos pacientes, à doença aterosclerótica e a fatores de risco para aterosclerose. Estas associações sugerem que a RCI à MSC deva ser interpretada como um marcador de risco. Esta hipótese é corroborada pelos resultados da regressão de Cox, que avaliou a associação entre a mortalidade e a idade no momento da MSC, e entre a mortalidade e a presença de doença aterosclerótica, e não demonstrou nenhuma relação entre os desfechos e a RCI.

Pacientes com SSC e resposta vasodepressora são usualmente tratados com medidas que incluem o uso de meias elásticas, manobras de contrapressão, redução ou suspensão de substâncias hipotensoras e o uso de fludrocortisona e de alfa-agonistas.¹ Por outro lado, pacientes com episódios recorrentes de síncope e RCI pura ou predominante são frequentemente tratados com estimulação cardíaca artificial.^{1,2,7} No entanto, muitos dos estudos que justificam

a indicação de implante de marca-passo em pacientes com síncope e RCI foram observacionais ou ensaios clínicos de desenho aberto, nos quais os pacientes do grupo-controle não foram tratados.¹⁰⁻¹² Os resultados destes estudos devem ser interpretados com cuidado. A possível remissão espontânea da sintomatologia, as dificuldades em registrar os sintomas de desfecho e o desenho aberto desses ensaios clínicos continuam levantando dúvidas a respeito do significado dos seus achados. Em trabalhos similares, a indicação de marca-passo na síncope vasovagal foi avaliada.¹³⁻¹⁵ No estudo inicial, com desenho aberto, o marca-passo mostrou-se efetivo na redução de recorrências de síncope. No entanto, em publicação subsequente, com desenho cego, o implante de marca-passo não foi benéfico.¹⁶

Questionamentos a respeito de a capacidade da estimulação cardíaca artificial reduzir a recorrência de sintomas em pacientes portadores de outras formas de síncope reflexa são ainda maiores. Estes questionamentos são endereçados em duas revisões sistemáticas recentemente publicadas. Em uma delas, uma análise de mortalidade foi realizada.¹⁶ Nesta análise, que incluiu 3 estudos de pacientes com SSC e um estudo de pacientes com síncope vasovagal, o implante de marca-passo não foi capaz de reduzir a mortalidade.¹⁶

Existem apenas 2 ensaios clínicos randomizados de pacientes com síncope e RCI de desenho cego.^{17,18} No primeiro deles,¹⁷ um ensaio clínico controlado e cruzado com desenho cego randomizou 32 pacientes idosos com história de pelo menos 3 episódios de queda atribuída a RCI à MSC para implante de marca-passo de dupla-câmara (DDD) ou para implante de marca-passo de dupla-câmara que se manteve programadamente desligado, ou seja, sem estimulação ventricular.¹⁷ Estes pacientes tinham idade média de 77 anos e foram acompanhados por 1 ano (6 meses em DDD e 6 meses sem estimulação ventricular).¹⁷ No final do seguimento,

verificou-se redução semelhante do número de quedas nos dois grupos de pacientes.¹⁷ Os resultados deste estudo foram comprometidos por uma alta taxa de atrito. Sete dos 32 pacientes randomizados não completaram o estudo, e 4 destes haviam falecido durante o seguimento (12,5% de mortalidade).¹⁷ Três dessas 4 mortes ocorreram subitamente no domicílio, sendo duas em pacientes randomizados para marca-passo “desligado”.¹⁷ A necropsia destes pacientes revelou morte por acidente vascular cerebral isquêmico e duas por cardiopatia isquêmica.¹⁷ O quarto paciente faleceu após colectomia realizada em virtude de infarto mesentérico.¹⁸

No segundo estudo,¹⁸ foram identificados 141 pacientes idosos com história de síncope ou queda atribuída a RCI à MSC. Estes pacientes foram randomizados para implante de marca-passo DDD ou para implante de gravador de eventos. Após 2 anos de seguimento, o número de episódios de síncope ou queda mostrou-se semelhante nos 2 grupos. Críticos deste ensaio clínico argumentam que o maior intervalo RR provocado pela MSC nesses 141 pacientes foi de apenas 3,1 segundos. Por este motivo, consideram pouco significativa a RCI encontrada nestes pacientes. De acordo com estudos fisiopatológicos realizados em militares saudáveis, o tempo de isquemia cerebral anóxica necessário para provocar perda de consciência é de aproximadamente 7 segundos.¹⁹ Assim, dificilmente uma pausa ventricular de 3 segundos seria

responsável por um episódio de síncope. Com base nesses achados e fundamentando-se em um estudo epidemiológico no qual o percentil 95 de intervalos RR provocados pela MSC foi de 7,3 segundos, Krediet et al.²⁰ propuseram a adoção de uma nova definição de HSC.²⁰ De acordo com estes autores, somente períodos de assistolia ≥ 6 segundos deveriam ser considerados como RCI patológica. Neste estudo, o maior intervalo RR encontrado nos 502 pacientes submetidos à MSC foi de 10,3 segundos, e o percentil 95 de intervalos RR provocados pela MSC foi de 4,5 segundos. Treze dos 502 pacientes recrutados apresentaram assistolia ≥ 6 segundos (Figura 4). No fim do acompanhamento, a mortalidade destes 13 pacientes foi de 53,8%, um valor semelhante àquele encontrado nos 447 pacientes sem assistolia ≥ 6 segundos (53,8% versus 49,9%; $p: 0,77$).

Limitações

A MSC pode provocar não somente redução da frequência cardíaca com alentecimento ou bloqueio da condução atrioventricular, mas também queda da PA.^{1,2} Esta queda é um fenômeno rápido e transitório, que só é bem avaliado quando registrado batimento a batimento por métodos invasivos ou por meio da pletismografia digital.¹ A queda da PA é mais frequentemente observada quando a MSC é realizada com os pacientes na posição ortostática durante o

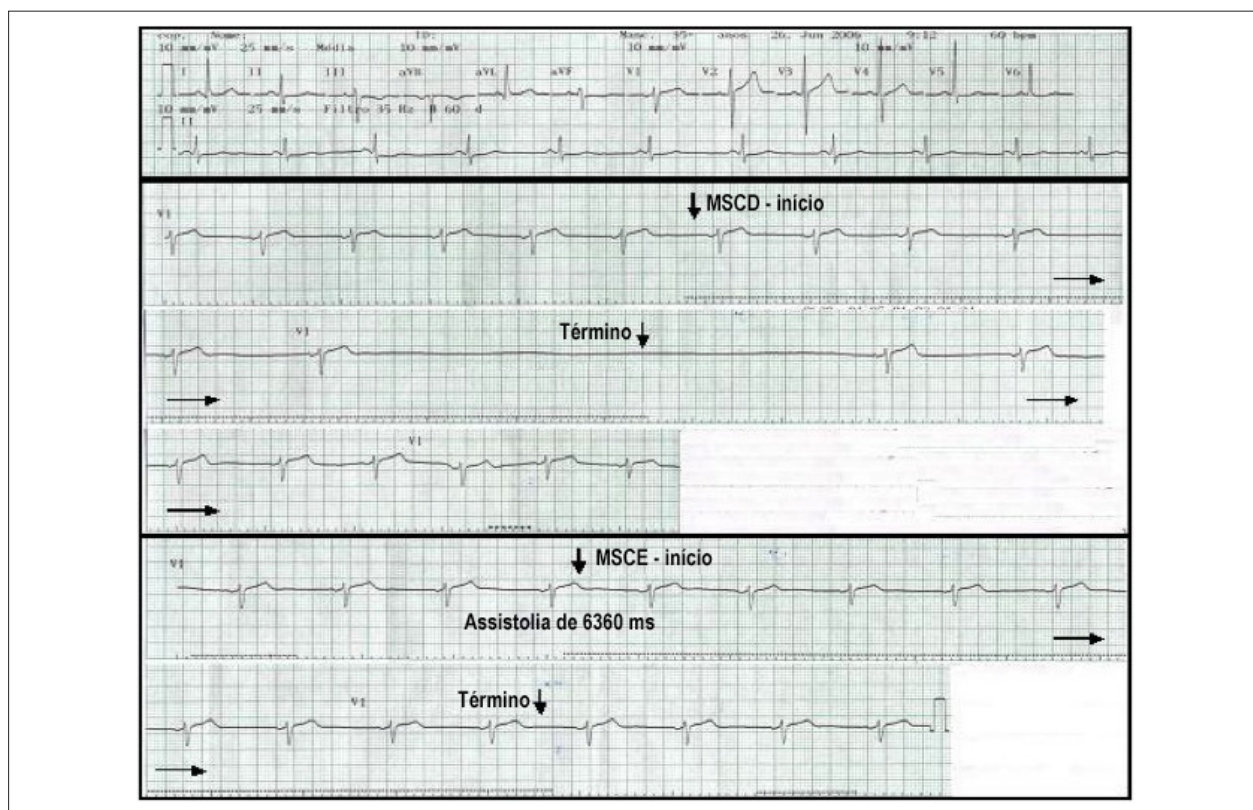


Figura 4 – Exemplo de paciente portador de resposta cardioinibitória à massagem do seio carotídeo (MSC). Homem de 58 anos com história de revascularização miocárdica percutânea. Negava história de síncope. Seu eletrocardiograma apresenta ritmo sinusal, frequência cardíaca de 60bpm, com inversão da onda T em D3 e aVF. A MSCD precipitou o aparecimento de 6.360 ms de assistolia, associada a hipotensão arterial (pressão arterial inaudível) e sensação de pré-síncope. Alguns minutos após ocorrência, foi submetido à MSCE, o que não provocou assistolia. MSCD: massagem do seio carotídeo direito; MSCE: massagem do seio carotídeo esquerdo.

Artigo Original

teste de inclinação.^{1,6} Em 2006, na primeira fase do presente estudo, dispositivos utilizados para aferição da PA, batimento a batimento, não estavam disponíveis em nenhum dos hospitais públicos da cidade do Rio de Janeiro, e a utilização do teste de inclinação ainda encontrava-se restrita a poucos centros. Assim, a resposta vasodepressora foi avaliada na posição supina pelo esfigmomanômetro. Este método tem baixa acurácia na aferição da resposta vasodepressora^{1,6} e, por este motivo, decidiu-se apresentar apenas o componente cardioinibitório do reflexo.

História de síncope foi relatada em apenas 7 dos 52 portadores de RCI e em nenhum deles a perda da consciência era recorrente. Assim, a população deste estudo envolveu predominantemente pacientes com HSC, e não com SSC. A determinação da história natural da SSC é uma tarefa difícil porque a maioria dos pacientes com síncope e RCI é submetida a implante de marca-passo. Nestes indivíduos, o implante de marca-passo objetiva reduzir a recorrência dos episódios sincopais.¹ De acordo com alguns autores, este tratamento também poderia modificar a história natural e a mortalidade de pacientes com SSC.^{5,7} Como visto, o implante de marca-passo também se justifica com base no temor de que um episódio prolongado de assistolia possa provocar a morte.^{5,7} Os resultados do presente estudo sugerem que este temor é excessivo. Apesar disso, destaca-se que as mais recentes diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Europeia de Cardiologia recomendam implante de marca-passo nos indivíduos com episódios recorrentes de síncope associados a RCI à MSC.^{1,2} Ressalta-se que é fundamental a confirmação da relação entre a bradicardia e os sintomas, pois pausas ou bradicardia sem significado clínico podem ser facilmente induzidas pela MSC de pacientes idosos, sobretudo quando estes fazem uso de substâncias cronotrópicas negativas.^{1,2}

Conclusão

No presente estudo, demonstra-se que, após um seguimento máximo de 11,6 anos, 55,8% dos pacientes de uma coorte de portadores de RCI à MSC faleceram. Esta alta

taxa de mortalidade foi semelhante àquela encontrada em uma coorte sem RCI. A mortalidade por doenças do sistema circulatório, a mortalidade por doença isquêmica do coração e a mortalidade atribuída a causas traumáticas também foi semelhante nas duas coortes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lacerda GC, Lacerda RG, Pedrosa RC; Obtenção de dados: Lacerda GC, Guimarães AEC; Análise e interpretação dos dados: Lacerda GC, Lorenzo AR, Tura BR, Santos MC, Guimarães AEC, Lacerda RG, Pedrosa RC; Análise estatística: Lacerda GC, Lorenzo AR, Tura BR; Redação do manuscrito: Lacerda GC, Lorenzo AR, Santos MC, Lacerda RG, Pedrosa RC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lacerda GC, Lorenzo AR, Tura BR, Santos MC.

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 Gustavo de Castro Lacerda pela Faculdade de Medicina da UFRJ – Instituto do Coração Edson Saad.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Geral de Bonsucesso sob o número de protocolo 2.383.341. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Brignole M, Moya A, de Lange F, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):1883-948.
2. Martinelli Filho M, Zimmerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi Jr. A. Guidelines for Implantable Electronic Cardiac Devices of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(6):e210-38.
3. Kerr SR, Pearce MS, Brayne C, Davis RJ, Kenny RA. Carotid sinus hypersensitivity in asymptomatic older persons implications for diagnosis of syncope and falls. *Arch Intern Med*. 2006;166(5):515-20.
4. Freitas J, Santos R, Azevedo E, Carvalho M. Prevalência e perfil clínico da hipersensibilidade do seio carotídeo numa população com síncope inexplicada. *Rev Port Cardiol*. 2004;23(6):835-40.
5. Peretz D, Abdulla A. Management of cardioinhibitory hypersensitive carotid sinus syncope with permanent cardiac pacing: a seventeen year prospective study. *Can J Cardiol*. 1985;1(2):86-91.
6. Menozzi C, Brignole M, Tomasi C, Lolli G, Bottoni N, Oddone D, et al. Carotid sinus syncope: the most frequent neurally mediated syncope in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 1995;20(1):7-14.
7. Sutton R. 4th European Symposium on Cardiac Pacing. Stockholm, Sweden, May 28-31, 1989. Abstracts. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1989;12(7 pt 2):1141-308.
8. Lacerda G, Pedrosa R, Santos M, Perez M, Teixeira A, et al. Prevalência e preditores da resposta cardioinibitória massagem do seio carotídeo em 502 pacientes ambulatoriais. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(3):163-71.
9. Hampton JL, Brayne C, Bradley M, Kenny RA. Mortality in carotid sinus hypersensitivity: a cohort study. *BMJ Open*. 2011;1(1):e000020.
10. Brignole M, Oddone D, Cogorno S, Menozzi C, Gianfranchi L, Bertulla A. Long-term outcome in symptomatic carotid sinus hypersensitivity. *Am Heart J*. 1992;123(3):687-92.
11. Claesson JE, Kristensson BE, Edvardsson N, Wahrborg P. Less syncope and milder symptoms in patients treated with pacing for induced cardioinhibitory carotid sinus syndrome: a randomized study. *Europace*. 2007;9(10):932-6.
12. Kenny RA, Richardson DA, Steen N, Bexton RS, Shaw FE, Bond J. Carotid sinus syndrome: a modifiable risk factor for nonaccidental falls in older adults (SAFE PACE). *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1491-6.

13. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). a randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(1):16-20.
14. Romme JJ, Reitsma JB, Black CN, Colman N, Scholten RJ, Wieling W et al. Drugs and pacemakers for vasovagal, carotid sinus and situational syncope. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5;(10):CD004194.
15. Varosy PD, Chen LY, Miller AL, Noseworthy PA, Slotwiner DJ, Thiruganasambandamoorthy V. Pacing as a treatment for reflex-mediated (vasovagal, situational, or carotid sinus hypersensitivity) syncope: a systematic review for the 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(5):664-79.
16. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, et al. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA.* 2003;289(17):2224-9.
17. Parry SW, Steen N, Bexton RS, Tynan M, Kenny RA. Pacing in elderly recurrent fallers with carotid sinus hypersensitivity: a randomised, double-blind, placebo controlled crossover trial. *Heart.* 2009;95(5):405-9.
18. Ryan DJ, Nick S, Colette SM, Roseanne K. Carotid sinus syndrome, should we pace? a multicentre, randomised control trial (Safepace 2). *Heart.* 2010;96(5):347-51.
19. Wieling W, Krediet CT, Solari D, de Lange FJ, van Dijk N, Thijs R et al. At the heart of the arterial baroreflex: a physiological basis for a new classification of carotid sinus hypersensitivity. *J Intern Med.* 2013;273(4):345-58.
20. Krediet CT, Parry SW, Jardine DL, Benditt DG, Brignole M, Wieling W. The history of diagnosing carotid sinus hypersensitivity: why are the current criteria too sensitive? *Europace.* 2011;13(1):14-22.



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

Qual o Significado Clínico Real da Hipersensibilidade do Seio Carotídeo na Prática Clínica? Um Dilema Ainda a Espera de Respostas

What is the Real Clinical Significance of Carotid Sinus Hypersensitivity in Clinical Practice? A Dilemma Still Waiting for Answers

Tan Chen Wu¹⁰

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

Minieditorial referente ao artigo: Mortalidade de uma Coorte de Portadores da Resposta Cardioinibitória à Massagem do Seio Carotídeo – Estudo Longitudinal com 11 Anos de Seguimento

A hipersensibilidade do seio carotídeo (HSC) é definida por pausa ≥ 3 segundos (sinusal ou em forma de bloqueio atrioventricular) e/ou queda da pressão arterial sistólica ≥ 50 mmHg durante a massagem do seio carotídeo (MSC).¹ A prevalência da HSC é variável, de acordo com o método e a população avaliada, em até 68% de pacientes idosos com síncope e 35 % de indivíduos assintomáticos com mais de 65 anos de idade.² Portanto, deve-se questionar sempre a relação causa-efeito entre hipersensibilidade do seio carotídeo e síncope, podendo ser apenas um achado casual e não necessariamente ser a síndrome do seio carotídeo (SSC), uma das causas da síncope observada principalmente em pacientes idosos.³

A relevância clínica da HSC obtida com MSC foi questionada em um estudo publicado recentemente por Wu e colaboradores.⁴ Os autores compararam a resposta à MSC entre 99 pacientes com síncope a esclarecer e 66 pacientes assintomáticos e encontraram taxas de HSC semelhantes entre os dois grupos, com resposta cardioinibitória em 24,2 e 25,8% e vasodepressora em 8,1 e 13,6%, em pacientes sintomáticos e assintomáticos respectivamente ($p = 0,466$).⁴ Portanto, a HSC pode ser uma resposta inespecífica na avaliação da síncope nesses pacientes com significado clínico duvidoso, especialmente na população idosa, com múltiplas comorbidades, muitas vezes com possibilidade de etiologias variadas.

Tentativas de refinamento ou modificação da definição da resposta positiva foram propostas para possibilitar acurácia no diagnóstico da SSC como o valor de corte da pressão arterial sistólica ≤ 85 mmHg aliado aos sintomas sugerido por Solari e colaboradores.⁵ Os autores concluíram que um terço dos 164 pacientes avaliados com forma vasodepressora isolada não puderam ser identificados com o critério vigente (queda da pressão arterial sistólica ≥ 50 mmHg) quando comparado com o valor de corte de ≤ 85 mmHg da pressão arterial sistólica. Krediet e colaboradores⁶ também questionaram os critérios

atuais para HSC, considerando como sendo muito sensíveis, resultando na alta prevalência observada na população idosa.⁶ Sugeriram a mudança para a pausa ≥ 6 segundos e/ou queda da pressão arterial média para < 60 mmHg por mais de 6 segundos, baseada no fato de que são necessários 6 segundos de assistolia para ocasionar a perda da consciência;⁷ que na população geral o percentil 95 para resposta a MSC foi de 7,3 segundos de assistolia;⁶ que no seguimento clínico tiveram recorrência significativa da síncope os paciente com pausas > 6 segundos (43%), comparados aos pacientes com 3-6 segundos que apresentaram somente 0,7% de ocorrência;⁸ e que no *International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2* (ISSUE-2) a média de pausa na recorrência observada da síncope foi de 9 segundos (8–18 segundos).⁹ Baseado nesse novo critério, McDonald e colaboradores¹⁰ analisaram a mortalidade de acordo com o critério vigente e o critério proposto por Krediet (descrito acima) e Kerr (pausa $> 7,3$ segundos e queda da pressão arterial sistólica > 77 mmHg).¹⁰ Em um total de 272 pacientes, 106 (38,9%) tinham HSC de acordo com o critério padrão, 141 (51,8%) e 28 (10,3%) de acordo com critério de Krediet e Kerr. Não observaram diferença estatística na mortalidade em pacientes com e sem HSC em seguimento médio de 8,6 anos pelo critério padrão (32 vs. 22%, respectivamente $p = 0,073$), porém notaram diferenças de acordo com critério de Krediet (33 vs. 19%, $p = 0,009$) e Kerr (53 vs. 23%, $p < 0,001$). Após ajustes por idade e sexo, somente a HSC definida pelo critério de Kerr foi associada ao aumento da mortalidade total (taxa de risco 2,023, IC 95% 1,131-3,618, $p = 0,009$).

Nesta edição, o estudo realizado por Lacerda e colaboradores¹¹ observaram a evolução dos 502 pacientes submetidos a MSC, com 52 pacientes apresentando resposta cardioinibitória ou assistolia ≥ 3 segundos. Quando comparados aos 408 pacientes com resposta fisiológica (ou sem HSC), os autores não observaram diferenças tanto na mortalidade cardiovascular como na mortalidade relacionada ao trauma, com taxas de mortalidade total de 55,8 vs. 49,3% ($p = 0,38$), em pacientes com e sem resposta cardioinibitória respectivamente.¹¹ Entre os 52 pacientes com resposta cardioinibitória à MSC, somente 7 pacientes tinham história de síncope e não foi necessário o implante de marca-passo em nenhum desses pacientes. A baixa prevalência de pacientes com síncope no estudo, colocada como limitação, pode ter reforçado ainda mais a indiferença na evolução dos pacientes com ou sem HSC cardioinibitória. Esses resultados reforçam a hipótese da limitação dos achados da HSC para a aplicabilidade clínica na maioria dos casos observados e estão de acordo com a literatura vigente.

Palavras-chave

Massagem Seio Carotídeo/fisiopatologia; Síncope; Idoso; Hipotensão; Mortalidade; Estimulação Cardíaca Artificial.

Correspondência: Tan Chen Wu •

Hospital das Clínicas Instituto do Coração, Departamento de Arritmia, Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44, CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: tanchen.cardio@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200005>

Portanto, a HSC continua sendo uma questão em avaliação, com controvérsias desde a sua definição, baseada predominantemente em pequenos estudos antigos com limitações técnicas próprias da época, além da heterogeneidade dos métodos empregados na MSC. A falta de acurácia tem sido apontada como fator na baixa especificidade do achado, dificultando, e por vezes confundindo o clínico, para o

diagnóstico apropriado da SSC na investigação da síncope, que exige resposta à MSC de acordo com os critérios para HSC aliada à reprodução dos sintomas clínicos durante a manobra. Os achados do artigo reacendem, mais uma vez na literatura, a necessidade de reavaliação dos parâmetros vigentes e descritos nos consensos sobre a HSC, bases para o diagnóstico correto, tratamento adequado e prognóstico da SSC na síncope.

Referências

1. Brignole M, Moya A, Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):1883-948.
2. Seifer C. Carotid Sinus Syndrome. *Cardiol Clin* 2013; 31(1):111-21.
3. Tan MP, Newton JL, Reeve P, Murray A, Chadwick TJ, Parry SW. Results of carotid sinus massage in a tertiary referral unit—is carotid sinus syndrome still relevant? *Age Ageing*. 2009;38(6):680-6.
4. Wu TC, Hachul DT, Darrieux FCC, Scabavacca M. Carotid sinus massage in syncope evaluation: a nonspecific and dubious diagnostic method. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(1):4-91.
5. Solari D, Maggi R, Oddone D, Solano A, Croci F, Donato P, et al. Assessment of the vasodepressor reflex in carotid sinus syndrome. *Cir Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(3):505-10.
6. Kerr SR, Pearce MS, Brayne C, Davis RJ, Kenny RA. Carotid sinus hypersensitivity in asymptomatic older persons: implications for diagnosis of syncope and falls. *Arch Intern Med*. 2006;166(5):515–20.
7. Wieling W, Thijs RD, Van DN, Wilde AA, Benditt DG, Van Dijk JG. Symptoms and signs of syncope: a review of the link between physiology and clinical clues. *Brain* 2009;132 (Pt 10):2630–42.
8. Menozzi C, Brignole M, Lolli G, Bottoni N, Oddone D, Gianfranchi L et al. Follow-up of asystolic episodes in patients with cardioinhibitory, neurally mediated syncope and VVI pacemaker. *Am J Cardiol* 1993;72(15):1152–5.
9. Brignole M, Sutton R, Wieling W, Lu SN, Erickson MK, Markowitz T et al. Analysis of rhythm variation during spontaneous cardioinhibitory neurally-mediated syncope. Implications for RDR pacing optimization: an ISSUE 2 substudy. *Europace*. 2007;9(5):305–11.
10. McDonald C, Pearce MS, Newton JL, Kerr SRJ. Modified criteria for carotid sinus hypersensitivity are associated with increased mortality in a population-based study. *Europace*. 2016;18(7):1101-7.
11. Lacerda GC, Lorenzo AR, Tura BR, Santos MC, Guimarães AEC, Lacerda RC, Pedrosa RC. Mortalidade de uma Coorte de Portadores da Resposta Cardioinibitória à Massagem do Seio Carotídeo – Estudo Longitudinal com 11 anos de seguimento. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(2):245-253.



Avaliação de Isquemia Miocárdica na Sala de Hemodinâmica com iFR Instantaneous Wave-Free Ratio: Estudo Piloto

Evaluation of Myocardial Ischemia with iFR (Instantaneous Wave-Free Ratio in the Catheterization Laboratory: A Pilot Study)

Heitor Cruz Alves Vieira,¹ Maria Cristina Meira Ferreira,³ Leonardo Cruz Nunes,¹ Carlos José Francisco Cardoso,¹ Emilia Matos do Nascimento,^{2,4} Gláucia Maria Moraes de Oliveira²

Hospital Naval Marcílio Dias,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

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

Hospital Federal dos Servidores do Estado,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Fundação Centro Universitário Estadual da Zona Oeste - UEZO,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: *Instantaneous Wave-Free Ratio* (iFR) é um método de avaliação funcional invasiva sem necessidade de droga vasoativa para indução de hiperemia máxima.

Objetivo: Analisar a contribuição do iFR na terapêutica das lesões coronarianas com ausência ou discrepância entre os métodos diagnósticos não invasivos para isquemia e a angiografia coronária.

Método: Foram estudados pacientes consecutivos com 18 anos ou mais, ambos os sexos, no período de maio de 2014 a março de 2018, com lesões coronarianas classificadas, por medição da porcentagem de diâmetro da estenose através de estimativa visual, em estenoses moderadas (41-70%) ou graves (71%-90%). O iFR $\leq 0,89$ foi considerado positivo para isquemia. Empregou-se regressão logística com *elastic net*, tendo como variável desfecho o emprego de *stent*, e variáveis independentes: idade, sexo, hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, tabagismo, história familiar, obesidade e infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio. Foram construídas Árvore de Classificação, Curva Roc, e gráficos Box Plot com o software R. O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: Foram avaliados 52 pacientes com 96 lesões obstrutivas (56 moderadas, 40 graves). O ponto de corte do iFR de 0,87 apresentou sensibilidade de 0,57 e 1-especificidade de 0,88, demonstrando boa acurácia para a reclassificação das lesões. Diabetes mellitus, dislipidemia, e presença de lesão moderada, com iFR $< 0,87$ foram preditores do implante de *stents*. Foram empregados *stents* em 32% das lesões de portadores de doença arterial coronariana estável e IAM com e sem supra de ST (lesões não culpadas).

Conclusão: O iFR contribui para a reclassificação das lesões e diminuição do emprego de *stents*, auxiliando na abordagem das lesões moderadas e severas. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):256-264)

Palavras-chave: Isquemia Miocárdica; Reserva Fracionada de Fluxo Miocárdico; Stents; Doença da Artéria Coronariana; Estenose Coronária; Fatores de Risco; Intervenção Coronária Percutânea.

Abstract

Background: The *Instantaneous Wave-Free Ratio* (iFR) is an invasive functional evaluation method that does not require vasoactive drugs to induce maximum hyperemia

Objective: To evaluate the contribution of the iFR to the therapeutic decision-making of coronary lesions in the absence of non-invasive diagnostic methods for ischemia, or in case of discordance between these methods and coronary angiography.

Method: We studied patients older than 18 years, of both sexes, consecutively referred for percutaneous treatment between May 2014 and March 2018. Coronary stenotic lesions were classified by visual estimation of the stenosis diameter into moderate (41-70% stenosis) or severe (71%-90%). An iFR ≤ 0.89 was considered positive for ischemia. Logistic regression was performed using the *elastic net*, with placement of stents as outcome variable, and age, sex, arterial hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking, family history, obesity and acute myocardial infarction (AMI) as independent variables. Classification trees, ROC curves, and Box Plot graphs were constructed using the R software. A p -value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: Fifty-two patients with 96 stenotic lesions (56 moderate, 40 severe) were evaluated. The iFR cut-off point of 0.87 showed a sensitivity of 0.57 and 1-specificity of 0.88, demonstrating high accuracy in reclassifying the lesions. Diabetes mellitus, dyslipidemia, and presence of moderate lesions with an iFR < 0.87 were predictors of stent implantation. Stents were used in 32% of lesions in patients with stable coronary artery disease and AMI with or without ST elevation (non-culprit lesions).

Conclusion: The iFR has an additional value to the therapeutic decision making in moderate and severe coronary stenotic lesions, by contributing to the reclassification of lesions and decreasing the need for stenting. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):256-264)

Keywords: Myocardial Ischemia, Fractional Flow Reserve Myocardial; Stents; Coronary Artery Disease; Risk factors; Percutaneous Coronary Intervention.

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

Correspondência: Maria Cristina Meira Ferreira •

Hospital Federal dos Servidores do Estado - Serviço de Hemodinâmica - Rua Sacadura Cabral 178 - Saúde - Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: mc.meira.ferreira@gmail.com

Artigo recebido em 20/10/2018, revisado em 15/02/2019, aceito em 10/03/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180298>

Introdução

A avaliação funcional das lesões obstrutivas coronarianas com a Fractional Flow Reserve (FFR), realizada através da mensuração da pressão, como substituto do fluxo, para estimar a gravidade da estenose coronariana, está recomendada pelo principais guidelines quando na ausência ou inconclusão de método não invasivo de avaliação de isquemia, American College of Cardiology-American Heart Association, European Society of Cardiology e Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista.¹⁻⁶ Essa técnica é de fácil utilização e sua eficácia foi demonstrada por diversos estudos clínicos principalmente direcionados a doença arterial coronariana (DAC) estável. Porém, ainda não é amplamente utilizada na prática clínica, e uma das razões parece ser a necessidade de obtenção de hiperemia máxima com o emprego de vasodilatador coronariano, como por exemplo, a adenosina.⁷

O *instantaneous Wave-Free Ratio* (iFR) é um método mais recente de avaliação funcional invasiva, introduzido com o intuito de eliminar fatores relacionados com a metodologia de execução do FFR, como necessidade de infusão de drogas intravenosas e novo acesso vascular com mais possibilidades de complicações.⁸⁻¹⁰ A comparação entre o métodos mostrou forte correlação dos valores de iFR < 0,86 com os valores positivos para isquemia de FFR (FFR ≤ 0,80) e, dos valores de iFR > 0,93 com valores negativos de FFR (FFR > 0,80), demonstrando-se a acurácia desse novo método. Na faixa compreendida de 0,86 a 0,93 de iFR esta correlação se mostrou fraca e foi chamada de “zona cinza” de iFR, sendo indicado o uso de FFR para confirmar o resultado, denominando-se esta abordagem de híbrida.^{11,12} Posteriormente, o uso do iFR foi validado em estudos clínicos randomizados e controlados onde demonstrou-se não-inferioridade em relação ao FFR, com valor de corte de 0,89 para o iFR, e 0,80 para o FFR,⁶ tendo sido também observado menor tempo de realização, e menor frequência de efeitos adversos relacionados com o procedimento.¹⁰⁻¹²

No entanto, persistem dúvidas se os resultados descritos nos estudos randomizados permitiriam a transposição para a prática clínica do uso do iFR em substituição ao FFR, nos procedimentos percutâneos para DAC. Além disso, o custo do equipamento, o reembolso inadequado, as preferências dos cardiologistas intervencionistas, os sinais e sintomas relatados pelos pacientes, e o custo e risco adicionais relacionados com o uso da adenosina, parecem limitar o uso de ambas as técnicas. A incorporação do uso rotineiro do iFR para pacientes com doença multiarterial, e nas lesões não culpadas do infarto agudo do miocárdio são também outras lacunas que precisam ser investigadas.¹³

Esse estudo tem como objetivo analisar a contribuição aditiva do emprego do iFR na tomada de decisão terapêutica. O iFR foi empregado em lesões coronarianas em que a correlação entre a doença aterosclerótica obstrutiva e a isquemia miocárdica não estavam claramente elucidadas por métodos diagnósticos empregados anteriormente.

Métodos

O estudo foi aprovado sob parecer CAAE: 58741716.0.000.5256 do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Naval Marcílio Dias.

Foram estudados pacientes consecutivos, indicados para tratamento percutâneo, com idade superior a 18 anos, de ambos os sexos, no período de maio de 2014 a março de 2018, que tiveram a indicação de estudo invasivo de isquemia miocárdica e a posterior decisão terapêutica realizada pelo *Heart Team*, composto de cardiologistas intervencionistas, cardiologistas clínicos e cirurgiões cardiovasculares.

Foram incluídos todos os pacientes que apresentavam lesão obstrutiva coronariana pela angiografia coronariana, consideradas como moderadas (entre 41% e 70% de obstrução) ou graves (entre 71% a 90%), onde havia dúvida entre o grau de obstrução anatômica, avaliado pela angiografia coronariana, e a presença de isquemia nos métodos diagnósticos não invasivos empregados anteriormente, teste ergométrico, cintilografia miocárdica, ecocardiografia com estresse.

A população do estudo foi composta por espectro amplo de pacientes para avaliação da contribuição adicional efetiva do iFR. Participaram do estudo os seguintes pacientes com: quadro clínico sugestivo ou definitivo de DAC estável com avaliação inconclusiva de isquemia miocárdica pelos métodos não invasivos; pacientes com quadro clínico de infarto agudo do miocárdio (IAM) sem supra de ST, no qual a artéria culpada foi tratada e a análise funcional invasiva foi realizada em outro vaso coronário com lesão angiograficamente moderada ou grave; quadro clínico de IAM com supra de ST, onde a análise funcional invasiva da lesão moderada ou grave não culpada foi realizada pelo menos 5 dias após o evento agudo.

Para realização do exame de iFR foi utilizado o equipamento S5 da Volcano Corporation/Phillips (San Diego, Califórnia-EUA), sendo inicialmente empregada a guia 0,014” *Prime Wire Prestige GuideWire* e, a partir de 2015, utilizada a guia 0,014” *Verrata Pressure Guide Wire* que substituiu comercialmente a anterior. Cateteres guias de angioplastia foram sempre utilizados na condução do guia ao local de análise.¹⁴⁻¹⁶

Foram seguidos os protocolos de boas práticas de uso de medidas de iFR com estabilização da guia 0,014” antes de sua manipulação, infundindo soro fisiológico 0,9% até completar o circuito onde a guia se apresenta embalada, e a seguir conectando-a ao console, mantendo o *device* em posição estável sobre a mesa de exame sem retirá-la do circuito até reconhecimento deste pelo software do console. Após ser introduzida no cateter, a guia foi exteriorizada na região proximal das coronárias avaliadas e, então, realizada a equalização das pressões com o transdutor. Na sequência o transdutor da guia foi posicionado cerca de 3 cm abaixo de cada lesão a ser avaliada para iniciarem as medições.¹⁵ A equalização também foi confirmada ao final de cada medida para assegurar a manutenção da estabilidade.¹⁶ Para cada lesão foram realizadas 3 medidas sucessivas para confirmação de estabilidade de resultado, sendo considerado o menor, caso tenha ocorrido divergência entre estes. Antes da realização das medidas foi injetado *bolus* de 200µg de nitroglicerina intracoronariana.¹⁶

O iFR foi considerado positivo para isquemia miocárdica com valor igual ou inferior a 0,89.¹²

Análise estatística

As variáveis categóricas foram descritas em termos de contagens e percentuais. A descrição da variável contínua

idade foi feita através da média e desvio-padrão, sendo também apresentado o valor máximo, mínimo e a mediana. A normalidade da variável idade foi constatada pelo teste de Shapiro-Wilk ($p = 0,3663$). A normalidade do iFR não foi comprovada pelo teste de Shapiro-Wilk ($p < 0,0001$), sendo apresentada como mediana, e intervalo interquartil.

A regressão logística foi empregada inicialmente com o uso do *elastic net*¹⁷ método de seleção de variáveis, que identifica grupos de preditores fortemente correlacionados. O *Elastic net* é útil quando o número de preditores (P) é muito maior do que o número de observações (n). Este modelo teve como variável desfecho a necessidade de emprego de *stent*. As variáveis independentes empregadas foram: idade, sexo, e a presença de comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemias, tabagismo, história familiar, obesidade e presença de IAM prévio. Foram construídos dois modelos de regressão logística com as variáveis selecionadas pelo *elastic net*. Foi construída ainda uma Árvore de Classificação não paramétrica,¹⁸ útil para encontrar possíveis interações entre os preditores e por sua fácil interpretação visual. Os nós terminais apresentam os gráficos de barras para o desfecho emprego do *stent*. Adicionalmente, empregou-se a Curva Roc para avaliar a sensibilidade e 1-especificidade do ponto de corte para os valores do iFR, estabelecido pela árvore de classificação. Gráficos do tipo Box Plot¹⁹ foram construídos para demonstrar

a distribuição dos valores do iFR para as lesões moderadas e graves, considerando o emprego dos *stents*. O pacote R foi usado para a construção dos cálculos estatísticos.²⁰ Para a implementação das árvores de classificação foi utilizado o pacote *party*^{21,22} do software R. Valor de ($p < 0,05$) foi considerado para significância estatística.

Resultados

Características dos pacientes

A avaliação por iFR, foi realizada em 96 lesões obstrutivas de 52 pacientes, com média de 1,85 lesões/paciente. A variável contínua iFR, apresentou mediana igual a 0,93 (primeiro quartil 0,855; terceiro quartil 0,97). Dessas 56 foram consideradas moderadas (58,3%) e 40 graves (41,7%) por medição da porcentagem de diâmetro da estenose através de estimativa visual. A Figura 1 demonstra o fluxograma do estudo. O percentual total de lesões tratados com *stent*, foi de 30%, e 6,2% deixaram de receber *stent* apesar da positividade para isquemia na análise funcional, sendo: 3,1% por indicação de cirurgia de revascularização devido a anatomia coronariana, e 3,1% por implante associado de transcater de valva aórtica (TAVI), estas decisões foram tomadas por conduta terapêutica do Heart Team.

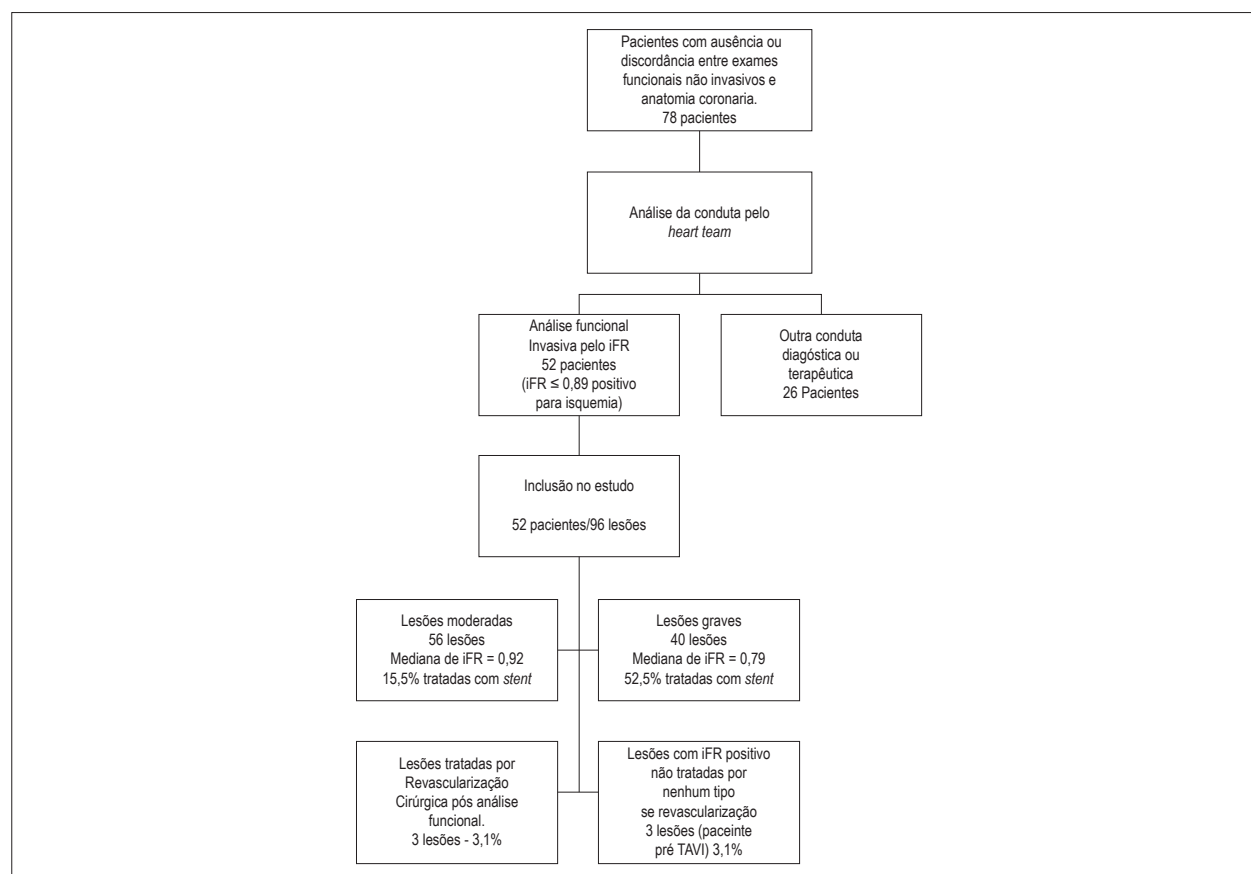


Figura 1 – Fluxograma do estudo demonstrando as lesões tratadas após decisão do Heart Team.

Quanto à anatomia coronariana podemos observar que: 52 lesões foram observadas na artéria descendente anterior (54,1%), 11 na circunflexa (11,4%), 9 na coronária direita (9,3%), 10 na diagonal (10,4%), 9 na marginal (9,3%), 1 no ramo descendente posterior esquerdo (1,1%), 1 no ramo descendente posterior direito (1,1%), 1 na marginalis (1,1%), 1 no ramo ventricular posterior (1,1%), e 1 caso de tronco de coronária esquerda (1,1%). As características da população analisada podem ser observadas na Tabela 1. Observa-se predominância do sexo masculino, grande frequência de fatores de risco coronariano, especialmente diabetes mellitus e tabagismo. Ressalte-se que as manifestações clínicas da doença coronariana tiveram ocorrência semelhante, DAC crônica e aguda. A maioria dos pacientes tinha lesão significativa em apenas um vaso, e em cerca de dois terços, não houve a colocação de *stent*.

Modelagem estatística e análise gráfica

Foram construídos dois modelos de regressão logística para avaliarmos a necessidade de emprego de *stent*. O modelo 1 foi implementado com as variáveis selecionadas pelo *elastic net*, que dentre as muitas variáveis, selecionou as seguintes: diabetes mellitus, dislipidemia, presença de lesão moderada e iFR positivo. O modelo 2 foi composto pelas variáveis que apresentaram relevância estatística ao nível de significância de 5%: presença de lesão moderada e iFR positivo. A tabela 2 apresenta os resultados obtidos através da implementação dos modelos logísticos, observando-se que a dislipidemia e o diabetes perderam significância estatística no segundo modelo.

As Árvores de Classificação foram realizadas para avaliarmos as interações entre os preditores apontados pela análise de regressão logística, tornando fácil sua interpretação. Na Figura 2 e 3 são apresentadas as Árvores de Classificação para os dois modelos. Observa-se que o $iFR \leq 0,87$ foi estatisticamente associado com a colocação de *stents* em cerca de 37.5% das lesões moderadas.

Na Figura 4 demonstra-se o gráfico Box Plot da distribuição dos valores do iFR para as lesões moderadas e graves, considerando o emprego dos *stents*. Para os vasos nos quais os *stents* foram empregados, observa-se que a mediana do iFR foi de 0,92 (0,82-0,94), nas lesões moderadas, e 0,79 (0,61-1,00) nas lesões graves. Nota-se ainda, que a variabilidade foi maior nas lesões consideradas graves, o que determinou em sua maioria a colocação dos *stents*.

A Curva Roc avaliou a sensibilidade e 1-especificidade do ponto de corte para os valores do iFR, estabelecido pela árvore de classificação. A Figura 5 mostra a curva ROC correspondente ao iFR, com a AUC de 0.7933 (IC 95%, 0,6918-0,8949). Para o ponto de corte de 0,87 no iFR, obtido através da árvore de classificação, observa-se sensibilidade = 0,57 e 1-especificidade = 0,88.

Discussão

O emprego do iFR foi validado, em comparação ao FFR, nos estudos DEFINE FLAIR e iFR-SWEDEHEART, que demonstraram a não-inferioridade do iFR para os desfechos compostos no primeiro, e com desfecho de morte por todas causas, IAM não fatal ou revascularização não explicada no segundo, com seguimento de 1 ano. Cabe ressaltar que no iFR-SWEDEHEART, 17,5% dos pacientes tratados tinham Síndrome Coronariana

Tabela 1 – Características dos pacientes estudados

Variáveis	n (%)
Número de Pacientes	52 (100%)
Idade	
Média ± DP	66,85 ± 11,27
Mediana (mínimo; máximo)	66,5 (41; 86)
Sexo	
Feminino	14 (26,9%)
Masculino	38 (73,1%)
Hipertensão arterial	45 (86,5%)
Diabetes mellitus	22 (42,3%)
Dislipidemia	36 (69,2%)
Tabagismo	17 (32,7%)
História Familiar para doença arterial coronariana	11 (21,2%)
Obesidade	3 (5,8%)
Infarto prévio	7 (13,5%)
Apresentação Clínica	
Angina Estável	19 (36,5%)
Infarto Agudo do Miocárdio	21 (40,4%)
Outros	12 (23,1%)
Lesões Moderadas	
Sem lesão	16 (30,8%)
Com lesão	
1 lesão	18 (34,6%)
2 lesões	16 (30,8%)
3 lesões	2 (3,8%)
Lesões Graves	
Sem lesão	25 (48,1%)
Com lesão	
1 lesão	16 (30,8%)
2 lesões	9 (17,3%)
3 lesões	2 (3,8%)
Stents	
Sem <i>stent</i>	30 (57,7%)
Com <i>stent</i>	
1 <i>stent</i>	15 (28,8%)
2 <i>stents</i>	6 (11,5%)
3 <i>stents</i>	1 (1,9%)

DP: desvio padrão.

Aguda como forma de apresentação.^{7,23} Estudos randomizados comparando a revascularização guiada por iFR com a guiada por angiografia versus terapia médica não estão disponíveis. Também não existem evidências robustas que apoiem o uso dessa nova tecnologia nas lesões decorrentes da apresentação do IAM, ou que permitam extrapolar os desfechos para além de 1 ano de seguimento. No entanto, recente *guideline* europeu recomenda-a com Classe I, nível de evidência A, para lesões intermediárias sem documentação prévia de isquemia.³

Tabela 2 – Modelos de regressão logística

	Variável	Estimativa	Erro padrão	Razão de chances (IC 95%)	p
Modelo 1	(Intercepto)	7,8161	3,0611		0,0107
	Diabetes mellitus	0,4511	0,6360	1,570 (0,451; 5,461)	0,4782
	Dislipidemia	0,9722	0,7391	2,644 (0,621; 11,256)	0,1884
	Lesão Moderada	-1,5000	0,5819	0,223 (0,071; 0,698)	0,0099
	iFR	-9,7182	3,4198	0,000 (0,000; 0,049)	0,0045
Modelo 2	(Intercepto)	9,7209	2,8715		0,0007
	Lesão Moderada	-1,2414	0,5389	0,289 (0,100; 0,831)	0,0212
	iFR	-10,9861	3,2441	0,000 (0,000; 0,010)	0,0007

IC: intervalo de confiança.

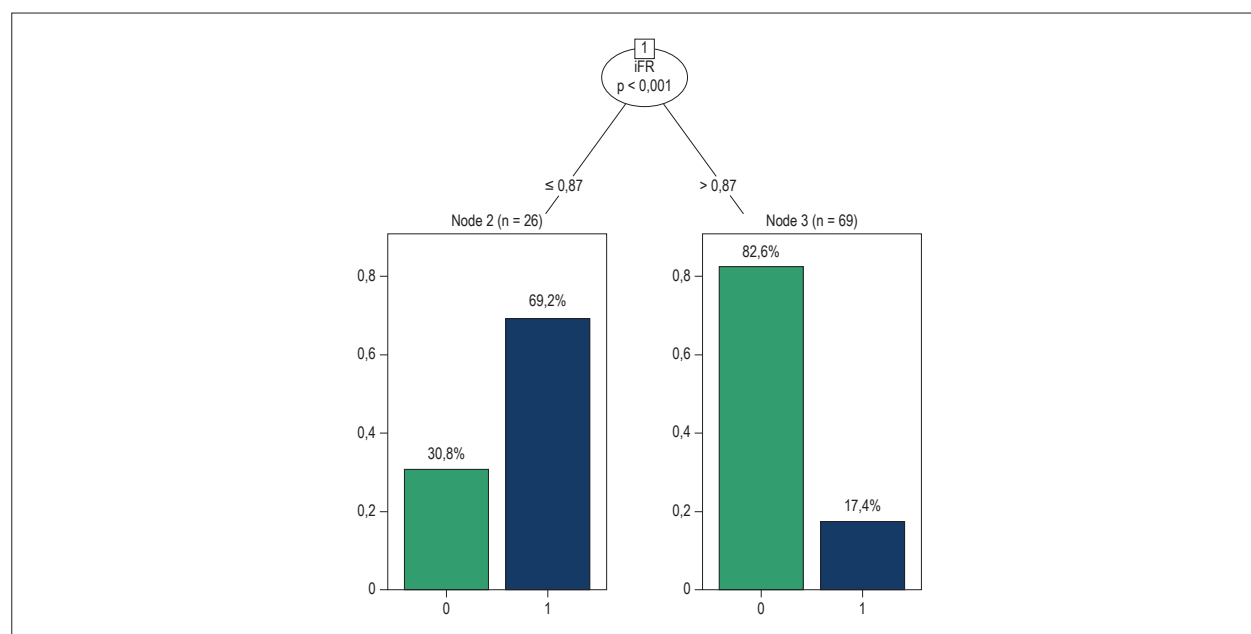


Figura 2 – Árvore de classificação para o modelo 1, observando-se a colocação dos stents em 69,2% dos pacientes com iFR $\leq 0,87$; e em 17,4% dos pacientes com iFR $> 0,87$.

A análise da fisiologia coronariana como requisito para a avaliação prognóstica de lesões moderadas provavelmente será incorporada na prática clínica, especialmente considerando-se o iFR como alternativa ao FFR, por ser de mais fácil e rápida execução, e evitar os efeitos colaterais proporcionados pela infusão dos vasodilatadores, condições requeridas especialmente na presença de DAC com apresentação aguda.¹³

Nesse contexto, esse estudo corrobora os achados da literatura,^{9,24} onde a análise da reserva de fluxo instantâneo (iFR) permitiu que as lesões moderadas pela angiografia coronariana, onde havia a discordância entre os métodos anatômicos e funcionais, fossem reclassificadas, e em cerca de 58% delas não ocorresse a colocação de stents.

Há que se ressaltar que a utilização do iFR auxiliou na tomada de decisão terapêutica, com implante de stent, nas lesões com obstruções moderadas em pacientes portadores de DAC estável e nas lesões não culpadas dos portadores de IAM com e sem supra de ST. Análise combinada dos resultados dos estudos

DEFINE-FLAIR e iFR- SWEDEHEART,¹³ com 440 pacientes com síndrome coronariana aguda, demonstrou vantagem relativa do emprego do iFR nesses pacientes, sendo necessários estudos mais robustos para confirmação desse achado. No iFR-SWEDEHEART 17,3% dos pacientes do estudo apresentavam IAM sem supra de ST e 21,3% angina instável, caracterizando 38% de pacientes com SCA, enquanto no estudo DEFINE-FLAIR foram incluídos também pacientes com IAM com supra de ST, sendo 3,9% no grupo iFR e 3,4% no grupo FFR, nos quais o vaso não culpado foi analisado pelo menos 48h após o evento agudo.

Uma grande dificuldade na análise angiográfica é a quantificação funcional isquêmica de cada lesão na presença de lesões sequenciais,²⁵ como ocorre frequentemente na artéria coronária descendente anterior (DA), sendo que o FFR também não está validado neste cenário. Em nosso estudo, 8 pacientes (15%), apresentavam 2 ou 3 lesões sequenciais em DA, totalizando 17 lesões abordadas pelo iFR, sendo quantificada separadamente o componente isquêmico de

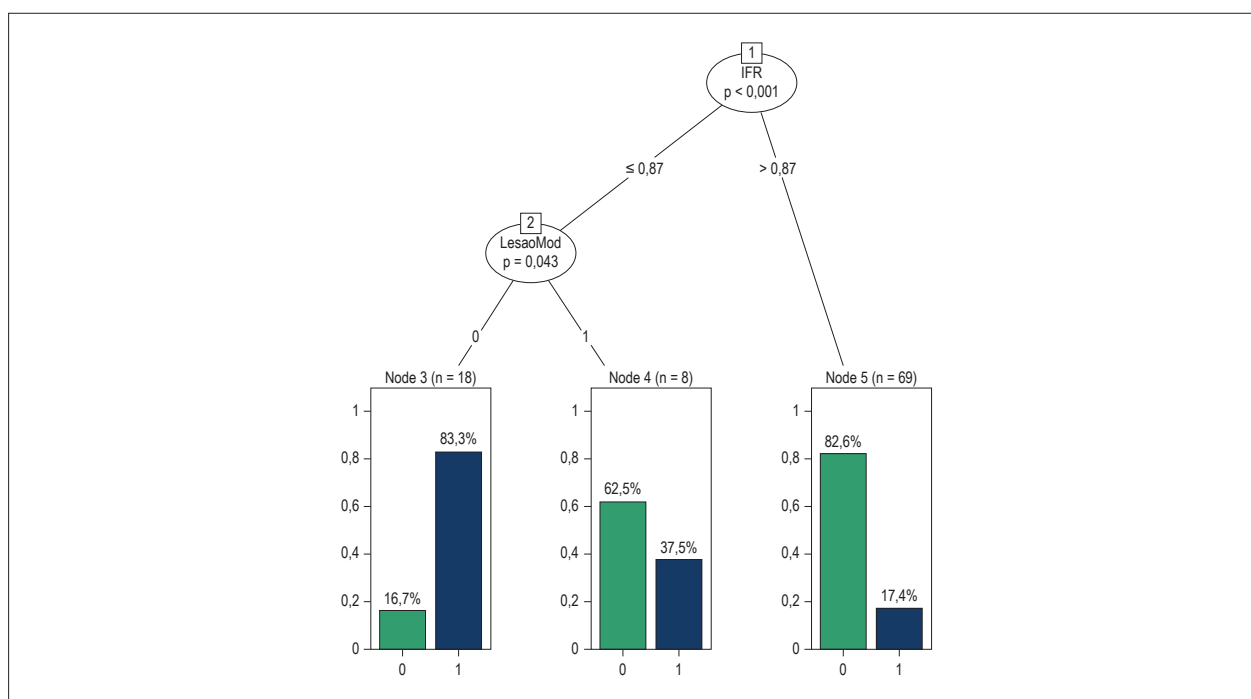


Figura 3 – Árvore de classificação para o modelo 2 indicando a colocação dos stents em 37,5% dos pacientes com lesão moderada e $\text{iFR} \leq 0,87$.

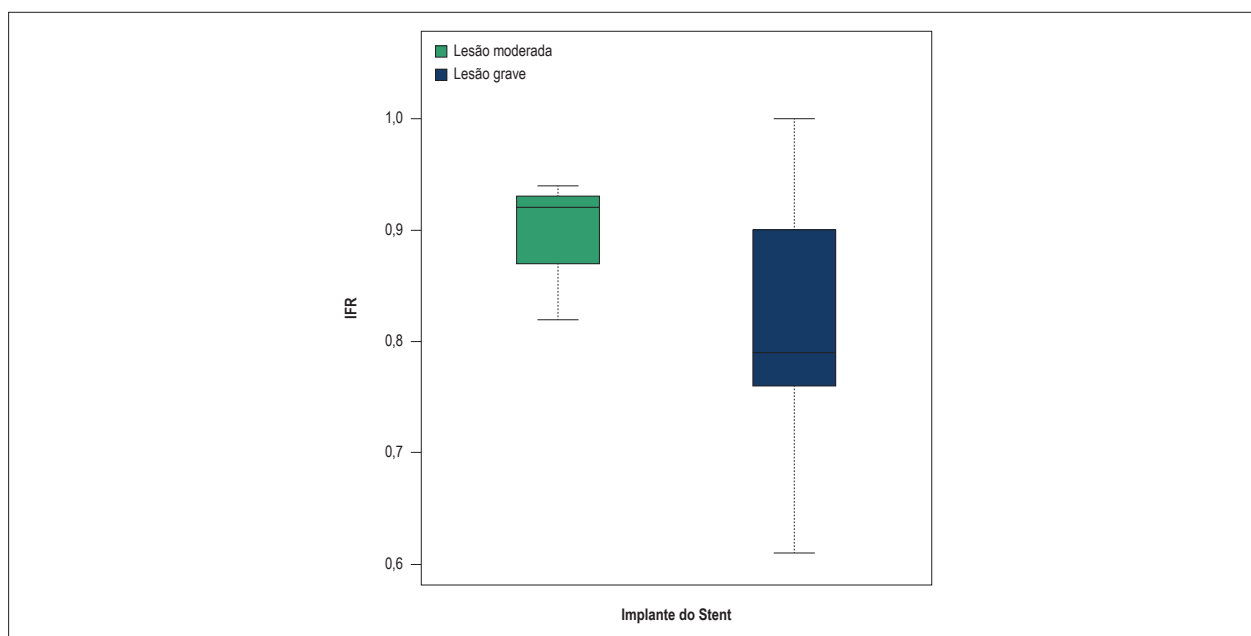


Figura 4 – Gráfico Box Plot da distribuição dos valores do iFR (instantaneous Wave-Free Ratio) para as lesões moderadas e graves, considerando o emprego dos stents. A mediana do iFR foi de 0,92 (0,82-0,94), nas lesões moderadas, e 0,79 (0,61-1,00) nas lesões graves.

cada uma e delas, com implante em 5 stents nestas lesões obtendo sucesso em negativar a isquemia do vaso estudados sem a necessidade de abordar todas as lesões apresentadas. Neste sentido, o iFR-GRADIENT Registry com 128 pacientes, corrobora o emprego desta análise pelo iFR reclassificando as lesões em 31% dos casos, com boa acurácia.²⁶

Em nosso estudo, o ponto de corte do iFR de 0,87 identificado pela Árvore de Classificação, apresentou sensibilidade de 0,57 e 1-especificidade de 0,88, demonstrando boa acurácia. Provavelmente a menor sensibilidade observada em nosso estudo, se comparada com outros da literatura (87%), se deveu a inclusão de lesões graves.

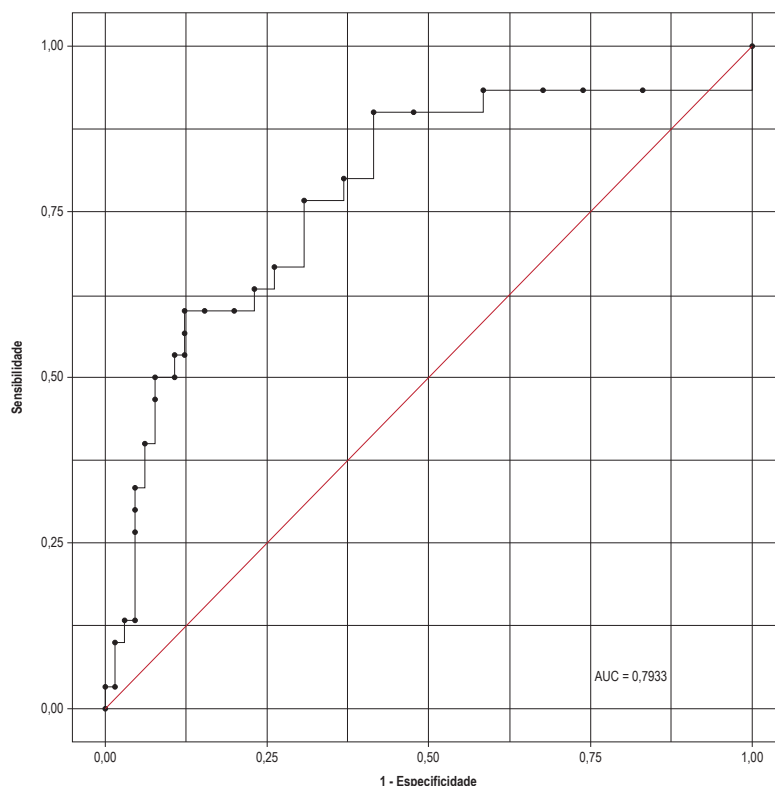


Figura 5 – Curva ROC correspondente ao iFR (instantaneous Wave-Free Ratio). Para o ponto de corte de 0,87 no iFR, obtido através da árvore de classificação, observa-se sensibilidade = 0,57 e 1-especificidade = 0,88. AUC: área sobre a Curva ROC.

A discordância entre o FFR e o iFR ocorre em 20% dos casos, e está relacionada com a velocidade do fluxo coronariano hiperêmico,²⁷ ressaltando-se que quando havia FFR (+) e iFR (-), o fluxo observado foi semelhante ao demonstrado nos vasos não estenóticos das angiografias. Provavelmente essa divergência está relacionada com os mecanismos fisiopatológicos das mensurações. Grandes modificações da pressão através de uma estenose, entre o repouso e a hiperemia indicam um grande aumento de fluxo, semelhante aos valores medidos diretamente da Reserva de Fluxo Coronariano (RFC) > 2,0. Nesse contexto, a presença de iFR > 0,90 e FFR < 0,80 se associou com RFC não limitada por fluxo.²⁸

No presente estudo o iFR > 0,70 foi observado nas lesões moderadas, enquanto a variabilidade foi maior nas lesões consideradas graves (0,61 a 1,00), o que determinou em sua maioria a colocação dos *stents*. Essa variabilidade observada nas lesões graves provavelmente reflete alterações de fluxo associadas a colaterais supridas por microcirculação, que são mais frequentes nas lesões crônicas e em vasos onde a área irrigada não é significativa. No presente estudo, 23 lesões ocorreram em sub-ramos diagonais e marginais, descendente posterior e ventricular posterior, corroborando a hipótese anterior. Recentemente, tem sido sugerido que a avaliação funcional guiada pelo emprego do iFR/FFR poderia auxiliar nas revascularizações cirúrgicas completas das anastomoses

das lesões de 3 vasos, enxertos venosos, e enxertos no sistema circunflexo.²⁹

O uso dos modelos de regressão logística e das árvores de classificação permitiu identificar as variáveis mais frequentemente implicadas na reserva de fluxo coronariano. Observou-se que o diabetes mellitus, a dislipidemia, e a presença de lesão moderada e iFR inferior a 0,87 foram preditores do implante de *stents* nas lesões moderadas e severas dos pacientes portadores de DAC, nos quais os exames complementares não invasivos discordaram da análise anatômica realizada pela angiografia coronariana. No entanto, quanto o modelo foi construído somente com as variáveis significativas, permaneceram apenas o iFR < 0,87 e a presença de lesões moderadas, sinalizando a importância da avaliação funcional nesse grupo de pacientes.

A principal limitação do estudo é a falta de seguimento de curto e longo prazo, para que se possa observar a presença de melhora dos desfechos clínicos. A estimativa visual da lesão realizada neste estudo é um conhecido limitante pela variabilidade que ocorre interobservador, porém traduz o mundo real por ser a mais utilizada na prática clínica diária. O objetivo proposto para a experiência inicial do grupo com a avaliação do iFR foi atingido, concluindo-se que houve contribuição aditiva do método para a tomada de decisão

terapêutica nas lesões coronarianas moderadas e graves, em que a correlação entre a doença aterosclerótica obstrutiva e a isquemia miocárdica não estavam claramente elucidadas por métodos diagnósticos empregados.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ferreira MCM, Oliveira GMM; Obtenção de dados: Vieira HCA, Ferreira MCM, Nunes LC, Cardoso CJF; Análise e interpretação dos dados: Vieira HCA, Ferreira MCM, Nascimento EM, Oliveira GMM; Análise estatística: Nascimento EM, Oliveira GMM; Redação do manuscrito: Vieira HCA, Ferreira MCM, Oliveira GMM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ferreira MCM, Nascimento EM, Oliveira GMM.

Referências

1. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spectus JA. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization Focused Update: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(22):857-81.
2. Windecker S, Kohli P, Alfonso S, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.
3. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. Ten Commandments. *Eur Heart J*. 2018;39(42):3759.
4. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: a Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(17):2212-41.
5. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: a Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2272-80.
6. Feres F, Costa RA, Siqueira D, Costa Jr JR, Chamié D, Staico R, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista Sobre Intervenção Coronária Percutânea. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1supl.1):1-81.
7. Davies JE, Sen S, Dehbi MH, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017; 376(19):1824-34.
8. Petraco R, Park JJ, Sen S, Nijjer SS, Malik IS, Pinto ME, et al. Hybrid iFR-FFR Decision-making Strategy: Implications for Enhancing Universal Adoption of Physiology-guided Coronary Revascularisation. *EuroInterv*. 2013;8(10):1157-65.
9. Jeremias A, Machara A, Généreux P, Asress KN, Berry C, Bruyne BD, et al. Multicenter Core Laboratory Comparison of the Instantaneous Wave-Free Ratio and Restinga Pd/Pa With Fractional Flow Reserve: The Resolve Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(13):1253-61.
10. Escaned J, Pinto ME, Garcia-Garcia HM, van de Hoef TP, de Vries T, Kaul P, et al. Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave-Free Ratio to Assess Coronary Stenosis Relevance - Results of ADVISE II International, Multicenter Study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(6):824-33.
11. Petraco R, Al-Lamee R, Gotberg M, Sharp A, Hellig F, Nijjer SS, et al. Real-time Use of Instantaneous Wave-Free Ratio: Results of the ADVISE In-Practice: An International, Multicenter Evaluation of Instantaneous Wave-Free Ratio in Clinical Practice. *Am Heart J*. 2014;168(5):739-48.
12. Petraco R, Escaned J, Sen S, Nijjer S, Asress KN, Pinto ME, et al. Classification Performance of Instantaneous Wave-Free Ratio (iFR) and Fractional Flow Reserve in a Clinical Population of Intermediate Coronary Stenoses: Results of the ADVISE Registry. *Eur Interv*. 2013;9:91-101.
13. Götzberg M, Cook CM, Sen S, Nijjer S, Escaned J, Davies JE. The Evolving Future of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(11):1379-402.
14. Sharif F, Trana C, Muller O, De Bruyne B. Practical Tips and Tricks for the Measurement of Fractional Flow Reserve. *Cath Cardiovasc Interv*. 2010;76(7):978-85.
15. Pijls NHJ, Kern MJ, Yock PG, De Bruyne B. Practice and Potential Pitfalls of Coronary Pressure Measurement. *Cath Cardiovasc Interv*. 2000;49(1):1-16.
16. De Bruyne B, Sarma J. Fractional Flow Reserve: a Review. *Heart*. 2008;94(7):949-59.
17. Zou H, Hastie T. Regularization and Variable Selection Via the Elastic Net. *J R Statist Soc B*. 2005;67(Part 2):301-20.
18. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. Classification and Regression Trees. Belmont: Wadsworth;1984.
19. Chambers JM, Cleveland WS, Kleiner B, Tukey PA. Graphic Methods for Data Analysis. Belmont: Wadsworth: Brooks/Cole; 1983.
20. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/> (accessed 05.09.18).

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.

21. Hothorn T, Hornik K, Zeileis A. Unbiased Recursive Partitioning: A Conditional Inference Framework. *Journal of Computational and Graphical Statistics*. 2006;15(3):651-74.
22. Hothorn T, Zeileis A. A Modular Toolkit for Recursive Partitioning in R. *Journal of Machine Learning Research*. 2015;16(118):3905-9.
23. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med*. 2017; 376(19):1813-23.
24. Menezes MN, Francisco ARC, Ferreira PC, Jorge C, Torres D, Cardoso P, et al. Análise Comparativa do Fractional Flow Reserve (FFR) e do Instantaneous Wave-Free Ratio (iFR): Resultados de um Registro de 5 anos. *Rev Port Cardiol*. 2018;37(6):511-20.
25. Nijjer SS, Sen S, Petraco R, Mayet J, Francis DP, Davies JER. The Instantaneous Wave-Free Ratio (iFR) Pullback: Innovation Using Baseline Physiology to Optimise Coronary Angioplasty in Tandem Lesions. *Cardiovasc Revasc Med*. 2015;16(3):167-71.
26. Kikuta Y, Cook CM, Sharp ASP, Salinas P, Kawase Y, Shiono Y, et al. Pre-Angioplasty Instantaneous Wave-Free Pullback Predicts Hemodynamic Outcome In Humans With Coronary Artery Disease. Primary Results of the International Multicenter iFR Gradient Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 April 23;11(8):757-67.
27. Cook CM, Jeremias A, Petraco R, Sen S, Nijjer S, Shun-Shin MJ, et al. Fractional Flow Reserve/Instantaneous Wave-Free Ratio Discordance in Angiographically Intermediate Coronary Stenoses. An Analysis Using Doppler-Derived Coronary Flow Measurements. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10(24):2514-24.
28. Al-Lamee R, Howard JP, Shun-Shin MJ, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, et al. Fractional Flow Reserve and Instantaneous Wave-Free Ratio as Predictors of Placebo-Controlled Response to Percutaneous Coronary Intervention in Stable Single-Vessel Coronary Artery Disease: Physiology-Stratified Analysis of ORBITA. *Circulation*. 2018;138(17):1780-92.
29. Moscona JC, Stencel JD, Miligan G, Salmon C, Maini R, Katigbak P, et al. Physiologic Assessment of Moderate Coronary Lesions: a Step Towards Complete Revascularization in Coronary Artery By-pass Grafting. *Ann Transl Med*. 2018;6(15):300.



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

Avaliação Fisiológica Invasiva: Do Binário ao Contínuo

Invasive Physiological Assessment: From Binary to Continuous

Daniel Chamié^{1,2} e Alexandre Abizaid^{1,2,3}

Serviço de Cardiologia Invasiva, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹ São Paulo, SP – Brasil

Serviço de Cardiologia Invasiva, Hospital do Coração,² São Paulo, SP – Brasil

Serviço de Cardiologia Invasiva, Hospital Sírio Libanês,³ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Avaliação de Isquemia Miocárdica na Sala de Hemodinâmica com iFR Instantaneous Wave-Free Ratio: Estudo Piloto

Descrita por Pijls et al. em 1993 e embasada por extensa validação e dados clínicos robustos, a reserva de fluxo fracionado (FFR, do inglês *fractional flow reserve*) foi incorporada às diretrizes de revascularização miocárdica para guiar a necessidade de revascularização de estenoses angiograficamente intermediárias em pacientes com doença arterial coronária (DAC) estável.¹⁻³ Os argumentos mais amplos para tal decisão são: (1) a angiografia coronária, por apresentar uma complexa estrutura tridimensional como um luminograma planar, padece de conhecidas limitações,^{4,5} além de possuir alta variabilidade para quantificação da gravidade de estenoses⁶ e baixa capacidade em prever o significado funcional de uma estenose coronária epicárdica,⁷ e (2) a revascularização de estenoses coronárias estáveis apenas com base na gravidade da redução luminal determinada pela angiografia coronária não resulta em melhora de eventos cardiovasculares adversos em comparação com o tratamento clínico otimizado⁸ ou contra a revascularização apenas de lesões funcionalmente significativas.⁹⁻¹¹

A premissa central da fisiologia coronária invasiva é identificar a isquemia miocárdica com resolução espacial superior (por vaso) à dos métodos não invasivos (por território), auxiliando a seleção de estenoses (e, portanto, de pacientes) mais propensas a se beneficiarem da revascularização. No entanto, apesar dos benefícios clínicos e recomendações em diretrizes, a adoção da FFR na prática clínica permanece baixa (< 10%) na grande maioria dos laboratórios de cateterismo ao redor do globo. Custo, acréscimo de tempo ao procedimento, desconforto dos pacientes ao estímulo hiperêmico ou contra-indicações à utilização da adenosina, bem como dificuldades de interpretação dos traçados fisiológicos em algumas situações anatômicas (p. ex. lesões em série/difusas) são algumas das explicações para a baixa adoção da FFR.

Recentemente, a introdução da reserva de fluxo instantâneo (iFR, do inglês *instantaneous wave-free ratio*) renovou o interesse

pelo uso da fisiologia invasiva. A iFR é mensurada em repouso – dispensando a necessidade de hiperemia máxima –, o que simplifica a utilização da fisiologia coronária em diversos cenários anatômicos, com menor incremento de tempo e menos sintomas adversos para os pacientes. Sete anos após sua descrição inicial por Sen et al.,¹² dois estudos randomizados de grande porte documentaram a não-inferioridade da iFR em comparação com a FFR quanto à ocorrência de desfechos clínicos adversos, quando utilizadas para guiar revascularização de estenoses coronárias.^{13,14} Esses resultados foram obtidos a despeito da discordância diagnóstica descrita na casa de 20% entre os dois índices.¹⁵

Na presente edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Vieira et al.¹⁶ descrevem sua experiência inicial com o uso da iFR para guiar a decisão de revascularização coronária em 96 lesões de 52 pacientes acumulados ao longo de quatro anos. Destas, 56 estenoses (58,3%) foram graduadas como intermediárias (diâmetro de estenose entre 41% e 70%), e 40 (41,7%) classificadas como graves (diâmetro de estenose entre 71% e 90%) pela estimativa visual da angiografia coronária. Em concordância com extensa validação prévia, os autores utilizaram o valor de $iFR \leq 0,89$ ¹⁵ para classificar as lesões como hemodinamicamente significativas e decidir pela necessidade de revascularização. A realização de intervenção coronária percutânea (ICP) com implante de *stent* foi o desfecho primário utilizado, a qual foi realizada em 32% de todas as lesões estudadas. Entretanto, a mediana e o intervalo interquartil dos valores de iFR observados nas estenoses intermediárias (0,92 [0,82 a 0,94]) e graves (0,79 [0,61 a 1,00]) chama atenção para o fato de que uma proporção não desprezível de lesões foi tratada com *stent*, a despeito da ausência de impacto fisiológico significativo pela avaliação com iFR – particularmente aquelas de gravidade intermediária (Figura 4 de Vieira et al.¹⁶). Esses achados corroboram a noção de que a informação fisiológica é apenas uma peça (importante) do quebra-cabeças da tomada de decisão, a qual deve levar em conta outros fatores não menos relevantes, como a apresentação clínica, presença, tipo, e frequência de sintomas anginosos, localização da lesão alvo, função ventricular esquerda e perspectiva de prognóstico no longo prazo.

Embora o alívio de uma estenose significativa por intervenção mecânica melhore os sintomas anginosos de forma mais eficiente do que o tratamento clínico otimizado,^{17,18} essa prática não resulta em maior redução de eventos clínicos duros como morte e/ou infarto.⁸ É digno de nota que cerca de metade dos pacientes que possuem lesões com FFR “positivo” têm prognóstico de longo prazo favorável quando mantidos apenas em tratamento clínico.^{19,20} Fica claro, portanto, que

Palavras-chave

Isquemia Miocárdica; Reserva Fracionada de Fluxo Miocárdico; Stents; Doença da Artéria Coronariana; Estenose Coronária; Fatores de Risco; Intervenção Coronária Percutânea.

Correspondência: Daniel Chamié •

Serviço de Cardiologia Invasiva, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.
Avenida Dr. Dante Pazzanese, 500, Ibirapuera. CEP 04012-180, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: daniel.chamie@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200054>

há uma oportunidade significativa para otimização de alguns pacientes estáveis a despeito da significância fisiológica da lesão em investigação, particularmente aqueles assintomáticos ou oligossintomáticos com lesões que promovam pouco impacto fisiológico. Estes argumentos permitem alguma discordância quanto ao desfecho de Vieira et al.,¹⁶ ter sido decorrente do implante ou não de *stents*. Ao contrário, essa decisão deveria passar por uma avaliação muito mais completa do que apenas um valor “positivo” ou “negativo” de um índice diagnóstico.

Embora a decisão clínica de se revascularizar ou não uma estenose coronária seja binária, o que acaba justificando a busca por pontos de corte que definam o caminho para uma estratégia ou outra, advogamos que a fisiologia coronária invasiva seja analisada de forma mais compreensiva, contínua e interpretativa. Nesse sentido, à semelhança do que foi demonstrado no clássico estudo de Hachamovitch et al.,²¹ existem evidências robustas que apontam para uma associação linear entre FFR e o risco de eventos cardíacos adversos, sendo que as taxas de eventos adversos aumentam proporcionalmente à redução nos valores de FFR, revelando um contínuo de risco muito além de um ponto de corte fixo.^{22,23} Ademais, as lesões com valores mais baixos de FFR são as que experimentam os maiores benefícios absolutos com a ICP.²³ Contrariamente, em lesões com valores de FFR nas cercanias do seu ponto de corte, os benefícios da revascularização são menores e, por vezes, incertos.

Embora a isquemia detectada no nível do vaso coronário – em outras palavras, “positivo” ou “negativo” como a somatória de todas as estenoses ao longo do vaso avaliado – tenha sido a base histórica para a utilização da FFR, uma série de avanços tecnológicos têm permitido uma abordagem mais global e sistematizada na forma de se avaliar a presença de isquemia miocárdica. Por meio de *pullback* manual do sensor de pressão, o índice não hiperêmico iFR permite avaliar o impacto funcional de cada estenose existente no segmento do vaso alvo; ademais, sobrepor esses resultados às imagens angiográficas fornece um valioso co-registro anatômico-funcional. Esta técnica permite caracterizar com maior precisão a distribuição do impacto fisiológico da doença coronária, possibilitando a identificação de doença difusa e focal (frequentemente coexistentes no mesmo vaso), além de quantificar a contribuição de cada uma para o

valor de iFR no nível do vaso. Além disso, é possível simular diversas estratégias de ICP e estimar qual será o resultado fisiológico da possível intervenção. Consequentemente, o resultado é uma evolução do binário positivo/negativo para uma avaliação mais compreensiva do impacto fisiológico da doença coronária, e do potencial benefício da ICP, caso essa seja a estratégia terapêutica escolhida. Isso se mostrou particularmente importante no recente estudo piloto DEFINE-PCI.²⁴ Em uma população de 500 pacientes submetidos à ICP com implante de *stent* considerado bem-sucedido por critérios angiográficos, a realização da iFR *pullback* demonstrou que 24% dos casos tratados ainda persistiam com estenoses fisiologicamente significativas. É digno de nota o achado de que mais de 80% das perdas de unidades de iFR eram focais e, portanto, facilmente resolvidas, reafirmando a limitação da angiografia em identificar estenoses fluxo-limitantes. Em casos com lesões seriadas ou doença difusa, o fluxo hiperêmico através de uma estenose é afetado pela presença de outra estenose no mesmo vaso, tornando a interpretação dos valores de FFR mais difícil neste frequente cenário anatômico. Por outro lado, o fluxo de repouso é estável através de quase todo o espectro de gravidade das estenoses coronárias. Portanto, mudanças nas pressões de repouso são mais previsíveis, e a contribuição de cada estenose ao longo do vaso pode ser mais facilmente estimada, representando uma vantagem prática da iFR sobre a FFR.^{25,26}

Portanto, consideramos que a introdução de novos índices (p. ex: FFR derivado da angiografia e da angiotomografia coronária, índices de repouso, dentre outros) e novas possibilidades de entendimento do impacto funcional de estenoses coronárias têm promovido crescente interesse no campo da fisiologia invasiva e não invasiva na “era pós-FFR”. Continuamos aguardando o desenvolvimento de novas ferramentas fisiológicas que permitam mensurar de forma mais fácil e acurada a isquemia miocárdica (ao invés de desfechos substitutos para tal), além de ferramentas que simplifiquem a avaliação do estado da microcirculação coronária. Esses avanços contribuirão para uma abordagem mais individualizada acerca da decisão de revascularização coronária, de como abordar a doença focal e difusa, e como proceder frente aos estados pós-infarto onde dano ocorreu à microcirculação. Até lá, avançamos na avaliação fisiológica, do binário para o contínuo.

Referências

1. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):e44–e164.
2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87–165.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–77.
4. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology: The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995;92(8):2333–42.

5. Grondin CM, Dyrda I, Pasternac A, Campeau L, Bourassa MG, Lespérance J. Discrepancies between cineangiographic and postmortem findings in patients with coronary artery disease and recent myocardial revascularization. *Circulation*. 1974;49(4):703–8.
6. Brueren BRG, Ten Berg JM, Suttrop MJ, Bal ET, Ernst JMPG, Mast EG, et al. How good are experienced cardiologists at predicting the hemodynamic severity of coronary stenoses when taking fractional flow reserve as the gold standard. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2002;18(2):73–6.
7. Tonino PAL, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leeser MA, Ver Lee PN, et al. Angiographic Versus Functional Severity of Coronary Artery Stenoses in the FAME Study. Fractional Flow Reserve Versus Angiography in Multivessel Evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2816–21.
8. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503–16.
9. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Arthur Cabico J, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: Differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(6):535–43.
10. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, Van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J*. 2015;36(45):3182–8.
11. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, Van't Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213–24.
12. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary waveintensity analysis: Results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(15):1392–402.
13. Davies JE, Sen S, Dehbi H-M, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1824–34.
14. Götzberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJL, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1813–23.
15. Jeremias A, Maehara A, Gènéreux P, Asress KN, Berry C, De Bruyne B, Davies JE, Escaned J, Fearon WF, Gould KL, Johnson NP, Kirtane AJ, Koo BK, Marques KM, Nijjer S, Oldroyd KG, Petraco R, Piek JJ, Pijls NH, Redwood S, Siebes M, Spaan JAE, Van't Veer M, Mintz GS, Stone GW. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Paw fractional flow reserve: The RESOLVE study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(13):1253–61.
16. Vieira HCA, Ferreira MCM, Nunes LC, Cardoso CJF, Nascimento EM, Oliveira GMM. Avaliação de Isquemia Miocárdica na Sala de Hemodinâmica com iFR Instantaneous Wave-Free Ratio: Estudo Piloto. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(2):256–264.
17. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, Maron DJ, Zhang Z, Jurkovic Z, et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(7):677–87.
18. Al-Lamee R, Howard JP, Shun-Shin MJ, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, et al. Fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio as predictors of the placebo-controlled response to percutaneous coronary intervention in stable single-vessel coronary artery disease: Physiology-stratified analysis of ORBITA. *Circulation*. 2018;138(17):1780–92.
19. Ahmadi A, Narula J. Precluding Revascularization in Stable Coronary Disease: The Power of Double Negatives. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(16):1936–9.
20. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med*. 2018;379:250–259.
21. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107(23):2900–7.
22. Ahn JM, Park DW, Shin ES, Koo BK, Nam CW, Doh JH, et al. Fractional Flow Reserve and Cardiac Events in Coronary Artery Disease: Data from a Prospective IRIS-FFR Registry (Interventional Cardiology Research Incooperation Society Fractional Flow Reserve). *Circulation*. 2017;135(23):2241–51.
23. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, Agostoni P, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: Linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(16):1641–54.
24. Jeremias A, Davies JE, Maehara A, Matsumura M, Schneider J, Tang K, et al. Blinded Physiological Assessment of Residual Ischemia After Successful Angiographic Percutaneous Coronary Intervention: The DEFINE PCI Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(20):1991–2001.
25. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol*. 1974;34(1):48–55.
26. Nijjer SS, Dewaard GA, Sen S, Van De Hoef TP, Petraco R, Echavarría-Pinto M, et al. Coronary pressure and flow relationships in humans: Phasic analysis of normal and pathological vessels and the implications for stenosis assessment: A report from the Iberian-Dutch-English (IDEAL) collaborators. *Eur Heart J*. 2016;37(26):2069–80.



Relação entre Periodontite, Polimorfismos Genéticos e Doença Arterial Coronariana no Sul do Brasil

Association between Periodontitis, Genetic Polymorphisms and Presence of Coronary Artery Disease in Southern Brazil

Luiz Otavio Rocha,¹ Eduarda Rocha,¹ Guilherme de Menezes Succì,² Rui Barbosa de Brito Junior²

Universidade Federal de Santa Maria,¹ Santa Maria, RS – Brasil

Faculdade São Leopoldo Mandic,² Campinas, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A periodontite e a doença arterial coronariana (DAC) compartilham uma etiologia inflamatória. Existe preocupação na investigação de associação entre essas duas condições. Há citocinas e proteínas com papel importante neste processo, como a proteína C-reativa (PCR) e a interleucina 6 (IL-6), que são derivados inflamatórios produzidos na presença da periodontite e na fisiopatologia da DAC. Os polimorfismos da PCR+1444 C > T e da IL-6 -174 G > C são reconhecidos na literatura como relacionados à DAC.

Objetivo: Este estudo objetiva comprovar a associação entre periodontite e DAC, através da presença dos polimorfismos da PCR e da IL-6.

Métodos: Foram selecionados 80 pacientes que se submeteram ao cateterismo diagnóstico no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). A periodontite foi determinada pelo índice periodontal comunitário; a DAC, pelo laudo médico. Foi coletado o ácido desoxirribonucleico (DNA) pela saliva e estabelecido o polimorfismo pela avaliação da PCR/RFLP. Foi adotado um nível de significância estatística de 5%.

Resultados: A idade mediana de todos os participantes ($p = 0,035$; OR 2,65; IC 95% [1,02-6,87]), gênero masculino ($p = 0,012$; OR 3,37; IC 95% [1,28-8,9]), periodontite ($p = 0,013$; OR 3,66; IC 95% [1,27-10,5]), polimorfismo da PCR +1444 C > T ($p = 0,001$; OR 6,37; IC 95% [2,25-17,9]) e polimorfismo da IL-6 -174G > C ($p = 0,025$; OR 2,87; IC 95% [1,09-7,55]) foram estatisticamente relacionados à DAC. Após ajuste com a regressão logística, mantiveram-se independentemente associadas à DAC a idade maior que 60 anos e o polimorfismo da PCR +1444 C > T.

Conclusões: O polimorfismo da PCR +1444 C > T, neste estudo, esteve independentemente relacionado à DAC. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):268-272)

Palavras-chave: Periodontite; Polimorfismo Genético; Doença da Artéria Coronariana; Proteína C-Reativa; Epidemiologia.

Abstract

Background: Periodontitis and coronary artery disease (CAD) share an inflammatory etiology; there is a recent concern regarding the investigation of an association between these two conditions. Current theories indicate that cytokines and proteins have an important role in this process. C-reactive protein and interleukin-6 are inflammatory derivatives produced in the presence of periodontitis and in the pathophysiology of coronary disease. The polymorphisms of CRP + 1444 C > T and IL6-174 G > C are recognized in the literature as being related to CAD.

Objective: This study investigates the association between periodontitis and coronary artery disease, through the presence of PCR and IL-6 polymorphisms.

Methods: We selected 80 patients who underwent diagnostic catheterization in the HU of UFSM. The presence of periodontitis was determined by the Community Periodontal Index, whereas the CAD was established by the medical report. DNA was collected from a saliva sample and the presence of polymorphism was determined by PCR and restriction enzymes. A significance level of 5% was adopted.

Results: The mean age of all participants ($p = 0.035$, OR 2.65; 95%CI: (1.02-6.87) male gender ($p = 0.012$, OR 3.37; 95% CI: (1.28-8.9)), PCR polymorphism + 1444C > T ($p = 0.001$, OR 6.37; 95% CI: (2.25-17.9)) and IL6 -174G > C polymorphism ($p = 0.025$, OR 2.87, 95% CI: (1.09-7.55)) were statistically associated with the presence of CAD. Age > 60 years and presence of the PCR +1444 C > T polymorphism remained independently associated with CAD after adjustment by logistic regression.

Conclusions: The presence of the PCR + 1444C > T polymorphism in this study was independently associated with the presence of coronary artery disease. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):268-272)

Keywords: Periodontitis; Polymorphism, Genetic; Coronary Artery Disease; C-reactive Protein; Epidemiology.

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

Correspondência: Luiz Otavio Rocha •

Universidade Federal de Santa Maria - Av Roraima, 1000 prédio 48C. CEP 97105-900, Santa Maria, RS – Brasil

E-mail: luiz.rocha@ufsm.br

Artigo recebido em 18/10/2018, revisado em 26/02/2019, aceito em 10/04/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180296>

Introdução

Periodontite é uma doença inflamatória crônica, desencadeada por bactérias componentes do biofilme dental, que causa destruição dos tecidos de suporte do dente,¹⁻³ com alta prevalência em todo mundo.⁴ A periodontite estimula por meio do sistema imune, localmente e em sítios distantes, concentrações elevadas de citocinas e proteínas pró-inflamatórias, bem como bacteremia e endotoxemia, em virtude das bactérias que se proliferam nessa região.⁵

A doença arterial coronariana (DAC) é uma condição inflamatória crônica, complexa, multifatorial, contínua, formada pelo acúmulo de placas ateromatosas na camada íntima das artérias coronarianas,⁶⁻⁹ sendo responsável pelas síndromes coronarianas agudas, principal causa de morte no hemisfério ocidental.^{6,7}

Em geral, as inflamações desempenham um papel muito importante tanto na periodontite como na DAC. Com o intuito de ligar estas duas condições, foram desenvolvidas duas teorias biologicamente plausíveis, com foco nas atuações direta e indireta das bactérias orais presentes na periodontite junto aos mediadores inflamatórios e pró-aterogênicos.^{1,2,4,10-14}

Com base nas teorias inflamatórias e imunológicas, vários estudos têm sido conduzidos com o objetivo de relacionar essa associação ao fator genético, pela presença de polimorfismos, nos genes que expressam a produção desses fatores e são relacionados à periodontite, como a proteína C-reativa (PCR) e a interleucina 6 (IL-6).¹⁵⁻¹⁹

O polimorfismo de nucleotídeo simples (SNP) do gene promotor da IL-6 pode afetar a produção e a expressão dessa citocina, consequentemente, esta alteração nos níveis séricos pode resultar em resposta biológica relevante.¹⁸ Tem sido demonstrada a associação entre a variante SNP -174G > C (rs 1800795) e o aumento do risco de doenças inflamatórias, como a DAC.^{17,20}

Estudos apontam para o SNP rs 1136804, também representado como 3' UTR +1444 C > T, como o polimorfismo com maiores associações a DAC.^{15,17}

As altas incidências de periodontite, o elevado risco de mortalidade da DAC e uma lacuna de trabalhos nesta área motivaram a condução deste estudo buscando evidências da associação entre periodontite e DAC, pela comprovação dos polimorfismos da PCR e IL-6.

Métodos

A amostra considerou 80 pacientes (idade média 60,5 ± 10,5) que se submeteram a cateterismo cardíaco diagnóstico no laboratório de hemodinâmica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Maria (HU-UFSM) no período de 01 de setembro de 2010 até 30 de março de 2011 e que concordaram em participar do experimento assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram excluídos da análise os pacientes tabagistas, diabéticos, portadores de doenças autoimunes, aqueles que tinham menos de dois dentes presentes em um dos sextantes, bem como os que não concordaram em participar do estudo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic, em 26/11/2014, CAAE: 35879614.7.0000.5374.

O exame periodontal foi executado pelo próprio pesquisador, que utilizou o índice periodontal comunitário (IPC) e o índice de perda de inserção periodontal (PIP) preconizados pela Organização Mundial da Saúde.²¹ O uso destes índices foram justificados pela imobilização parcial do paciente no leito e o curto espaço de tempo em que o mesmo ficou à disposição do examinador. Pacientes com escore IPC 3 ou 4 e escore PIP acima de 1 foram considerados portadores de periodontite.

O DNA foi coletado da saliva por meio de um bochecho com solução de glicose a 3% durante 1 minuto. Em seguida o material foi depositado em tubos de ensaio esterilizados com tampa e congelados a -20°C.²²

O diagnóstico da DAC foi confirmado pelo cateterismo cardíaco, via punção femoral ou radial, realizado pelos médicos do laboratório de hemodinâmica do HU-UFSM. Foram considerados pacientes com DAC aqueles que apresentaram laudo médico positivo para presença de estenose coronariana.

Genotipagem

As amostras de saliva contaram com DNA coletado por meio de *kit* de extração de DNA genômico (Norgen Biotek Corp, Canadá). Realizou-se a amplificação dos genes pela reação em cadeia da polimerase utilizando os seguintes pares de iniciadores para a PCR +1444 – *forward* 5', AGCTCGTAACTATGCTGGGGCA-3', e *reverse* 5, CTTCTCAGCTCTTGCTTATGAGT - 3', com temperatura de anelamento de 60°C; e para o IL-6 -174 – *forward* 5', AACCTAATTCTACCCCTTGG-3, e *reverse* 5', CAGAGGCAGCCGAAGAGTT-3', com temperatura de anelamento de 59°C.¹⁷

A amplificação ocorreu através de um ciclo de 95°C por 3 minutos, 29 ciclos de 95°C por 1 minuto, com temperatura de anelamento variando conforme citado, por 1 minuto, 72°C por 1 minuto e um ciclo de 72°C por 10 minutos, realizada em termociclador automático.

Os resultados da reação em cadeia da polimerase foram digeridos pelas enzimas Sdul (Thermo Fischer Scientific, Massachusetts, USA) para PCR +1444 e HaeIII (Thermo Fischer Scientific, Massachusetts, USA) para IL-6 -174, nas quantidades especificadas pelo fabricante, no processo de polimorfismo de restrição de tamanho de fragmento. Os fragmentos resultantes foram identificados por eletroforese em gel de poliácridamida a 8% corado por nitrato de prata. As análises genéticas foram executadas em julho de 2017 no laboratório de biologia molecular da Faculdade São Leopoldo Mandic, Campinas, SP.

Análise estatística

As variáveis foram apresentadas de forma categorizada: a DAC como presente ou ausente; a periodontite como presente ou ausente; a idade como maior ou igual a 60 anos ou menor ou igual a 59 anos; o gênero como masculino ou

Artigo Original

feminino; a raça como branca ou não branca, o sobrepeso e obesidade como com IMC maior ou igual a 25 e menor ou igual a 24; e os polimorfismos pela presença ou ausência do alelo de risco. O desfecho foi a presença ou ausência de DAC.

Foi utilizado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

A amostra foi dividida em dois grupos de acordo com a presença da DAC: grupo-caso com 52 pacientes (idade média de $62,8 \pm 11,2$) e grupo-controle com 28 pacientes (idade média de $56,2 \pm 8,8$).

A distribuição dos genótipos dos dois SNP foi testada para o equilíbrio de Hardy-Weinberg pelo chi-quadrado (χ^2). As variáveis coletadas foram cruzadas com o desfecho de DAC através do chi-quadrado com Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança (IC) de 95%.

As variáveis que se mostraram significativas foram submetidas ao ajuste por uma regressão logística binária ainda com a DAC como desfecho e IC 95%.

Todos os dados coletados foram tratados com o programa SPSS® versão 25, IBM®Corp., Nova York, NY.

Resultados

A Tabela 1 mostra a relação entre as variáveis estudadas e a DAC. Foi possível avaliar que a idade categorizada no ponto de corte da média de todos os participantes, 60 anos ($p = 0,035$), o gênero masculino ($p = 0,012$) e os pacientes que apresentavam periodontite ($p = 0,013$) estiveram estatisticamente relacionados à presença de DAC.

Os pacientes portadores do polimorfismo da PCR +1444 C > T, com presença do alelo de risco T ($p = 0,001$), bem como os portadores do polimorfismo da IL-6 -174 G > C, alelo de risco C ($p = 0,025$), foram associados à DAC.

Na sequência foi realizada avaliação de regressão logística binária na qual foram carregadas todas as variáveis independentes significativas nas análises bivariadas de maneira direta com o objetivo de verificar quais delas seriam previsoras da variável dependente de DAC.

O resultado deste ajuste (Tabela 2) demonstrou que continuaram relacionadas à DAC idade maior que 60 anos ($p = 0,029$) e polimorfismo da PCR +1444 C > T ($p = 0,014$).

Discussão

Periodontite é uma doença inflamatória crônica, multifatorial, resultante de uma série de processos de disbiose, ativando a produção de proteínas e citocinas pró-inflamatórias e processos de sinalização. Por estes motivos, segundo estudos epidemiológicos, intervencionais e funcionais recentes, estabelecem um nexo causal com o desenvolvimento da DAC.^{10-12,16}

A idade dicotomizada maior de 60 anos e o gênero masculino foram associados estatisticamente a maiores chances de apresentar também a DAC. É notório que a idade e o gênero masculino sejam fatores de risco já conhecidos da doença coronariana e da periodontite,²³ tanto que muitos estudos realizam o ajuste para estes fatores quando analisam apenas a aterosclerose, porém na relação entre periodontite e DAC com influência de outras covariáveis independentes, optou-se por mantê-las com vistas a ajustes de contribuição nos modelos de regressão logística.

A periodontite, na análise bivariada, mostrou-se associada significativamente com a DAC ($p = 0,013$; OR 3,66; IC 95% [1,27-10,5]). Esta relação vem sendo pesquisada por décadas. Estudo transversal com 60.174 participantes analisou a relação entre periodontite e DAC e encontrou relação estatística significativa entre as duas condições com

Tabela 1 – Variáveis analisadas pelo chi-quadrado com desfecho a doença arterial coronariana (DAC)

Variáveis analisadas		DAC (n = 80)		OR	IC 95%		p
		Presença (%)	Ausência (%)		Min.	Máx.	
Idade	≥ 60 anos	31 (59,6)	10 (35,7)	2,65	1,02	6,87	0,04
	≤ 59 anos	21 (40,4)	18 (64,3)				
Gênero	Masculino	32 (61,5)	9 (32,1)	3,37	1,28	8,9	0,01
	Feminino	20 (38,5)	19 (67,9)				
Sobrepeso e obesidade	IMC ≥ 25	30 (57,7)	22 (78,6)	2,68	0,93	7,73	0,35
	IMC ≤ 24	22 (42,3)	6 (21,4)				
Raça	Branca	45 (86,5)	22 (78,6)	1,75	0,52	5,84	0,06
	Não branca	7 (13,5)	6 (21,4)				
Periodontite	Presença	26 (50%)	6 (21,4)	3,66	1,27	10,5	0,01
	Ausência	26 (50%)	22 (78,6)				
PCR +1444 C > T RS 1130864	Com alelo T	43 (82,7)	12 (42,9)	6,37	2,25	17,9	0,001
	Sem alelo T	9 (17,3)	16 (57,1)				
IL-6-174 G > C RS 1800795	Com alelo C	30 (57,7)	9 (32,1)	2,87	1,09	7,55	0,029
	Sem alelo C	22 (42,3)	19 (67,9)				

OR: razão de chances; IC: intervalo de confiança; significativo quando o intervalo não contiver a unidade; p: valor significativo < 0,05. Fonte: autoria própria.

Tabela 2 – Variáveis ajustadas pela regressão logística

Variáveis analisadas	Chi-quadrado				Regressão logística			
	p	OR	IC 95%		p	OR	IC 95%	
			Máx.				Máx.	
Idade ≥ 60 anos	0,04	2,65	1,02	6,87	0,02	3,6	1,14	11,3
Gênero masculino	0,01	3,37	1,28	8,91	0,37	1,71	0,51	5,67
Periodontite	0,01	3,66	1,27	10,5	0,16	2,47	0,68	8,9
Polimorfismo PCR +1444	0,001	6,37	2,25	17,9	0,014	4,31	1,34	13,8
Polimorfismo IL-6 -174	0,029	2,87	1,09	7,55	0,06	2,94	0,94	9,19

p: valor significativo < 0,05; OR: razão de chances; IC: intervalo de confiança; significativo quando o intervalo não contiver a unidade. Fonte: autoria própria.

OR de 1,59 e IC 95%, entre 1,31 e 1,81, após o ajuste para os fatores de confusão.²³

Neste estudo verificou-se a associação de polimorfismos ligados à inflamação periodontal (IL-6 e PCR) e sua possível associação a DAC. Observamos forte associação ($p = 0,001$) entre a presença do polimorfismo da PCR +1444 C > T, alelo de risco T e o grupo-caso com OR 6,37; IC 95% (2,25-17,9), o que contradiz autores que analisaram cinco estudos, totalizando 18.637 participantes, nos quais o polimorfismo da PCR +1444 C > T foi ajustado para os fatores de confusão e comparados com a presença da DAC, e não encontraram associação entre este polimorfismo e a doença coronariana.²⁴ É possível inferir que esta relação possa advir dos níveis séricos da PCR mantidos pela periodontite crônica ao longo de vários anos.

Esta relação é corroborada por estudos que compararam o tamanho das placas ateroscleróticas e o polimorfismo da PCR +1444 C > T em 196 pacientes com DAC provenientes de um banco de dados de estudos que avaliaram o uso de nitratos (ENCORE) na Suíça, concluindo que os portadores deste polimorfismo, foram ligados independentemente a volumes de placa maiores.¹⁵

Estes resultados nos levam a crer que, de alguma forma, este tipo de polimorfismo atue diretamente no processo aterosclerótico, provavelmente através dos níveis séricos de PCR, como indicam recentes estudos.^{25,26}

O polimorfismo da IL-6 -174 G > C mostrou-se estatisticamente relacionado com a DAC ($p = 0,025$; OR 2,87; IC 95% [1,09-7,55]). Estes achados estão de acordo com autores que investigaram a relação deste polimorfismo com o risco de DAC em 484 chineses e encontraram que o polimorfismo da IL-6 -174 G > C foi positivamente associado ao risco de DAC ($p = 0,001$; OR 2,18; IC 95% [1,26-3,77]), de acordo com nossos achados, porém com significância estatística maior.¹⁸

Em contrapartida, em estudo recente, foram analisados 280 pacientes em uma população do norte da Índia para cinco tipos de polimorfismos, dentre eles o IL-6 -174 G > C. Nesta análise, os autores não encontraram significância estatística entre polimorfismo e DAC.²⁰ Da mesma forma, autores brasileiros analisaram 200 pacientes com síndrome coronariana aguda e sua relação com o polimorfismo da IL-6 -174 G > C em Pernambuco, Brasil,

não encontrando relação significativa entre os alelos de risco e a síndrome coronariana aguda.²⁷

As variáveis que se mostraram significativas foram incluídas em um modelo de regressão logística bivariada com vistas a ajustar a independência dessas associações, verificando quais seriam preditoras de DAC. O modelo mais uniforme foi o que manteve independentemente associadas à DAC a idade maior que 60 anos e a presença do polimorfismo da PCR +1444 C > T (Tabela 2).

Considerando a limitação do tipo de estudo (caso-controle), em que a informação sobre a exposição ou o fator é obtida após a ocorrência da doença, não havendo como distinguir a cronologia entre essa exposição e o aparecimento da doença, determinar uma relação de casualidade direta entre a periodontite e a DAC torna-se mais difícil. O fato desta associação estar presente pode indicar tratamentos preventivos e curativos para controle da periodontite com o objetivo de tentar diminuir o conjunto de fatores que contribuem para a formação e o desenvolvimento da DAC, além dos fatores de risco já conhecidos.

Conclusões

Com base nos dados obtidos, pode-se concluir que a idade maior que 60 anos e a presença do polimorfismo da PCR +1444 C > T foram preditores independentes associados à DAC.

A periodontite e o gênero masculino não se mantiveram associados à DAC após o ajuste pela regressão logística.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de financiamento: Rocha LO, Brito Junior RB; Obtenção de dados: Rocha LO, Rocha E, Brito Junior RB; Análise e interpretação dos dados: Rocha LO, Rocha E, Succi GM, Brito Junior RB; Análise estatística: Rocha LO, Rocha E; Redação do manuscrito: Rocha LO, Rocha E, Succi GM, Brito Junior RB; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rocha LO, Succi GM, Brito Junior RB.

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 Luiz Otávio Rocha pelo Centro de Graduação São Leopoldo Mandic.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro de Graduação São Leopoldo Mandic sob o número de protocolo CAAE: 35879614.7.0000.5374. 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. Bartova J, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Mysak J, Prochazkova J, Duskova J et al. Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis. *J Immunol Res*. 2014;2014:636893.
2. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):30-44.
3. Hansen GM, Egeberg A, Holmstrup P, Hansen PR. Relation of periodontitis to risk of cardiovascular and all-cause mortality (from a Danish Nationwide Cohort Study). *Am J Cardiol*. 2016;118(4):489-93.
4. Kholty KE, Genco RJ, van Dyke TE. Oral infections and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(6):315-21.
5. Harvey JD. Periodontal microbiology. *Dent Clin North Am*. 2017;61(2):253-69.
6. Huck O, Saadi-Thiers K, Tenenbaum H, Davideau JL, Romagna C, Laurent Y et al. Evaluating periodontal risk for patients at risk of or suffering from atherosclerosis: recent biological hypotheses and therapeutic consequences. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104(5):352-8.
7. Wolf D, Stachon P, Bode C, Zirlik A. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *Hamostaseologie*. 2014;34(1):63-71.
8. Boudoulas KD, Triposciadis F, Geleris P, Boudoulas H. Coronary atherosclerosis: pathophysiologic basis for diagnosis and management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(6):676-92.
9. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109(12):708-15.
10. Tabeta K, Yoshie H, Yamazaki K. Current evidence and biological plausibility linking periodontitis to atherosclerotic cardiovascular disease. *Jpn Dent Sci Rev*. 2014;50(3):55-62.
11. Nguyen CM, Kim JW, Quan VH, Nguyen BH, Tran SD. Periodontal associations in cardiovascular diseases: the latest evidence and understanding. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2015;5(3):203-6.
12. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Links between atherosclerotic and periodontal disease. *Exp Mol Pathol*. 2016;100(1):220-35.
13. Slocum C, Kramer C, Genco CA. Immune dysregulation mediated by the oral microbiome: potential link to chronic inflammation and atherosclerosis. *J Intern Med*. 2016;280(1):114-28.
14. Almeida APCPSC, Fagundes NCF, Maia LC, Lima RR. Is there an association between periodontitis and atherosclerosis in adults? a systematic review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(6):569-82.
15. Hermann M, Fischer D, Hoffmann MM, Gasser T, Quitzau K, Meinertz T et al. CRP and CD14 polymorphisms correlate with coronary plaque volume in patients with coronary artery disease--IVUS substudy of the ENCORE trials. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):172-6.
16. Zanella SM, Souza LV, Suzigan BH, Saba-Chujfi E, Barbisan JN. The association between oral health and atherosclerotic coronary artery disease in patients submitted to coronary angiography: a controlled cross-sectional study. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2012;20(2):178-83.
17. Lima-Neto LG, Hirata RD, Luchessi AD, Silbiger VN, Stephano MA, Sampaio MF et al. CD14 and IL6 polymorphisms are associated with a pro-atherogenic profile in young adults with acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;36(3):332-40.
18. Mao L, Geng GY, Han WJ, Zhao MH, Wu L, Liu HL. Interleukin-6 (IL-6) -174C/G genomic polymorphism contribution to the risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Genet Mol Res*. 2016;15(2).
19. Aarabi G, Heydecke G, Seedorf U. Roles of oral infections in the pathomechanism of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):pii:E1978.
20. Mastana S, Prakash S, Akam EC, Kirby M, Lindley MR, Sinha N et al. Genetic association of pro-inflammatory cytokine gene polymorphisms with coronary artery disease (CAD) in a North Indian population. *Gene*. 2017 Sept 10; 628:301-7.
21. Brasil. Ministério da Saúde. SB Brasil 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais [internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. [acesso em 18 out 2019]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pesquisa_nacional_saude_bucal.pdf.
22. Trevisatto PC, Scarel-Caminaga RM, de Brito Jr. RB, de Souza AP, Line SR. Polymorphism at position -174 of IL-6 gene is associated with susceptibility to chronic periodontitis in a Caucasian Brazilian population. *J Clin Periodontol*. 2003;30(5):438-42.
23. Beukers NG, van der Heijden GJ, van Wijk AJ, Loos BG. Periodontitis is an independent risk indicator for atherosclerotic cardiovascular diseases among 60,174 participants in a large dental school in the Netherlands. *J Epidemiol Community Health*. 2017;71(1):37-42.
24. Lawlor DA, Harbord RM, Timpson NJ, Lowe GD, Rumley A, Gaunt TR et al. The association of C-reactive protein and CRP genotype with coronary heart disease: findings from five studies with 4,610 cases among 18,637 participants. *PLoS One*. 2008;3(8):e3011.
25. Tibaut M, Caprnda M, Kubatka P, Sinkovič A, Valentova V, Filipova S et al. Markers of atherosclerosis: part 1 – serological markers. *Heart, Lung Circ*. 2018;28(5):667-77.
26. Sakata K, Gamou T, Tada H, Hayashi K, Ino H, Yamagishi M, et al. Low baseline high-sensitive C-reactive protein is associated with coronary atherosclerosis regression: insights from the MILLION study. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(5):442-51.
27. Carvalho VCV, Silva LCA, Werkhauser RP, Montenegro ST, Silva CGR, Gomes AV, et al. Evaluation of IL-6 (-174 G/C) Polymorphism in Acute Coronary Syndrome in the Northeast of Brazil. *Int J Cardiovasc Sci*. 2016;29(4):288-94.



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

Aterosclerose, Inflamação e Genética – E Você Achava que Era Só Colesterol LDL

Atherosclerosis, Inflammation, and Genetics – And you Thought it Was Just LDL-cholesterol

Luis Henrique Wolff Gowdak^{ID}

Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina do Hospital das Clínicas do Instituto do Coração (Incor), São Paulo, SP – Brasil
Minieditorial referente ao artigo: Relação entre Periodontite, Polimorfismos Genéticos e Doença Arterial Coronariana no Sul do Brasil

No desenrolar do século vinte, com base em numerosas observações epidemiológicas e ensaios de intervenção, fatores de risco cardiovascular foram identificados e direcionados com a finalidade de diminuir a carga global de doenças cardiovasculares. Ao longo dos séculos, as mudanças nos padrões alimentares de seres humanos, o declínio progressivo em atividade física e uma elevada prevalência de obesidade – todos sendo fatores que contribuem a taxas alarmantes de diabetes, hipertensão e hipercolesterolemia que vemos na nossa prática diária – nos levaram a supor que doenças relacionadas à aterosclerose (infarto do miocárdio, cardiomiopatia isquêmica, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica) são consequências inevitáveis do processo evolucionário que enfrentamos nos tempos atuais. No entanto, devido aos avanços nas técnicas não invasivas de imagem do sistema vascular, lesões ateroscleróticas na aorta e nas artérias coronárias e carótidas também são encontradas em múmias do Egito antigo,¹ cuja idade média estimada no momento da morte era de apenas 45 anos.

Se os assim chamados “fatores de risco clássicos” foram menos prevalentes nos tempos antigos, outros fatores não tradicionais devem ter exercido um papel significativo no desenvolvimento e progressão de aterosclerose.² Cargas inflamatórias microbianas e parasitárias que provavelmente estavam presentes em culturas antigas, inerentemente sem higiene moderna e antimicrobianos, podem ter provocado um estado inflamatório crônico. Considerando que pacientes com as doenças inflamatórias sistêmicas crônicas de hoje, que incluem infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide apresentam aterosclerose e eventos coronários precoces, poderíamos supor que a carga inflamatória crônica secundária à infecção resultou em aterosclerose nos tempos antigos? Além disso, a aterosclerose é um processo biológico complexo e multifatorial e, como tal, também está sujeita à interação gene-ambiente; portanto, embora seja inquestionável a contribuição dos fatores de risco clássicos de hoje ao

desenvolvimento da aterosclerose, o seu papel no aparecimento de lesões ateroscleróticas na árvore vascular envolve não apenas inflamação e a ativação do sistema imunológico mas também fatores genéticos que facilitam ou se opõem à formação de acúmulos lipídicos na parede arterial.

O progresso na biologia celular e molecular permitiu o aprimoramento da nossa compreensão dos mecanismos envolvidos no aparecimento da aterosclerose. As partículas de colesterol LDL desempenham um papel significativo na gênese de placa aterosclerótica na presença de disfunção endotelial, uma característica onipresente em indivíduos com fatores de risco cardiovascular.³ A proliferação e a migração de células musculares lisas em resposta à liberação de fatores de crescimento e ao acúmulo de fagócitos mononucleares ricos em lipídios derivados do plasma (células espumosas) contribuem ao desenvolvimento de ateroma.⁴ Estudos posteriores revelaram que o sistema imunológico exerceu um papel na aterosclerose, não apenas por vias inatas (macrófagos), mas também por vias adaptativas (células T e outros linfócitos).⁵ Células diretamente envolvidas na aterosclerose estabelecem uma rede complexa de conversação cruzada pela liberação de citocinas, notadamente interleucina-1.⁶

Uma vez reconhecida uma doença inflamatória, um ensaio altamente sensível para a medição da proteína C-reativa (PCRas) provou ser um marcador para pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares devido à aterosclerose, bem como uma ferramenta útil na seleção de pacientes para controle lipídico agressivo para redução de riscos. No ensaio JUPITER, a terapia com estatinas em pacientes com valores de PCRas acima da mediana da população (> 2 mg/L) mas com nível de colesterol LDL < 130 mg/dL obteve uma redução de 44% nos primeiros eventos cardiovasculares.⁷ Mais recentemente, o ensaio CANTOS alocou o anticorpo anti-interleucina-1 (canaquinumabe) a pacientes com síndromes coronárias pós-agudas estáveis que apresentavam valores de PCRas > 2 mg/L durante terapia com estatinas.⁸ Os indivíduos que conseguiram uma redução de PCRas para < 2 mg/L em resposta à terapia anti-inflamatória obtiveram uma redução superior a 30% na mortalidade cardiovascular e por todas as causas.⁹

Atualmente, está amplamente aceito que os fatores genéticos também contribuem significativamente ao risco de doença arterial coronariana (DAC), e a herdabilidade da DAC foi estimada entre 40% e 60%.¹⁰ Utilizando estudos de associação ampla do genoma (GWAS), é possível identificar polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) comuns, presentes em mais de 5% da população em todo o genoma humano e comparar a frequência alélica de cada SNP em casos e controles. A primeira associação de DAC revelada pela

Palavras-chave

Aterosclerose/fisiopatologia; Inflamação; Doença da Artéria Coronariana/história; Mortalidade & Morbidade; Polimorfismo Genético; Fatores de Risco.

Correspondência: Luis Henrique Wolff Gowdak •
Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina do Hospital das Clínicas do Instituto do Coração (Incor). Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05466040, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: luis.gowdak@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200038>

abordagem GWAS foi um bloco contendo múltiplos SNP no locus 9p21.3.¹¹ Desde então, foi verificado que novos SNP se correlacionam à presença e à extensão de DAC aterosclerótica de maneira significativa; estes SNP estão relacionados a aspectos diferentes que governam a biologia de aterosclerose, incluindo, entre outros, interações célula a célula, resposta imunológica, absorção de colesterol e níveis de lipoproteína (a).¹² O gene da PCR + variante 1444C > T na região não traduzida 3' (UTR) influencia os níveis basais e estimulados de PCR.¹³

Investigadores de diferentes instituições de pesquisa têm produzido uma imagem complexa e provavelmente ainda incompleta da intrínseca relação entre inflamação-infecção, genética e doenças ateroscleróticas como DAC. Neste número de *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Rocha et al.¹⁴ visaram buscar a ligação entre doença periodontal (como modelo de uma condição inflamatória crônica) e dois polimorfismos específicos em genes sabidamente relacionados à inflamação (proteína C reativa e interleucina-6), com a presença de DAC em 80 pacientes da Região Sul do Brasil indicados para angiografia coronária invasiva. Eles verificaram, no modelo multivariado, que o sexo masculino e o gene da PCR + variante 1444C > T foram significativamente associados à presença de DAC.

Devem ser parabenizados os autores pela sua contribuição à área, porque replicar o achado de uma associação significativa entre um SNP específico e desfechos clínicos em populações diferentes fortalece a relevância do achado à ocorrência do

desfecho medido. No entanto, o estudo se beneficiaria ao fornecer os níveis de PCRas na população do estudo (como uma medida do estado inflamatório crônico) e ao detalhar mais a extensão do padrão obstrutivo, em vez de apresentar apenas uma classificação dicotômica de DAC presente/ausente com base no relatório médico. Adicionalmente, eu seria muito cauteloso em descartar a possível associação entre a variante do gene IL-6 e a presença de DAC, devido ao número pequeno de pacientes incluídos no estudo, que apresentou uma significância estatística marginal no modelo multivariado (valor de $p = 0,06$), considerando que essa associação foi validada em estudos prévios mencionados pelos autores.

Apesar das suas limitações, o trabalho de Rocha et al.¹⁴ chama a atenção dos cardiologistas clínicos para o fato de que a genética está saindo do laboratório para ser introduzida na prática clínica, pelo menos como uma ferramenta para nos ajudar a melhor entender o quanto os nossos pacientes são diferentes, mesmo se eles estão expostos aos mesmos fatores de risco com os quais nós estamos tão familiarizados. Teremos que aprender como aplicar escores de risco genético que possam aprimorar a nossa capacidade de prever o risco de DAC¹⁴ além do que é estimado com base apenas nos fatores de risco tradicionais. Gregor Mendel ficaria emocionado ao ver quão longe nós temos ido a partir dos seus primeiros experimentos com ervilha há mais de 150 anos; mas o caminho para completamente entender o papel dos fatores genéticos em doenças complexas como a aterosclerose ou a hipertensão será longo, embora fascinante.

Referências

1. Allam AH, Thompson RC, Wann LS, Miyamoto M, Nur El-Din Arl H, El Maksoud GA, et al. Atherosclerosis in ancient Egyptian mummies: the Horus study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4(4):315-27.
2. Thomas GS, Wann LS, Allam AH, Thompson RC, Michalik DE, Sutherland MY, et al. Why did ancient people have atherosclerosis?: from autopsies to computed tomography to potential causes. *Glob Heart*. 2014;9(2):229-37.
3. Gimbrone MA, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-36.
4. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):692-702.
5. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109(12):708-15.
6. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Che Q, Han X, et al. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*. 2018;8(3):pii E80.
7. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM jr, Katelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-207.
8. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, Mac Fadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;377(12):1119-31.
9. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391(10118):319-28.
10. Vinkhuyzen AA, Wray NR, Yang J, Goddard ME, Visscher PM. Estimation and partition of heritability in human populations using whole-genome analysis methods. *Annu Rev Genet* 2013;47:75-95.
11. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007;357(5):443-53.
12. McPherson R, Tybjaerg-Hansen A. Genetics of Coronary Artery Disease. *Circ Res* 2016;118(4):564-78.
13. Brull DJ, Serrano N, Zito F, Jones L, Montgomery HE, Rumley A, et al. Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(11):2063-9.
14. Rocha LO, Rocha EM, Succi GM, Brito-Junior RB. Association between Periodontitis, Genetic Polymorphisms and Presence of Coronary Artery Disease in Southern Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(2):268-272.



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

Avaliação de Variáveis Eletrocardiográficas de Despolarização e Repolarização Ventricular em Diabetes Mellitus Tipo 1

Evaluation of Electrocardiographic Ventricular Depolarization and Repolarization Variables in Type 1 Diabetes Mellitus

Mehmet Inanir,¹ Yilmaz Gunes,¹ Isa Sincer,¹ Emrah Erdal¹

Abant İzzet Baysal University Hospital,¹ Bolu – Turquia

Resumo

Fundamento: O risco de eventos cardiovasculares e morte súbita aumenta com diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

Objetivo: Avaliar alguns marcadores eletrocardiográficos de arritmias em pacientes com DM1.

Métodos: Parâmetros eletrocardiográficos que refletem despolarização e repolarização ventricular, a saber, os intervalos QT, QTc, QTd, QTdc, Tp-e, JT e JTc e as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc, de 46 pacientes diagnosticados com DM1 foram retrospectivamente analisados e comparados com 46 controles saudáveis, pareados por idade, sexo e massa corporal. As correlações entre duração de DM1, HbA1c e variáveis de repolarização ventricular foram analisadas. Foram considerados estatisticamente significativos os valores de p inferiores a 0,05.

Resultados: A duração de diabetes foi de $16,6 \pm 7,1$ anos, e HbA1c foi $10,81\% \pm 3,27\%$ no grupo DM1. Em comparação com o grupo controle, a frequência cardíaca, os intervalos QTc, QTd, QTdc, Tp-e e JTc, a relação Tp-e/QT ($p < 0,001$) e a relação Tp-e/QTc ($p = 0,007$) foram significativamente mais altos em pacientes com DM1. A duração de DM1 e os níveis de HbA1c foram significativamente correlacionados com os intervalos QTc, QTd, QTdc, Tp-e e JTc e com as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc.

Conclusões: Em pacientes com DM1, potenciais preditores eletrocardiográficos de repolarização foram significativamente aumentados em correlação com a duração da doença e com os níveis de HbA1c. Estes achados podem contribuir à compreensão da morte súbita cardíaca em pacientes com DM1. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):275-280)

Palavras-chave: Complicações do Diabetes; Fatores de Risco; Prevenção e Controle; Arritmias Cardíacas; Eletrocardiografia/métodos.

Abstract

Background: The risk of cardiovascular events and sudden death increases with type 1 diabetes mellitus (T1DM).

Objective: To evaluate electrocardiographic markers of arrhythmias in T1DM patients.

Methods: Electrocardiographic parameters reflecting ventricular depolarization and repolarization, namely, QT, QTc, QTd, QTdc, Tp-e, JT, and JTc intervals and Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios, of 46 patients diagnosed with T1DM were retrospectively analyzed and compared with 46 healthy age-, sex-, and body mass-matched controls. Correlations between T1DM duration, hemoglobin A1c (HbA1c), and ventricular repolarization variables were analyzed. P values lower than 0.05 were considered statistically significant.

Results: Diabetes duration was 16.6 ± 7.1 years, and HbA1c was $10.81\% \pm 3.27\%$ in the T1DM group. In comparison with the control group, heart rate, QTc, QTd, QTdc, Tp-e and JTc intervals, Tp-e/QT ratio ($p < 0.001$), and Tp-e/QTc ratio ($p = 0.007$) were significantly higher in T1DM patients. T1DM duration and HbA1c levels were significantly correlated with QTc, QTd, QTdc, Tp-e, and JTc intervals and Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios.

Conclusions: In T1DM patients, potential electrocardiographic repolarization predictors were significantly increased in correlation with disease duration and HbA1c levels. These findings may contribute to the understanding of sudden cardiac death in patients with T1DM. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):275-280)

Keywords: Diabetes Complications; Risk Factors; Prevention and Control; Arrhythmias, Cardiac; Electrocardiography/methods.

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

Correspondência: Mehmet Inanir •

Abant İzzet Baysal University Hospital – Cardiology, Bolu 14000 – Turquia

E-mail: mdmehmetinanir@yahoo.com

Artigo recebido em 12/11/2018, revisado em 11/02/2019, aceito em 10/03/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180343>

Introdução

A diabetes é um problema grave de saúde que está associado a várias comorbidades, tais como hipertensão, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e doenças cardiopulmonares. Durante períodos longos de tempo, é também um fator de risco subjacente importante para doença cardíaca coronária, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica, fibrilação atrial, insuficiência renal crônica e acidente vascular cerebral. Também está associada com um risco aumentado de mortalidade.¹⁻⁴

O intervalo entre o começo do complexo QRS e o fim da onda T no eletrocardiograma (ECG) de superfície reflete a despolarização e a repolarização ventricular. Alterações elétricas cardíacas durante a repolarização ventricular podem resultar em arritmias letais.⁵ O risco de morte súbita também aumenta em indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 (DM1).⁶ Nesse sentido, especula-se que a repolarização prolongada desempenhe um papel na morte súbita entre pacientes com DM1.⁶

Neste estudo, visamos avaliar potenciais preditores de arritmia ventricular no ECG de superfície, a saber, os intervalos QT e QT corrigido (QTc), dispersão do intervalo QT (QTd), QTd corrigido (QTdc), os intervalos Tp-e, JT e JTc e as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc em pacientes com DM1.

Métodos

População do estudo

Registros de ECG de 46 pacientes com DM1, os quais foram acompanhados na clínica ambulatorial de endocrinologia e doenças metabólicas do nosso hospital entre janeiro 2017 e maio 2018, foram analisados retrospectivamente e comparados com os resultados de ECG de 46 controles pareados por idade, sexo e massa corporal. DM1 foi definido de acordo com os critérios da American Diabetes Association.⁷

Pacientes acima da idade de 45 anos não foram incluídos devido à probabilidade aumentada de aterosclerose e comorbidades desconhecidas que poderiam afetar o ECG. Foram excluídos sujeitos com histórico de doença arterial coronária, doença arterial periférica, insuficiência cardíaca, doença cardíaca estrutural, doença pulmonar crônica, insuficiência hepática ou renal, distúrbios da tireóide, malignidades, desequilíbrios eletrolíticos ou quaisquer doenças sistêmicas e sujeitos que estavam usando qualquer droga (e.g. betabloqueador, bloqueador dos canais de cálcio, antidepressivo, etc.) excetuando-se a insulina. Também foram excluídos os sujeitos com histórico de arritmias ventriculares ou fibrilação atrial e os sujeitos que apresentaram baixa voltagem do QRS, duração aumentada do QRS, desvio do eixo esquerdo, achados hipertróficos, achatamento inespecífico da onda T, anormalidades do átrio esquerdo ou depressão do segmento ST no ECG, devido aos prováveis efeitos destas alterações nos parâmetros de ECG medidos.

Eletrocardiografia

Foram obtidos ECG de 12 derivações após um período de repouso de 10 minutos, com 10 mm/mV de amplitude, a 25 mm/s de velocidade, com as derivações nas posições padrão,

em posição supina, usando uma máquina comercialmente disponível (Nihon Kohen Cardiofax ECG-1950 VET). Dependendo da frequência cardíaca, houve de quatro a seis batimentos por derivação. Os ECG foram medidos manualmente, utilizando uma lupa (TorQ 150 mm Digital Caliper LCD), por dois cardiologistas cegos que não tinham informações sobre os pacientes. Os intervalos QT foram medidos desde o início do complexo QRS até o fim da onda T, o qual foi definido como o seu retorno à linha de base do TP. Quando ondas U estavam presentes, o intervalo QT foi medido ao nadir da curva entre as ondas T e U. O intervalo R-R foi medido e utilizado para calcular a frequência cardíaca e corrigir o intervalo QT (QTc) com a fórmula de Bazett.⁸ A dispersão do QT (QTd) foi determinada como a diferença entre o intervalo QT máximo e o intervalo QT mínimo, em derivações diferentes. O intervalo Tp-e foi definido do pico da onda T até o fim da onda T. As medições do intervalo Tp-e foram realizadas a partir das derivações precordiais. QTc e dispersão do QT corrigido (QTdc) foram calculados usando a fórmula de Bazett ($QTc = QT/\sqrt{RR}$). Intervalos JT foram medidos do fim do complexo QRS (ponto J) até o fim da onda T (intervalo JTend). JTc foi calculado usando a fórmula de Bazett ($JTc = JT/\sqrt{RR}$). Também foram calculadas as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc. Nenhum paciente teve menos de nove derivações mensuráveis. As variações intraobservadores e interobservadores para as medidas foram inferiores a 5%, e foram utilizadas para análise as médias dos valores definidos pelos cardiologistas.

Análise estatística

Realizaram-se as análises utilizando o programa SPSS 20.0 Statistical Package para Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EUA). As variáveis quantitativas são expressas como média $\pm$ desvio padrão (DP), e as variáveis qualitativas são expressas em números e porcentagens. Foi utilizado o teste Kolmogorov-Smirnov para determinar se os dados estavam distribuídos normalmente. Os parâmetros de ECG estavam distribuídos normalmente, e duração da doença e níveis de HbA1c não estavam distribuídos normalmente. Avaliaram-se as diferenças entre grupos independentes pelo teste t de Student para variáveis quantitativas que estavam distribuídos normalmente e pelo teste do qui quadrado para variáveis qualitativas. A análise de correlação de Spearman foi utilizada para examinar possíveis associações entre a duração de DM1, HbA1c e parâmetros de repolarização ventricular. Foram considerados estatisticamente significativos os valores de p inferiores a 0,05.

Resultados

A duração média de diabetes foi de $16,6 \pm 7,1$ anos, e o HbA1c médio foi $10,81\% \pm 3,27\%$ no grupo DM1. As médias de idade, pressão arterial (PA) sistólica, PA diastólica e índice de massa corporal (IMC) e as frequências de sexo, tabagismo e hiperlipidemia não foram significativamente diferentes entre os pacientes do estudo e os do grupo controle (Tabela 1).

Em comparação com o grupo controle, frequência cardíaca, QTc, QTd, QTdc, os intervalos Tp-e e JTc e as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc foram significativamente mais altos nos pacientes com DM1 (Tabela 2).

Tabela 1 – Características gerais dos grupos estudados

Características de linha de base	DM1 (n = 46)	Grupo controle (n = 46)	Valor de p
Idade (anos)	33,8 ± 8,8	33,8 ± 6,2	1,000
Masculino/feminino	28/18	28/18	1,000
PA sistólica (mmHg)	124,4 ± 8,7	121,4 ± 6,7	0,069
PA diastólica (mmHg)	81,0 ± 4,1	78,4 ± 3,3	0,581
Tabagismo	7 (15,2%)	9 (19,6%)	0,587
Hiperlipidemia	3 (6,5%)	3 (6,5%)	1,000
IMC	24,2 ± 4,7	24,1 ± 4,8	0,955

DM1: diabetes mellitus tipo 1; IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial.

Tabela 2 – Achados eletrocardiográficos da população do estudo

	DM1 (n = 46)	Grupo controle (n = 46)	Valor de p
Frequência cardíaca (bpm)	84,0 ± 16,9	68,3 ± 11,3	< 0,001
QT ms	352,6 ± 27,4	362,4 ± 22,9	0,068
QTc ms	412,9 ± 36,0	384,2 ± 24,6	< 0,001
QTd ms	29,7 ± 13,8	15,2 ± 6,0	< 0,001
QTdc ms	34,5 ± 15,0	16,1 ± 6,6	< 0,001
Tp-e ms	90,3 ± 8,1	74,8 ± 9,9	< 0,001
JT ms	275,1 ± 23,7	278,8 ± 24,7	0,456
JTc ms	321,6 ± 26,0	295,5 ± 24,7	< 0,001
Tp-e/QT	0,26 ± 0,03	0,21 ± 0,03	< 0,001
Tp-e/QTc	0,22 ± 0,03	0,20 ± 0,03	0,007

Bpm: batimentos por minuto; JT: intervalo do fim do complexo QRS (ponto J) até o fim da onda T; JTc: intervalo JT corrigido; ms: milissegundos; QT: intervalo do começo do complexo QRS até o fim da onda T; QTc: intervalo QT corrigido; QTd: dispersão do intervalo QT, a diferença entre o intervalo QT máximo e o intervalo QT mínimo; QTdc: dispersão do intervalo QT corrigido; Tp-e: intervalo pico-fim da onda T.

A duração de DM1 e os níveis de HbA1c foram significativamente correlacionados com QTc, QTd, QTdc, os intervalos Tp-e e JTc e as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc (Tabela 3).

Não houve correlações significativas entre sexo, idade, IMC, frequência cardíaca e os parâmetros de ECG medidos.

Discussão

Neste estudo, verificamos que, em correlação com a duração da doença e os níveis de HbA1c, os intervalos QTc, QTd, QTdc, Tp-e e JTc e as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc no ECG de superfície, os quais parâmetros podem ser associados com arritmias ventriculares e morte súbita, foram significativamente aumentados em pacientes com DM1. Até onde nós sabemos, não há estudos na literatura que investiguem os intervalos Tp-e e JT ou as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc em pacientes com DM1.

Pacientes com DM1 estão em maior risco de arritmias ventriculares e morte súbita.⁹ A presença de circuitos de reentrada, atividade desencadeada e maior autonomia estão entre os possíveis mecanismos de arritmias ventriculares. Os mecanismos patológicos subjacentes às arritmias não têm sido plenamente estabelecidos em pacientes com diabetes. Abnormalidades estruturais causadas por hiperglicemia prolongada e o aumento de fibrose no miocárdio foram

especulados.^{10,11} Fibrose miocárdica, perda de células no tecido miocárdico vivo e vias de condução miocárdica podem criar um ambiente favorável para a formação de circuitos de reentrada. Arritmias ventriculares também podem ser desencadeadas pela contribuição do equilíbrio elétrico prejudicado e pelo aumento da atividade simpática.^{12,13}

Demonstrou-se que QT, QTc e QTd predizem eventos arrítmicos ventriculares e morte súbita em várias situações clínicas.^{14,15} O intervalo QT é um preditor importante de mortalidade cardiovascular e de todas as causas em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2.¹⁶ O intervalo QT representa o tempo a partir do começo de despolarização ventricular até a conclusão da repolarização. Devido ao fato que o QT é afetado pela frequência cardíaca, o intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca (QTc) foi proposto como uma medida mais apropriada do QT.¹⁷ Em muitas doenças cardiovasculares e não cardiovasculares, o QTc mostrou-se aumentado.¹⁸ O prolongamento do QTc foi sugerido como um marcador independente de arritmias ventriculares, morte súbita e aumento da mortalidade, também em pacientes com DM1.^{17,19-22} Demonstrou-se que pacientes com DM1 apresentam uma associação positiva do prolongamento do QTc com idade, duração de diabetes e controle metabólico deficiente.²³ Nesse sentido, nós também encontramos uma correlação positiva entre o QTc e a duração de DM1 e os níveis de HbA1c.

Tabela 3 – Correlação da duração de doença e dos níveis de HbA1c com os parâmetros eletrocardiográficos

	Duração de DM1 (anos)	HbA1c (%)
QTc ms	$r = 0,417; p < 0,001$	$r = 0,414; p < 0,001$
QTd ms	$r = 0,600; p < 0,001$	$r = 0,353; p < 0,001$
QTdc ms	$r = 0,669; p < 0,001$	$r = 0,608; p < 0,001$
Tp-e ms	$r = 0,606; p < 0,001$	$r = 0,602; p < 0,001$
JTc	$r = 0,443; p < 0,001$	$r = 0,525; p < 0,001$
Tp-e/QT	$r = 0,615; p < 0,001$	$r = 0,608; p < 0,001$
Tp-e/QTc	$r = 0,357; p < 0,001$	$r = 0,352; p = 0,001$

O QTd, o qual é definido como a diferença entre o intervalo QT máximo e o intervalo QT mínimo no ECG de superfície de 12 derivações,²⁴ representa heterogeneidade da repolarização ventricular e foi relatado como um preditor de arritmias ventriculares.^{24,25} O aumento do QTd também foi associado com morte súbita cardíaca.^{26,27} Tokatli et al. relataram que o QTd foi prolongado em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em comparação com controles.²⁸ Neste estudo, verificamos que o QTd foi significativamente mais alto em pacientes com DM1 também em correlação com a duração da doença e o controle glicêmico medido pelo HbA1c. Uysal et al. acharam que o QTc e o QTdc foram prolongados em crianças e adolescentes com DM1.²⁹ Esta prolongação, porém, não foi associada com a duração da doença e o controle glicêmico. Isto pode ser explicado pela idade relativamente jovem e a curta duração da doença.

O intervalo QT é composto de componentes de despolarização e repolarização. É também afetado pelo período QRS,³⁰ porém o intervalo JT é o componente do intervalo QT que reflete apenas a repolarização ventricular.³¹ Foi sugerido que o intervalo JT possa ser um marcador mais específico de repolarização que o intervalo QT.³² O intervalo JT pode ser afetado pela frequência cardíaca também. Portanto, o JTc pode ser mais apropriado. Nesse sentido, Alizade et al.³³ relataram que o JTc prolongado estava associado com arritmias ventriculares.

O intervalo Tp-e também é um parâmetro de ECG relativamente novo para mostrar repolarização ventricular; foi associado a arritmias ventriculares e morte súbita, mesmo em pacientes com QTc normal.^{34,35} A relação Tp-e/QT também foi utilizada recentemente como um novo marcador eletrocardiográfico para repolarização ventricular,³⁶ e foi relatado que está associado com arritmias ventriculares malignas.³⁷

A maioria dos estudos que avaliaram abnormalidades de despolarização ou repolarização ventricular em pacientes com DM1 utilizou a duração do QTc e o QTdc, mas os intervalos Tp-e, JT e JTc e as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc não foram estudados. Nós encontramos que, em adição aos intervalos QTc e QTdc, os intervalos Tp-e e JTc e as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc aumentam em sujeitos com DM1, em associação com a duração da doença e os níveis de HbA1c.

Limitações

Os cálculos manuais das medições, em vez de cálculos assistidos por computador, podem constituir uma limitação.

Sistemas de medição automatizados têm sido desenvolvidos para medição de QT, porém atualmente existem alguns problemas com esses sistemas.³⁸ A identificação manual de T-end também é problemática, cardiologista-dependente e pouco reproduzível. Por este motivo, os métodos automatizados podem ser preferíveis.³⁹ Os métodos de monitorização de ECG ambulatorial a longo prazo podem ser valiosos para documentar a associação entre os parâmetros de ECG de superfície estudados e as arritmias. O número de pacientes no nosso estudo foi relativamente pequeno. Uma população maior de pacientes forneceria resultados mais precisos. A associação entre os parâmetros de ECG poderia ser avaliada em conjunção com outros mecanismos potenciais de morte súbita, tais como disfunção autonômica e fibrose detectada por ressonância magnética. A ausência de acompanhamento clínico dos pacientes quanto a arritmias e morte súbita constitui outra limitação importante.

Conclusões

Estudos prévios demonstraram que o prolongamento de QTc e QTdc é importante em termos de arritmias ventriculares malignas em pacientes com DM1.⁴⁰ No entanto, os intervalos Tp-e e JTc e as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc não haviam sido previamente medidos em pacientes com DM1. Este estudo mostra que estes relativamente novos índices de repolarização e possíveis preditores de arritmias ventriculares aumentam significativamente em pacientes com DM1. Mais estudos são necessários para confirmar os nossos resultados. Nós esperamos que a significância clínica destes achados para a predição de arritmias malignas será avaliada em estudos futuros com acompanhamento a longo prazo e estudos prospectivos de grande escala.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Inanir M, Gunes Y, Sincer I, Erdal E; Obtenção de dados: Inanir M, Gunes Y; Obtenção de financiamento: Inanir M, Gunes Y, Erdal E; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Inanir M, Gunes Y.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Abant Izzet Baysal University Hospital sob o número de protocolo 2018/216. 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

- Vasiliadis I, Kolovou G, Mavrogeni S, Nair DR, Mikhailidis DP. Sudden cardiac death and diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2014;28(4):573-9.
- Melendez-Ramirez LY, Richards RJ, Cefalu WT. Complications of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):625-40.
- Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW. Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2528-38.
- Maser RE, Wolfson SK Jr, Ellis D, Stein EA, Drash AL, Becker DJ, et al. Cardiovascular disease and arterial calcification in insulin-dependent diabetes mellitus: interrelations and risk factor profiles. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study-V. *Arterioscler Thromb*. 1991;11(4):958-65.
- Monitillo F, Leone M, Rizzo C, Passantino A, Iacoviello M. Ventricular repolarization measures for arrhythmic risk stratification. *World J Cardiol*. 2016;8(1):57-73.
- Weston PJ. The dead in bed syndrome revisited: a review of the evidence. *Diabetes Manag*. 2012;2(3):233-41.
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes -2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13-S27.
- Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 1997;2(2):177-94.
- Cox AJ, Azeem A, Yeboah J, Soliman EZ, Aggarwal SR, Bertoni AG, et al. Heart rate-corrected QT interval is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes: the Diabetes Heart Study. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1454-61.
- Mandala S, Di TC. ECG Parameters for malignant ventricular arrhythmias: a comprehensive review. *J Med Biol Eng*. 2017;37(4):441-53.
- Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A, Sagara K, Takamura M, Takata S, et al. What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(8):890-4.
- Piers SR, Everaerts K, Van der Geest RJ, Hazebroek MR, Siebelink HM, Pison LA, et al. Myocardial scar predicts monomorphic ventricular tachycardia but not polymorphic ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2015;12(10):2106-14.
- Qu Z, Weiss JN. Mechanisms of ventricular arrhythmias: from molecular fluctuations to electrical turbulence. *Annu Rev Physiol*. 2015;77(1):29-55.
- Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, Thomas CD, Richartz BM, Radovancevic B. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003;107(13):1764-9.
- Chugh SS, Reinier K, Singh T, Uy-Evanado A, Socoteanu C, Peters D, et al. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Circulation*. 2009;119(5):663-70.
- Cox A, Azeem A, Yeboah J, Soliman EZ, Aggarwal SR, Bertoni AG, et al. Heart rate-corrected qt interval is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes: the diabetes heart study. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1454-61.
- Elming H, Sonne J, Lublin HK. The importance of the QT interval: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;107(2):96-101.
- Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: The Strong Heart Study. *Circulation*. 2000;101(1):61-6.
- Rossing P, Breum L, Major-Pedersen A, Sato A, Winding H, Pietersen A, et al. Prolonged QTc interval predicts mortality in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001;18(3):199-205.
- Veglio M, Sivieri R, Chinaglia A, Scaglione L, Cavallo-Perin P. QT interval prolongation and mortality in type 1 diabetic patients: a 5-year cohort prospective study. Neuropathy Study Group of the Italian Society of the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. *Diabetes Care*. 2000;23(9):1381-3.
- Pappachan JM, Sebastian J, Bino BC, Jayaprakash K, Vijayakumar K, Sujathan P, et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis. *Postgrad Med J*. 2008;84(990):205-10.
- Whitsel EA, Boyko EJ, Siscovick DS. Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2000;23(2):241-7.
- Giunti S, Bruno G, Lillaz E, Gruden C, Lolli V, Chaturvedi N, et al. Incidence and risk factors of prolonged QTc interval in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*. 2007;30(8):2057-63.
- Macfarlane PW. Measurement of QT dispersion. *Heart*. 1998;80(5):421-3.
- Piccirillo G, Magri D, Matera S, Magnanti M, Torrini A, Pasquazzi E, et al. QT variability strongly predicts sudden cardiac death in asymptomatic subjects with mild or moderate left ventricular systolic dysfunction: a prospective study. *Eur Heart J*. 2007;28(11):1344-50.
- Zareba W, Moss AJ, and le Cessie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1994;74(6):550-53.
- Shimizu H, Ohnishi Y, Inoue T, Yokoyama M. QT and JT dispersion in patients with monomorphic or polymorphic ventricular tachycardia/ventricular fibrillation. *J Electrocardiol*. 2001;34(2):119-25.
- Tokatli A, Kilicaslan F, Alis M, Yiginer O, Uzun M. Prolonged Tp-e interval, Tp-e/QT ratio and Tp-e/QTc ratio in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab*. 2016;31(1):105-12.
- Uysal F, Ozboyaci E, Bostan O, Saglam H, Semizel E, Cil E. Evaluation of electrocardiographic parameters for early diagnosis of autonomic dysfunction in children and adolescents with type-1 diabetes mellitus. *Pediatr Int*. 2014;56(5):675-80.

30. Crow RS, Hannan PJ, Folsom AR. Prognostic significance of corrected QT and corrected JT interval for incident coronary heart disease in a general population sample stratified by presence or absence of wide QRS complex: The ARIC study with 13 years of follow-up. *Circulation*. 2003;108(16):1985-9.
31. Bihlmeyer NA, Brody JA, Smith AV, Warren HR, Lin H, Isaacs A, et al. ExomeChip-Wide Analysis of 95 626 Individuals Identifies 10 Novel Loci Associated With QT and JT Intervals. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(1):e001758.
32. Spodick DH. Reduction of QT-interval imprecision and variance by measuring the JT interval. *Am J Cardiol*. 1992;70(1):103.
33. Alizade E, Avcı A, Fidan S, Tabakçı M, Bulut M, Zehir R, et al. The effect of chronic anabolic-androgenic steroid use on Tp-E interval, Tp-E/Qt ratio, and Tp-E/Qt_c ratio in male bodybuilders. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015;20(6):592-600.
34. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, et al. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(4):441-7.
35. Erikssen G, Liestol K, Gullestad L, Haugaa KH, Bendz B, Amlie JP. The terminal part of the QT interval (T peak to T end): a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2012;17(2):85-94.
36. Castro-Torres Y, Carmona-Puerta R, Katholi RE. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. *World J Clin Cases*. 2015;3(8):705-20.
37. Antzelevitch C, Oliva A. Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada syndromes. *J Intern Med*. 2006;259(1):48-58.
38. Grasser EK, Ernst B, Thurnheer M, Schultes B. QT Interval Shortening After Bariatric Surgery Depends on the Applied Heart Rate Correction Equation. *Obes Surg*. 2017;27(4):973-82.
39. Giuliani C, Agostinelli A, Di Nardo F, Fioretti S, Burattini L. Automatic identification of the repolarization endpoint by computing the dominant T-wave on a reduced number of leads. *Open Biomed Eng J*. 2016 Apr 30;10:43-50.
40. Isaksen JL, Graff C, Ellervik C, Jensen JS, Rossing P, Kanthers JK, et al. Cardiac repolarization and depolarization in people with Type 1 diabetes with normal ejection fraction and without known heart disease: a case-control study. *Diabet Med*. 2018;35(10):1337-44.



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

Significado Clínico das Diferenças Estatísticas

Clinical Significance of Statistical Differences

Luiz Maurino Abreu^{1,2} 

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

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

Minieditorial referente ao artigo: Avaliação de Variáveis Eletrocardiográficas de Despolarização e Repolarização Ventricular em Diabetes Mellitus Tipo 1

Diabetes é uma condição crônica séria que ocorre quando o organismo não consegue produzir insulina (ou o faz em quantidade insuficiente) ou não consegue utilizar a insulina que produz, resultando em níveis elevados de glicose no sangue. O diabetes conhecido como do tipo 1 é causado por um conjunto de fatores genéticos, ambientais e autoimunes afetando as células beta pancreáticas produtoras de insulina.¹

Valores aumentados da glicemia, mesmo abaixo do limiar de diagnóstico de diabetes, estão associados a complicações com grande impacto na morbimortalidade em pessoas com diabetes.² Revisões sistemáticas envolvendo 102 estudos prospectivos em diabéticos indicam que o risco relativo de doenças cardiovasculares (DCVs) está entre 1,6 e 2,6, sendo maior em jovens e ligeiramente maior nas mulheres.³

Dados publicados no recente Atlas da *International Diabetes Federation* (IDF Atlas) confirmam que o diabetes é uma das maiores emergências em saúde pública do século XXI. Em 2019, estima-se que 468 milhões de pessoas tenham diabetes e projeta-se para 2030, 578 milhões e para 2045 o alarmante número de 700 milhões. As estimativas impressionam: 135 milhões de casos acima de 65 anos de idade; mais de 1 milhão de crianças e adolescentes têm diabetes tipo 1; quatro milhões de óbitos relacionados ao diabetes em 2019 entre pessoas de 20 a 79 anos. Todos esses números com uma significativa variação entre as diversas regiões do mundo.⁴

A busca de marcadores de risco com o potencial de prever eventos adversos relacionados com diabetes é constante. O alto risco de mortalidade em indivíduos com diabetes não pode ser completamente explicado somente pelas DCVs ou pelos fatores de risco cardiovascular.⁵

Artigo de Inanir et al.,⁶ neste número dos ABC analisa, de modo retrospectivo, eletrocardiogramas de pacientes portadores de diabetes tipo 1 sem comorbidades e sem qualquer medicação exceto a insulina, acompanhados no ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário da

cidade de Bolu, Turquia. Os pacientes foram comparados a um grupo controle de não diabéticos pareados por idade, sexo e índice de massa corporal, ambos os grupos com menos de 45 anos. Os traçados foram analisados por dois cardiologistas cegos para as condições dos pacientes, com foco no período de despolarização/repolarização ventricular com os vários intervalos e suas correções pela frequência cardíaca e relações entre si. Foram calculados os intervalos QT, QTc, QTd, QTdc, Tp-e, JT e as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc. Também foi analisada a correlação dessas variáveis com o tempo de doença e o valor de HgA1c. Os resultados apontaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, com o QTc de $412,9 \pm 36$ ms versus $384,2 \pm 24,6$ ms em diabéticos em comparação aos controles, respectivamente ($p < 0,001$), e correlação com tempo de diabetes e níveis de HgA1c.

Existem na literatura vários estudos afirmando que um intervalo QT aumentado representa um gatilho para arritmias ventriculares e até mesmo morte súbita, com valor preditivo para mortalidade por todas as causas em indivíduos diabéticos e indivíduos não diabéticos. Entretanto, o QTc em uma população saudável incluída no Framingham Heart Study não foi preditivo de morte cardiovascular ou morte súbita cardíaca. Já outro estudo, em idosos saudáveis, QTc > 450 ms em homens e > 470 ms em mulheres foi fator de risco preditivo independente para morte súbita cardíaca.^{7,8}

O The Polish Norwegian Study (PONS), com uma amostra de 11 068 participantes com idades entre 45 e 64 anos, distribuídos de acordo com seu status metabólico, mostrou que o intervalo QTc aumentou progressivamente, dos indivíduos com glicemia normal àqueles com tolerância à glicose diminuída, sendo ainda maiores naqueles com diabetes. Os autores concluíram que os resultados sugerem um metabolismo anormal da glicose afeta a repolarização ventricular independentemente de outros fatores de risco cardiovascular concomitantes ao diabetes.⁹

Uma revisão da literatura a partir de 1990 avaliando a associação entre QTc prolongado e risco de mortalidade cardiovascular e morte súbita incluiu sete estudos prospectivos com 36 031 indivíduos, onde 2677 (8,7%) apresentavam um QTc ≥ 440 ms. Nessa revisão qualitativa, não se identificou nenhuma associação definitiva entre o intervalo QTc e mortalidade ou morbidade cardiovascular, exceto, sem muita consistência, naqueles com doença cardiovascular prévia. A falta de coerência dos achados entre os vários subgrupos ressalta a probabilidade que o acaso, vieses e/ou fatores de confusão sejam explicações plausíveis para tais discordâncias. Além disso, o número pequeno da amostra em cada estudo reduz poder, e contribui para a imprecisão das medidas, dados

Palavras-chave

Diabetes Mellitus/complicações; Fatores de Risco; Prevenção e Controle; Arritmias Cardíacas; Eletrocardiografia/métodos; Interpretação Estatística de Dados.

Correspondência: Luiz Maurino Abreu •

Estimulocor - Aval Clínica e Cardiológica, Av Ataulfo de Paiva 135/1502, Leblon, Rio de Janeiro – Brasil

E-mail: lmaurino@globo.com, lmabreu@cardiol.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200006>

os desafios técnicos e tempo de seguimento dos pacientes, além de outros fatores não controlados. Ainda, existem variações entre os protocolos usados para se obter e analisar medidas nos traçados eletrocardiográficos. Quando se utiliza somente um registro, fica clara a variabilidade individual do intervalo QTc no período de 24 horas. Contudo, tirar conclusões a partir de medidas obtidas em um só momento acerca de eventos clínicos que geralmente ocorrem anos depois ignora diversos outros fatores comuns nesta população. A observação de que pacientes com intervalo QTc ≥ 440 ms têm maior risco de mortalidade total ou cardiovascular em comparação àqueles com valores menores pode refletir o papel do QTc como marcador de doença cardiovascular ainda subclínica. Nesta análise, nenhum dos sete estudos foi desenhado para testar a hipótese de que o intervalo QTc esteja associado à mortalidade total ou cardiovascular. Assim, fatores de confusão decorrentes de variáveis não coletadas ou desconhecidas podem ter influenciado os resultados em qualquer direção.¹⁰

A dispersão do QT (QTd) é definida como a diferença entre o maior e menor intervalo QT em qualquer das derivações medidas. O baixo número de derivações foi certamente a principal causa da falta de reprodutibilidade repetidamente demonstrada em vários trabalhos que analisam essa medida, tornando difícil estabelecer seu significado clínico principalmente em pacientes sem doença cardíaca conhecida.¹¹

O uso de tecnologias que permitem um maior número de derivações e registros, com tempo prolongado, e análise de vários registros em momentos diferentes é uma tendência em estudos que exploram os períodos de despolarização/repolarização. Estudo utilizando sistema de mapeamento de superfície (*body surface mapping*), o intervalo QT foi medido em 80 derivações torácicas unipolares, mostrando valores de QTc $415,2 \pm 4.1$ ms em DM 1 e $401,4 \pm 6,6$ ms nos controles (NS).¹² O método permite a análise do eletrocardiograma, do vetocardiograma, e o mapeamento da despolarização/repolarização de forma mais detalhada.¹³ A vantagem desse procedimento é sua melhor amostragem espacial, permitido que anormalidades difíceis de serem detectadas e medidas usando-se a abordagem de 12 derivações possam ser mais bem definidas com os eletrodos adicionais.

Nos anos 90, em nosso Serviço de Cardiologia do Hospital Federal dos Servidores do Estado, tivemos a oportunidade de utilizar o sistema e colecionar uma amostra de nossos pacientes que foi apresentada em um congresso científico em Karlovy Vary, República Tcheca, país em que o método é bastante utilizado na Charles University em Praga. Deste centro, foi publicada uma importante revisão em 2015 analisando alterações eletrocardiográfica no diabetes, revelando taquicardia, encurtamento de QRS e QT, aumento da dispersão de QT, redução da amplitude de ondas de despolarização, tempo de ativação reduzido do miocárdio ventricular e achatamento das ondas T confirmado pelo menor valor máximo e mínimo nos mapas de repolarização isopotencial da superfície corporal. A maioria dessas alterações é ainda mais pronunciada em pacientes com neuropatia autonômica cardíaca. A comparação com alterações eletrocardiográficas em outras doenças sugere que aquelas presentes nos pacientes com diabetes não são específicas e são causadas por um aumento no tônus do sistema nervoso simpático, o que foi indiretamente confirmado pelos achados de variabilidade da frequência cardíaca nesses pacientes.¹⁴

Como podemos ver, a obtenção de medidas do período despolarização/repolarização tem uma longa história e constantes desafios. Algumas das disparidades nas interpretações dos achados surgem das inconsistências das medidas obtidas. Os inúmeros fatores envolvidos na imprecisão das medidas do QT e suas repercussões como preditores no contexto clínico tornam difícil avaliar o significado de pequenas alterações do QT mesmo quando estatisticamente significativas.

Em resumo, com base nessas observações, não podemos afirmar que alterações de despolarização/repolarização estimadas por traçados eletrocardiográficos possam ser utilizadas como preditores de mortalidade e desfechos cardiovasculares na população geral e em diabéticos aparentemente saudáveis. Mais pesquisas são necessárias, que devem incluir novas tecnologias para medidas seriadas desses intervalos e sua aferição por um laboratório central de eletrocardiografia. Tais estudos devem ser delineados especificamente para testar a hipótese de que essas alterações de despolarização/repolarização estão associadas com mortalidade cardiovascular.

Referências

1. World Health Organization (WHO) and International Diabetes Federation (IDF). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva; 2016. [Cited in 2019 Dec 13] Available at: https://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/.
2. Gerstein HC. Diabetes: Dysglycaemia as a cause of cardiovascular outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(9):508-10.
3. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, Belgium: 2019. [Cited in 2019 Dec 13]. Available at: <http://www.diabetesatlas.org>.
5. Regidor E, Franch J, Seguí M, Serrano R, Rodríguez-Artalejo F, Artola S. Traditional risk factors alone could not explain the excess mortality in patients with diabetes: a national cohort study of older Spanish adults. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2503-9.
6. Inanir M, Guves Y, Sincer I, Erdal E. Avaliação de variáveis eletrocardiográficas de despolarização e repolarização ventricular em Diabetes Mellitus Tipo 1. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(2):275-280.
7. Goldberg RJ, Bengson J, Chen Z, Anderson K, Locate E, Lew D. Duration of QT interval nad total and cardiovascular mortality in health persons (the Framingham hearth study experience) *Am J Cardiol* . 1991;67(1):55.
8. Straus SMJM, Kors JÁ, De Bruin MI: Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults, *J Am Coll Cardiol*.2006;47(2):362-7.
9. Vaidean G, Vansal S, Manczuk M, Williams J. Heart-rate corrected QT interval prolongation in impaired fasting glucose and type 2 diabetes: The Polish Norwegian Study (PONS). *The FASEB Journal*. 2017; 31(1_Suppl):686.
10. Montanez A, Ruskin JN, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Prolonged QT interval and risks of total and cardiovascular mortality and sudden death in the general population: a review and qualitative overview of the prospective cohort studies. *Arch Intern Med*. 2004;164(9):943-8.
11. Kautzner J, Autzner J, Yi G, Camm AJ, Malik M. Short and long-term reproducibility of QT, QTc and QT dispersion measurement in healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol*.1994;17:92-37.
12. Janickova-Zdarska D, Peliskova P, Charvat J, Mlcek M, Medova E, Kitnar O: ECG Body Surface Mapping (BSM) in type 1 diabetic patients. *Physiol Res*. 2007;56:403-10.
13. Ziad I, Miller JM, Zipes DP. *Clinical arrhythmology and electrophysiology* . 3rd ed. Canada:Elsevier; 2019. p.57-99.
14. Kittnar O: *Electrocardiographic changes in Diabetes Mellitus (Review)*. *Physiol Res*. 2015; 64 (Suppl. 5): S559-S566.



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

Encurtamento Longitudinal do Ventrículo Esquerdo por Cine-RMC para Avaliação da Função Diastólica em Pacientes com Doença Valvar Aórtica

Longitudinal Shortening of the Left Ventricle by Cine-CMR for Assessment of Diastolic Function in Patients with Aortic Valve Disease

Sergio Marrone Ribeiro,¹ Clerio Francisco de Azevedo Filho,² Roney Sampaio,³ Flávio Tarasoutchi,³ Max Grinberg,³ Roberto Kalil-Filho,³ Carlos Eduardo Rochitte³

Universidade Estadual Paulista (UNESP),¹ Botucatu, SP – Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ),² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto do Coração (InCor) – Universidade de São Paulo (USP),³ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamentos: A disfunção diastólica, comumente avaliada por ecocardiografia, é um importante achado precoce na maioria das cardiomiopatias. A ressonância magnética cardíaca (RMC) frequentemente requer sequências específicas que prolongam o tempo de exame. Recentemente, métodos de imagens com monitoramento de dados (*feature-tracking*) foram desenvolvidos, mas ainda requerem *softwares* caros e carecem de validação clínica.

Objetivos: Avaliar a função diastólica em pacientes com doença valvar aórtica (DVA) e compará-la a controles normais pela medida do deslocamento longitudinal do ventrículo esquerdo (VE) por RMC.

Métodos: Nós comparamos 26 pacientes com DVA com 19 controles normais. A função diastólica foi avaliada como uma medida do deslocamento longitudinal do VE nas imagens de cine-RMC no plano quatro câmaras usando a sequência *steady state free precession* (SSFP) durante todo o ciclo cardíaco com resolução temporal < 50 ms. O gráfico resultante da posição da junção atrioventricular versus tempo gerou variáveis de movimento da junção atrioventricular. Utilizamos nível de significância de $p < 0,005$.

Resultados: Deslocamento longitudinal máximo (0,12 vs. 0,17 cm), velocidade máxima em início de diástole (0,6 vs. 1,4s⁻¹), velocidade máxima na diástase (0,22 vs. 0,03s⁻¹) e a razão entre a velocidade máxima na diástase e a velocidade máxima em diástole inicial (0,35 vs. 0,02) foram significativamente menores nos pacientes com DVA em comparação aos controles normais, respectivamente. Pacientes com insuficiência aórtica apresentaram medidas de encurtamento longitudinal do VE significativamente piores em comparação aqueles com estenose aórtica. O aumento da massa ventricular esquerda indicou pior disfunção diastólica.

Conclusões: Esta simples medida linear detectou diferenças significativas na função diastólica do VE entre pacientes com DVA e controles normais. A massa ventricular esquerda foi o único preditor independente de disfunção diastólica nesses pacientes. Este método pode auxiliar na avaliação da disfunção diastólica, melhorando a detecção de cardiomiopatias por RMC sem prolongar o tempo de exame ou depender de caros *softwares*. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):284-292)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Cardiomiopatia Hipertrofica/complicações; Diagnóstico por Imagem; Ecocardiografia; Espectroscopia por Ressonância Magnética; Insuficiência Cardíaca; Insuficiência da Valva Aórtica.

Abstract

Background: Diastolic dysfunction, commonly evaluated by echocardiography, is an important early finding in many cardiomyopathies. Cardiac magnetic resonance (CMR) often requires specialized sequences that extends the test time. Recently, feature-tracking imaging has been made available, but still requires expensive software and lacks clinical validation.

Objective: To assess diastolic function in patients with aortic valve disease (AVD) and compare it with normal controls by evaluating left ventricular (LV) longitudinal displacement by CMR.

Methods: We compared 26 AVD patients with 19 normal controls. Diastolic function was evaluated as LV longitudinal displacement in 4-chamber view cine-CMR images using steady state free precession (SSFP) sequence during the entire cardiac cycle with temporal resolution < 50 ms. The resulting plot of atrioventricular junction (AVJ) position versus time generated variables of AVJ motion. Significance level of $p < 0.05$ was used.

Results: Maximum longitudinal displacement (0.12 vs. 0.17 cm), maximum velocity during early diastole (MVED, 0.6 vs. 1.4s⁻¹), slope of the best-fit line of displacement in diastasis (VDS, 0.22 vs. 0.03s⁻¹), and VDS/MVED ratio (0.35 vs. 0.02) were significantly reduced in AVD patients compared with controls, respectively. Aortic regurgitation showed significantly worse longitudinal LV shortening compared with aortic stenosis. Higher LV mass indicated worse diastolic dysfunction.

Conclusions: A simple linear measurement detected significant differences on LV diastolic function between AVD patients and controls. LV mass was the only independent predictor of diastolic dysfunction in these patients. This method can help in the evaluation of diastolic dysfunction, improving cardiomyopathy detection by CMR, without prolonging exam time or depending on expensive software. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):284-292)

Keywords: Cardiovascular Diseases/mortality; Cardiomyopathy, Hypertrophic/complications; Diagnostic Imaging; Echocardiography; Magnetic Resonance Spectroscopy; Heart Failure; Aortic Valve Insufficiency.

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

Correspondência: Sergio Marrone Ribeiro •

Universidade Estadual Paulista (UNESP) - Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem - Distrito de Rubião Júnior s/n. CEP 18618-970, Botucatu, SP – Brasil

E-mail: marrone@fmb.unesp.br

Artigo recebido em 17/09/2018, revisado em 08/04/2019, aceito em 15/05/2019

Editor convidado para este artigo: Dr. João Cavalcante.

Introdução

A disfunção diastólica é um marcador precoce de doença cardíaca e precede a disfunção sistólica. Pode ocorrer na presença ou na ausência de sintomas, e função sistólica normal ou anormal.^{1,2} A disfunção diastólica está associada à alta morbidade e mortalidade por sua potencial transição à insuficiência cardíaca diastólica, porém, pode ser subdiagnosticada devido aos critérios para seu diagnóstico. Sua incidência aumenta com a idade e está associada com diabetes mellitus, fibrilação atrial, doença arterial coronariana, hipertensão pulmonar,³⁻⁶ e doenças cardíacas congênitas. A hipertrofia ventricular esquerda tem sido associada à disfunção diastólica, o que é comumente descrito na hipertensão sistêmica, doenças da válvula aórtica e cardiomiopatia hipertrófica.⁷⁻⁹

A ecocardiografia é a técnica mais utilizada para a avaliação da disfunção diastólica na prática clínica diária. A ressonância magnética cardíaca (RMC) tem sido amplamente utilizada para a avaliação da morfologia no ventrículo esquerdo (VE) devido à excelente qualidade de imagem e ausência de suposições geométricas.⁹ Contudo, a RMC é menos usada para avaliar função diastólica, apesar do desenvolvimento de várias técnicas importantes,¹⁰ incluindo curvas de enchimento,¹¹ imagem de contraste de fase,¹² marcação do tecido miocárdico,¹³ e imagens codificadas por deformação (*strain-encoded*, *SENC imaging*).¹⁴ Os motivos para o uso limitado dessas técnicas na prática clínica são os processos demorados para a aquisição e o pós-processamento de novas imagens. Por exemplo, a obtenção das curvas de volume do VE durante todo o ciclo cardíaco, com o traçado dos contornos endocárdico e epicárdico para todas as fases cardíacas em uma série de cine-RMC requer muito tempo além de um software específico com detecção automática do contorno. Além disso, outras técnicas específicas para avaliar a disfunção diastólica requerem sequências adicionais de imagens, tais como imagens em fases de contraste, o que significa períodos mais longos de exame por RMC. Em duas publicações recentes de Saba et al.⁹ e Dusch et al.,⁷ o encurtamento longitudinal do VE pela RMC mostrou-se útil para a avaliação da disfunção diastólica.

No presente estudo, nossa hipótese é a de que pacientes com estenose grave ou regurgitação aórtica e fração de ejeção preservada apresentam disfunção diastólica do VE definida por movimentação da junção atrioventricular (JAV) detectada pela RMC.

Métodos

População do estudo

Nós identificamos retrospectivamente 26 pacientes com doença valvar aórtica (DVA) grave e fração de ejeção normal, submetidos à RMC, e agendados para cirurgia de substituição da válvula aórtica, além de 19 indivíduos controle. Onze dos pacientes com DVA (42,3%) apresentaram predominantemente insuficiência aórtica, e 15 (57,7%) predominantemente estenose aórtica. O tamanho dessa amostra baseou-se no número de pacientes com diagnóstico confirmado, disponível para análise.

Os pacientes foram acompanhados no ambulatório de doença valvar de nossa instituição. Os critérios de exclusão foram: idade inferior a 18 anos e superior a 85 anos, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia ou doença arterial coronariana concomitante. Todos os pacientes com idade superior a 40 anos possuíam angiografia coronária, e aqueles com doença arterial coronariana importante (estenose luminal > 50%) foram excluídos. Também foram excluídos pacientes com doença valvar mitral, pacientes com cirurgia cardíaca prévia e contraindicações para RMC, tais como marcapasso, clipe metálico ou outras estruturas ferromagnéticas e claustrofobia.

Voluntários sadios sem história clínica importante foram antes recrutados para estabelecer os valores basais da posição da JAV. Além disso, 19 voluntários sadios (10 homens), com idade entre 24 e 58 anos, sem hipertensão, diabetes mellitus, doença arterial coronariana ou história clínica importante, e todos com exames de RMC normais foram usados para comparação com os pacientes com DVA.

Os testes de RMC foram realizados usando um scanner 1,5 Tesla (Signa CV/i, GE Medical Systems, Waukesha, Wisconsin/EUA) e bobina de superfície do tipo *phased-array*. Após a localização do coração, foram selecionadas oito a 12 cortes em eixo curto (espessura de 8,0 mm e espaço de 2,0 mm entre os cortes), incluindo todo o VE e quatro cortes em eixo longo. A análise foi realizada no plano quatro câmaras. Foram adquiridas imagens por cine-RM com sequência de pulso Precissão Livre no Estado Estacionário (SSFP, *steady state free precession*), resolução temporal de menos de 50 ms e os seguintes parâmetros padrões: TR 3,9 ms; TE 1,8 ms; ângulo de flip de 45°, largura de banda $\pm$ 125 kHz, campo de visão de 34 x 34 cm, matriz 256 x 160, voxel 1,3 x 2,1 x 8,0 mm.

Análise das imagens e dos dados

A movimentação longitudinal da JAV foi avaliada no decorrer do ciclo cardíaco ao longo de 20 fases cardíacas, em imagens obtidas por cine-RMC e plano de quatro câmaras. A posição basal da JAV foi definida em diástole final e seu deslocamento longitudinal medido em relação a uma linha de referência traçada entre o ápice do VE (contorno do epicárdio, linha de baixa intensidade correspondente à interface do miocárdio e da gordura epicárdica) e o limite inferior (linha de baixa intensidade) do seio coronário percorrendo pelo óstio atrioventricular, imediatamente lateral à JAV. Esses pontos específicos foram claramente visualizados nas imagens SSFP pela cine-RM e permitiram um rastreamento robusto pelas fases cardíacas, com mínima perda de definição ou nitidez da imagem. Nós não utilizamos o ponto médio do anel mitral,⁹ já que tínhamos com objetivo identificar a JAV e lateral de maneira precisa. Ainda, nós simplificamos a medida ao traçar somente uma única linha com marcos bem definidas. Uma linha simples reta foi traçada entre os marcos basais e apicais usando o programa Webpax (Heart Imaging Technologies, LLC, Durham, NC, EUA) (Figura 1). Essa linha é um caliper regular disponível em todos os programas capazes de visualizar imagens DICOM.

As medidas longitudinais do VE foram divididas pelo comprimento longitudinal na diástole final (comprimento máximo) para fornecer uma redução percentual do

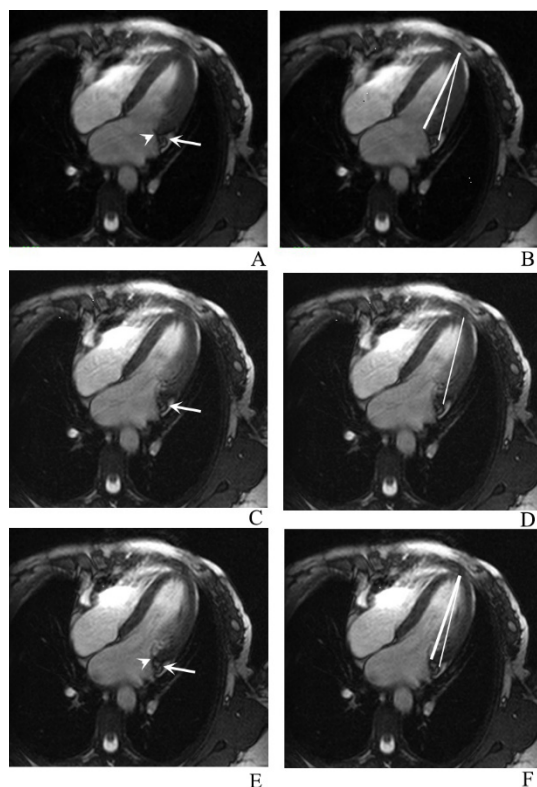


Figura 1 – Deslocamento longitudinal da junção atrioventricular (JAV). O mesmo corte quatro câmaras é apresentado em três fases cardíacas diferentes durante o movimento rápido da JAV: A e B, C e D, E e F. Na coluna da esquerda, a cabeça da seta representa a referência usada por Saba et al.,⁹ e a seta estreita indica a referência anatômica usada no presente estudo. Observe que, quando o movimento cardíaco é mais rápido (seta pequena em C e D), nós não conseguimos identificar com exatidão o local da inserção da valva mitral; apesar disso, o seio coronário adjacente é bem definido. Na coluna da direita, apresentamos as linhas usadas para as medidas longitudinais do ventrículo esquerdo no presente estudo (linha fina) e usadas no estudo de Saba et al.,⁹ (linha grossa)

comprimento longitudinal, corrigida para os tamanhos dos corações individuais. Com base no gráfico posição da JAV versus tempo no ciclo cardíaco (Figura 2), foram calculadas quatro variáveis de movimentação: deslocamento longitudinal máximo (DM) da JAV, velocidade máxima em início de diástole (VMID), inclinação da melhor linha de ajuste da velocidade da JAV na diástase (IVD) e razão IVD/VMID. Os valores de VMID para cada paciente foram calculados de acordo com o gráfico tempo versus deslocamento, uma regressão linear (linha reta) foi ajustada para início de diástole (inclinação). O mesmo método foi usado para a IVD considerando o tempo de diástase. Todas as medidas foram realizadas de maneira cega por dois radiologistas independentes. As imagens obtidas por cine-RMC foram usadas para avaliação do volume, da massa e da função do VE.

Análise estatística

As variáveis contínuas relacionadas à JAV estão apresentadas em média e desvio padrão. A normalidade da distribuição foi avaliada pelo teste de Shapiro Wilk. Os pacientes com DVA foram comparados com indivíduos controles pelo teste t de Student não pareado. As variáveis categóricas foram apresentadas em porcentagem.

Gráficos de Bland-Altman foram usados para comparar parâmetros de deslocamento do VE entre pacientes e controles obtidos por dois observadores cegos, independentes.

O sistema SAS e o programa SPSS foram usados para análise dos dados, com nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados

A idade dos pacientes variou entre 26 e 72 anos, com 19 homens e sete mulheres. A idade média dos pacientes com DVA e voluntários sadios foi de $46,8 \pm 13,7$ e $43,1 \pm 11,8$ anos, respectivamente. Todos os pacientes eram sintomáticos, com queixa de dispneia de esforço, angina e síncope (Tabela 1). Índices de volume e massa do VE estão apresentados na Tabela 2. Todos os pacientes apresentaram fração de ejeção normal ou com fração de ejeção levemente reduzida (média de $53,1 \pm 9,9\%$). Conforme o esperado, os pacientes com regurgitação aórtica predominante apresentaram padrão excêntrico de hipertrofia com volume diastólico final e volume sistólico final aumentados em comparação com pacientes estenose aórtica predominante, os quais apresentaram um padrão de hipertrofia concêntrica.

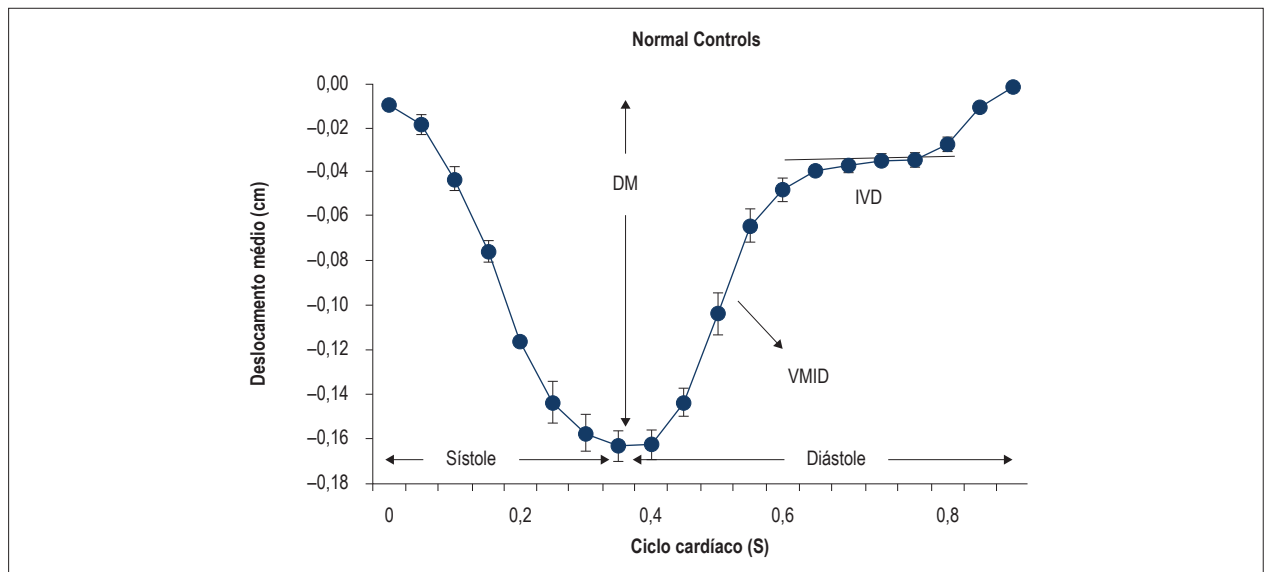


Figura 2 – Gráfico deslocamento da junção atrioventricular (JAV) versus tempo dos indivíduos controle. Posição da JAV nos diferentes tempos ao longo do ciclo cardíaco. Barras de erro representam um desvio padrão acima e abaixo da média; DM: deslocamento máximo; VMID: velocidade máxima em início de diástole; IVD: inclinação da melhor linha de ajuste da velocidade da JAV na diástase.

Tabela 1 – Características dos pacientes com doença valvar aórtica e indivíduos controles

	Regurgitação aórtica	Estenose aórtica	Controle	p
N (%)	11(42,3)	15 (57,7)	19	
Idade, anos	46,0 ± 15,7	48,7 ± 11,3	38,1 ± 10,5	0,610/0,039*
Homens, n (%)	10(90,9)	9(60,0)	10(52,6)	0,079/0,101*
Peso (kg)	76,6 ± 10,6	71,2 ± 11,9	67,9 ± 15,3	0,336/0,356*
IMC (kg/m ²)	27,9 ± 3,5	26,3 ± 3,8	23,5 ± 3,6	0,382/0,021*
Etiologia				
Reumática	9(81,8)	3(20,0)	-	
Bicúspide	2(18,2)	8(53,3)	-	
Degenerativa/Calcificação	0 (0,0)	4(26,7)	-	0,007
Classe funcional NYHA				
I	1(9,1)	0(0,0)	19(100,0)	
II	7(63,6)	8(53,3)	0(0,0)	
III	3(27,3)	7(46,7)	0(0,0)	0,526
Frequência cardíaca, bpm	65,0 ± 11,9	81,5 ± 20,7	70,1 ± 10,6	0,027/0,019*
PAS	126,7 ± 15,1	121,5 ± 15,2	111,6 ± 8,98	0,505/0,018*
PAD	80 ± 8,9	71,8 ± 12,8	71,3 ± 6,6	0,183/0,143*
Angina	0(0,0)	1(6,7)	-	0,465
Síncope	0(0,0)	1(6,7)	-	0,465
Hipertensão	6(54,6)	6(40,0)	-	0,100
Diabetes	0(0,0)	1(13,3)	-	0,342
Hipercolesterolemia	0(0,0)	0(0,0)	-	-
Tabagismo	0(0,0)	5(33,3)	-	0,100
História familiar de DAC	4(36,4)	3(20,0)	-	0,190

IMC: índice de massa corporal; NYHA: New York Heart Association; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DAC: doença arterial coronariana; * = comparação entre os três grupos, incluindo controle; demais valores p referentes à comparação entre regurgitação aórtica e estenose.

Artigo Original

Tabela 2 – Parâmetros da ressonância magnética cardíaca em pacientes com doença aórtica valvar e indivíduos controles

	Regurgitação aórtica	Estenose aórtica	Controles	p
n (%)	11(42,3)	15 (57,7)	19	
VDFVE, ml	299,6 ± 68,5	179,99 ± 42,1	129,5 ± 24,7	< 0,001
VSFVE, ml	148,9 ± 60,4	82,0 ± 28,7	45,5 ± 9,4	< 0,001
FEVE, %	51,7 ± 11,4	55,1 ± 9,1	64,7±5,3	< 0,001
Massa do VE, g	264,2 ± 42,4	272,8 ± 45,5	118,1±40,5	< 0,001
Hipertrofia excêntrica, n (%)	10(90,9)	1(6,7)	-	
Hipertrofia concêntrica, n (%)	1(9,1)	14(93,3)	-	< 0,001

VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo. Critérios de definição de hipertrofia concêntrica foi razão entre massa do ventrículo esquerdo e VDFVE > 1,16 g/ml.

Tabela 3 – Comparação das variáveis do deslocamento da junção atrioventricular entre pacientes com doença valvar aórtica e voluntários sadios

	Controle	DVA	p
DM (cm)	-0,169 ± 0,034	-0,115 ± 0,035	< 0,0001
VMID (s ⁻¹)	1,439 ± 0,388	0,65 ± 0,413	< 0,0001
IVD (s ⁻¹)	0,029 ± 0,069	0,224 ± 0,232	< 0,0001
IVD/VMID	0,021 ± 0,051	0,352 ± 0,292	< 0,0001

DM: deslocamento máximo; VMID: velocidade máxima em início de diástole; IVD: inclinação da melhor linha de ajuste da velocidade da junção atrioventricular na diástase

Análise da JAV

Foram calculados as médias e os desvios padrões de cada variável da movimentação da JAV (DM, VMID, IVD e IVD/VMID) dos pacientes com DVA e controles normais. Os dados da JAV foram comparados entre pacientes e controles. Encontramos diferenças estatisticamente significativas no DM, e nos três parâmetros da RMC relacionados à função do VE (VMID, IVD e IVD/VMID) em pacientes com DVA em comparação aos controles normais, como observado na Tabela 3 e na Figura 3. Os pacientes com DVA mostraram menor DM na JAV em comparação aos voluntários sadios. A JAV dos pacientes com DVA recuou a uma velocidade máxima (s⁻¹) significativamente menor em início da diástole em comparação a voluntários sadios. Por outro lado, durante a diástase, o deslocamento da JAV ocorreu em velocidades significativamente maiores em pacientes com DVA. Encontramos uma razão IVD/VMID 17 vezes maior em pacientes com DVA em comparação aos voluntários sadios (Figuras 3 e 4, Tabela 3).

A análise de Bland-Altman (Figura 5) para o DM revelou um viés de -2,81 e IC (interval de confiança) de 95% de -3,66 a -1,95 para os controles (p < 0,001), e um viés de -2,97 e IC 95% de -4,11 a -1,83 para os pacientes com DVA (p < 0,001).

A comparação da função diastólica baseada nos parâmetros da JAV entre pacientes com estenose predominante e pacientes com regurgitação predominante apresentou diferenças significativas em todos os parâmetros da função diastólica medidos por RMC (Tabela 4). Distúrbios da função diastólica foram maiores em pacientes com regurgitação aórtica em comparação com pacientes com estenose.

Parâmetros da função diastólica, da estrutura do VE e parâmetros clínicos

Resultados da análise univariada e da análise de regressão linear múltipla incluindo massa, volume e função do VE, bem como características dos pacientes tais como idade, sexo, frequência cardíaca e pressão arterial estão apresentadas na Tabela 5.

Em análise univariada, o DM e o VMID correlacionaram significativamente com volume do VE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), e massa do VE. O VMID também se correlacionou com pressão arterial sistólica (PAS). IVD/VMID correlacionou-se com massa do VE, FEVE e frequência cardíaca (FC). A IVD mostrou correlação somente com a massa do VE e com a FC (Tabela 5). Em um modelo de regressão linear multivariado, somente a massa do VE foi preditora de DM e VMID. Todos os demais parâmetros do VE – estrutura, volume e função – não foram preditores de DM e VMID nesta abordagem multivariada. A variável sexo e a massa do VE foram preditores independentes da IVD, e a razão IVD/VMID foi prevista pela massa do VE e pela FEVE.

Em resumo, esses resultados indicam que a massa do VE mantém uma correlação com os quatro parâmetros de função diastólica medidos na regressão univariada e na regressão linear múltipla (seleção pelo método *forward stepwise*). Além disso, sexo e FEVE mantiveram correlação significativa com IVD e IVD/VMID, respectivamente. As demais variáveis não se correlacionaram de maneira independente com os parâmetros da função diastólica derivados das medidas lineares. Portanto, o tamanho corporal (índice de massa corporal), a FC e a pressão arterial não tiveram influência significativa sobre parâmetros da função diastólica lineares medidos por RMC.

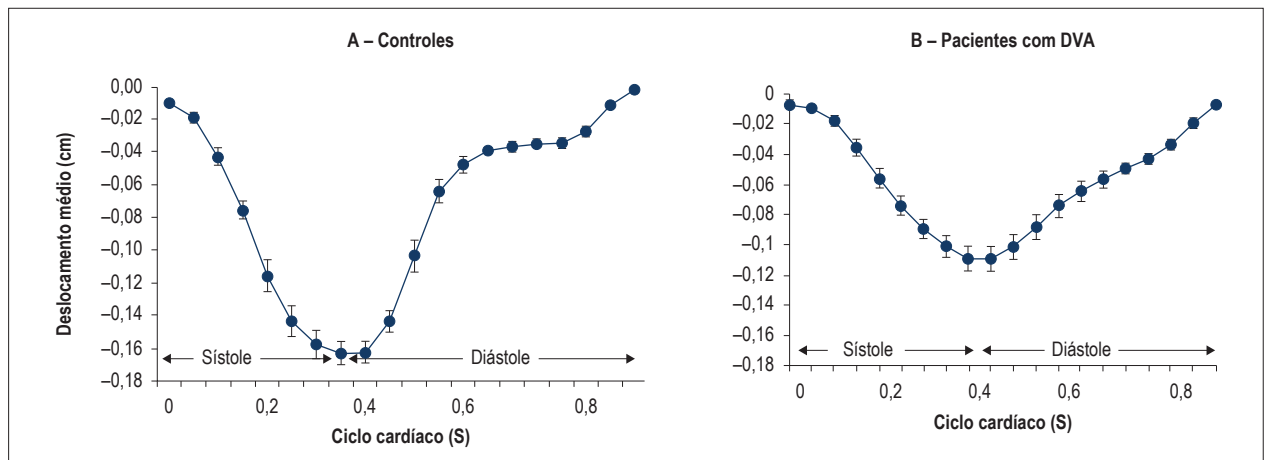


Figura 3 – Gráfico deslocamento versus tempo em indivíduos controles (A) e pacientes com doença valvar aórtica (DVA) (B). Barras de erros representam um desvio padrão acima e abaixo da média.

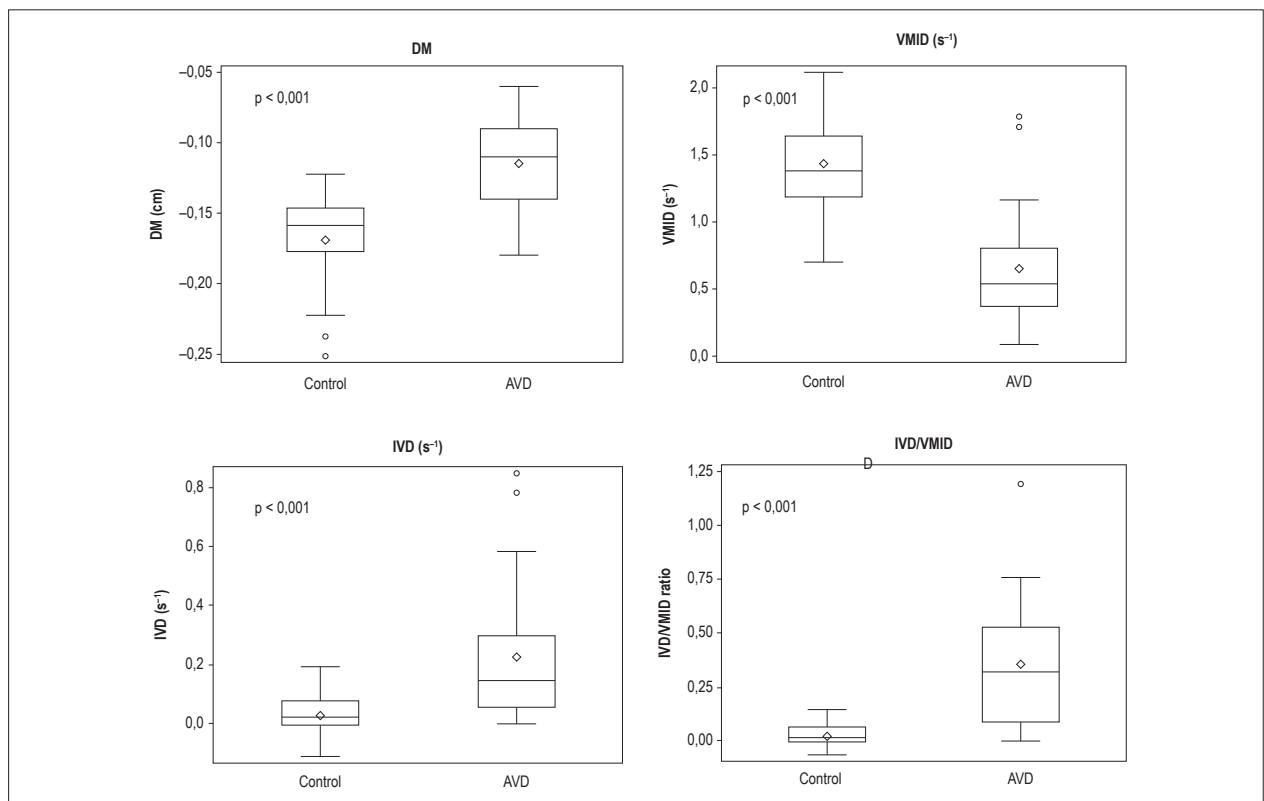


Figura 4 – Box plots das variáveis do deslocamento da junção atrioventricular (JAV) em pacientes com doença aórtica valvar e voluntários sadios. Em ambos os grupos, os box plots apresentam o limite inferior, o primeiro quartil (subdivisão inferior da caixa), mediana (linha horizontal), quartil superior (subdivisão superior da caixa) e limite superior para cada uma das variáveis do deslocamento da JAV – deslocamento máximo (DM); velocidade máxima em início de diástole (VMD); inclinação da melhor linha de ajuste da velocidade da JAV na diástase (IVD) e razão IVD/VMD. Os círculos indicam os valores atípicos (outliers) ($p < 0,0001$ para todos).

Discussão

Novos parâmetros relacionados à função do VE medidos por RMC, e avaliados neste estudo original, encontraram-se notavelmente anormais em pacientes com DVA. A avaliação da JAV mostrou que os pacientes com DVA apresentaram

deslocamento máximo significativamente menor, menor velocidade durante enchimento diastólico, e maior velocidade durante diástase quando comparados a indivíduos controle.

Saba et al.⁹ relataram alterações na função do VE avaliadas pela movimentação da JAV por RMC em pacientes com

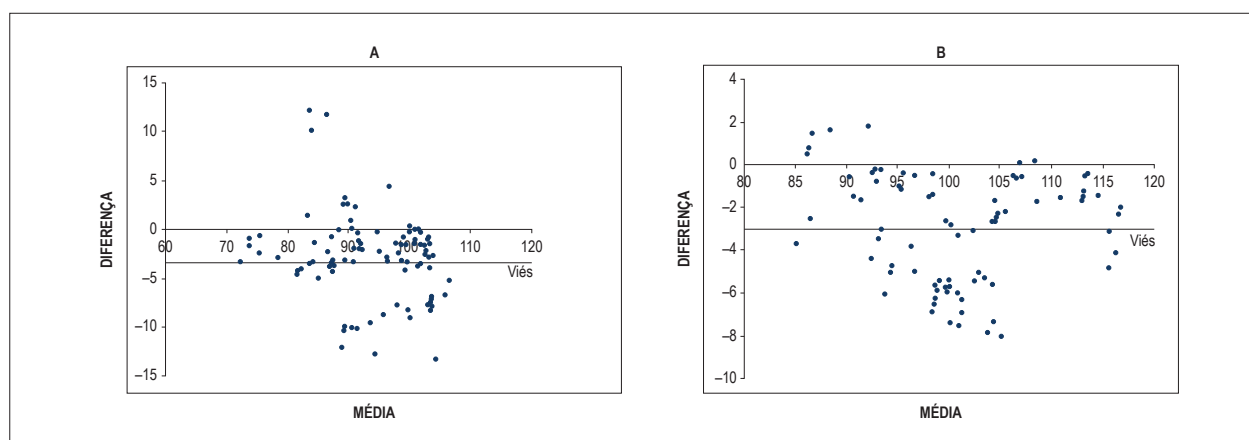


Figura 5 – Comparação entre observadores das medidas de deslocamento máximo (MD) em controles (A) e pacientes com doença valvar aórtica (B).

Tabela 4 – Variáveis do deslocamento da junção atrioventricular em pacientes com estenose aórtica e regurgitação aórtica

	Estenose	Regurgitação	p
DM (cm)	-0,130 ± 0,036	-0,093 ± 0,018	0,0026
VMID (s ⁻¹)	0,790 ± 0,479	0,470 ± 0,200	0,0312
IVD (s ⁻¹)	0,317 ± 0,262	0,097 ± 0,093	0,0075
IVD/VMID	0,440 ± 0,295	0,231 ± 0,252	0,0703

DM: deslocamento máximo; VMID: velocidade máxima em início de diástole; IVD: inclinação da melhor linha de ajuste da velocidade da junção atrioventricular na diástase.

Tabela 5 – Análise univariada e análise de regressão linear múltipla (valores de p) para a predição dos parâmetros de função diastólica derivados de medidas lineares

	DM		VMID		IVD		VDS/VMED	
	Univariada	Regressão linear múltipla	Univariada	Regressão linear múltipla	Univariada	Regressão linear múltipla	Univariada	Regressão linear múltipla
Idade	0,087		0,059		0,912		0,130	
Sexo	0,070		0,272		0,819	0,04	0,705	
Massa do VE	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001	0,001	< 0,001	0,002	0,003
VDFVE	< 0,001		< 0,001		0,366		0,154	
VSFVE	< 0,001		< 0,001		0,605		0,083	
FEVE	0,002		< 0,001		0,610		0,004	0,006
FC	0,886		0,645		< 0,001	0,081	0,025	
PAS	0,140		0,028		0,399		0,051	
PAD	0,190		0,616		0,846		0,232	

DM: deslocamento máximo; VMID: velocidade máxima em início de diástole; IVD: inclinação da melhor linha de ajuste da velocidade da junção atrioventricular na diástase; VE: ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica

cardiomiopatia hipertrófica em comparação a pacientes controles. Os resultados do nosso grupo controle foram similares aos relatados por esses autores, porém com valores um pouco mais altos por termos usados uma marca anatômica mais lateral. Ainda, nós usamos somente uma medida do deslocamento da JAV em vez de duas, adotando, assim, um ponto de referência mais bem definido da parede lateral da JAV, por um método mais simplificado.

Hipertrofia do VE e função diastólica

A hipertrofia do VE é um fator de risco de morbidade e mortalidade cardíaca reconhecido¹⁵ e está associada com distúrbios da função sistólica e/ou diastólica.¹⁶⁻¹⁸ Em pacientes com DVA, distúrbios da função diastólica e sistólica têm implicações importantes para a morbidade e mortalidade, antes e após substituição da válvula aórtica.¹⁶⁻²¹ No estudo de Lamb et al.,²² a fração de ejeção manteve-se

inalterada no grupo de pacientes com DVA grave, sugerindo que uma deterioração da fração de ejeção poderia ser considerada um sinal de doença grave e avançada,²² o que foi corroborado por outros autores.^{20,22} Após a substituição da válvula aórtica, a função diastólica do VE melhora, como indicado pelos parâmetros do fluxo transmitral.²² Em nossos resultados, nós detectamos não somente uma disfunção diastólica nos pacientes com DVA em comparação a controles normais, mas também demonstramos uma pior disfunção diastólica em pacientes com disfunção diastólica. A massa do VE correlacionou-se significativamente e independentemente com todas as medidas lineares da função diastólica avaliadas por RMC.

Avaliação da disfunção diastólica

O exame de ressonância magnética com contraste de fase permite a medida da velocidade de fluxo e dos volumes de fluxo através do orifício da válvula mitral, fornecendo um novo meio de avaliação da função diastólica. Apesar de ser uma ferramenta bem estabelecida para avaliar a disfunção sistólica, é raramente utilizada na prática clínica para avaliar a função diastólica do VE, o que pode demandar mais sequências específicas e um pós-processamento mais longo.⁷ Nesse sentido, em um estudo recentemente publicado por Dusch et al.,⁷ os autores usaram uma sequência SSFP no eixo horizontal, a qual denominaram encurtamento fracional longitudinal da parede média. Eles verificaram a porcentagem de encurtamento da distância entre a base do folheto anterior da válvula mitral até o endocárdio apical na diástole em relação à sístole, comparando essas medidas com o ecocardiograma de 80 pacientes com várias cardiomiopatias e diferentes graus de função diastólica.^{23,24} Em um método mais simples que o usado no presente estudo, Dusch et al.⁷ detectaram que encurtamento fracional longitudinal da parede média foi significativamente menor no grau II/III em comparação ao grau 0/I.

Nosso estudo apresenta muitas vantagens deste método novo e preciso para avaliar a função diastólica do VE. O método não requer uma sequência de aquisição ou programa de pós-processamento, e a função diastólica do VE pode ser facilmente avaliado pelo equipamento existente. A função diastólica do VE pode ser avaliada retrospectivamente se imagens adquiridas por cine-RM previamente tenham sido armazenadas.

Porém, nosso estudo tem várias limitações. Uma das principais limitações em termos de praticidade é a necessidade de serem realizadas 20 medidas lineares em cada fase do ciclo cardíaco. No entanto, o uso de programas mais automatizados permitiria na realização mais rápida das medidas. Outra limitação importante foi o fato de que as variáveis da movimentação da JAV e variáveis ecocardiográficas não terem sido diretamente correlacionadas. É possível que o deslocamento longitudinal do VE e a velocidade desse deslocamento possa sofrer influência da morfologia do VE. Contudo, as dimensões do VE medidas como volume e diâmetro finais do VE não tiveram efeito significativo sobre os parâmetros diastólicos. Além disso, os deslocamentos longitudinais do VE são, por definição, normalizados pela dimensão longitudinal do

VE, e outras dimensões são incorporadas às medidas de volume. Apesar das vantagens práticas de se usar este novo método para avaliação da função diastólica do VE, seria importante, em estudos futuros, avaliar sua acurácia em comparação a outros métodos existente na avaliação geral das doenças cardíacas que causam disfunção diastólica do VE, verificando a sensibilidade e a especificidade em classificar diferentes graus de disfunção diastólica. Outra limitação do presente estudo foi o número relativamente pequeno de pacientes com DVA.

Finalmente, nós demonstramos que a avaliação da função diastólica pode ser realizada por sequências SSFP por cine-RM adquiridas de rotina em exames de RMC, sem necessidade de adquirir sequências específicas adicionais ou uso de programas específicos. A incorporação desta técnica à rotina clínica melhoraria a capacidade da RMC em analisar a função diastólica, inclusive retrospectivamente a partir de imagens previamente adquiridas por RMC.

Conclusão

O encurtamento longitudinal do VE é uma técnica rápida e confiável para avaliação da disfunção diastólica em pacientes com DVA que pode ser realizada em estudos de RMC de rotina sem necessidade de programas específicos ou sofisticados.

A curva de movimentação da JAV mostrou diferenças significativas em todos os parâmetros de função diastólica analisados entre pacientes com DVA e controles normais. Mais estudos são necessários para confirmar o valor do método em outras doenças cardíacas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ribeiro SM, Azevedo Filho CF, Sampaio R, Tarasoutchi F, Grinberg M, Kalil-Filho R, Rochitte CE; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Ribeiro SM, Azevedo Filho CF, Rochitte CE; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Azevedo Filho CF, Sampaio R, Tarasoutchi F, Grinberg M, Kalil-Filho R.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação Zerbini.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Pós-doutorado de Sergio Marrone Ribeiro pela Universidade de São Paulo – USP.

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002;105(11):1387-93.
2. Aurigemma GP. Diastolic heart failure—a common and lethal condition by any name. *N Engl J Med*. 2006;355(3):308-10.
3. Maurer MS, Burkhardt D, Fried LP, Gottdiener J, King DL, Kitzman DW. Ventricular structure and function in hypertensive participants with heart failure and a normal ejection fraction: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(9):972-81.
4. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(8):768-77.
5. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riad A, Weitmann K, et al. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation*. 2008;117(16):2051-60.
6. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(4):300-5.
7. Dusch MN, Thadani SR, Dhillon GS, Hope MD. Diastolic function assessed by cardiac MRI using longitudinal left ventricular fractional shortening. *Clinical Imaging*. 2014;38(5):666-8.
8. Lamb HJ, Beyerbach HP, de Roos A, van der Laarse A, Vliegen HW, Leijes F, et al. Left ventricular remodeling early after aortic valve replacement: differential effects on diastolic function in aortic valve stenosis and aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(12):2182-8.
9. Saba SC, Chung S, Bhagavatula S, Donnino R, Srichai MB, Saric M, et al. A novel and practical cardiovascular magnetic resonance method to quantify mitral annular excursion and recoil applied to hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16:35.
10. Okayama S, Nakano T, Uemura S, Fujimoto S, Somekawa S, Watanabe M, et al. Evaluation of left ventricular diastolic function by fractional area change using cine cardiovascular magnetic resonance: a feasibility study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:87.
11. Kawaji K, Codella NC, Prince MR, Chu CW, Shaloor A, LaBounty TM, et al. Automated segmentation of routine clinical cardiac magnetic resonance imaging for assessment of left ventricular diastolic dysfunction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(6):476-84.
12. Rath VK, Doyle M, Yamrozik J, Williams RB, Caruppanan K, Truman C, et al. Routine evaluation of left ventricular diastolic function by cardiovascular magnetic resonance: a practical approach. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008 Jul 8;10:36.
13. Fernandes VR, Edvardsen T, Rosen BD, Carvalho B, Campos O, Cordeiro MA, et al. The influence of left ventricular size and global function on regional myocardial contraction and relaxation in a population free of cardiovascular disease: a tagged CMR study of the MESA cohort. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2007;9(6):921-30.
14. Neizel M, Korosoglou G, Lossnitzer D, Kühl H, Hoffmann R, Ocklenburg C, et al. Impact of systolic and diastolic deformation indexes assessed by strain-encoded imaging to predict persistent severe myocardial dysfunction in patients after acute myocardial infarction at follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(13):1056-62.
15. 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.
16. Villari B, Hess OM, Kaufmann P, Krogmann ON, Grimm J, Krayenbuehl HP. Effect of aortic valve stenosis (pressure overload) and regurgitation (volume overload) on left ventricular systolic and diastolic function. *Am J Cardiol*. 1992;69(9):927-34.
17. Lund O, Flø C, Jensen FT, Emmertsen K, Nielsen TT, Rasmussen BS, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in aortic stenosis. *Eur Heart J*. 1997;18(12):1977-87.
18. Villari B, Vassalli G, Monrad ES, Chiariello M, Turina M, Hess OM. Normalization of diastolic dysfunction in aortic stenosis late after valve replacement. *Circulation*. 1995;91(9):235-8.
19. Kumpuris AG, Quinones MA, Waggoner AD, Kanon DJ, Nelson JG, Miller RR. Importance of preoperative hypertrophy, wall stress and end-systolic dimension as echocardiographic predictors of normalization of left ventricular dilatation after valve replacement in chronic aortic insufficiency. *Am J Cardiol*. 1982;49(5):1091-100.
20. Faggino P, Rusconi C, Ghizzoni G, Sabatini T. Left ventricular remodeling and function in adult aortic stenosis. *Angiology*. 1994;45(12):1033-8.
21. Bech-Hanssen O, Wallentin I, Houltz E, Suurkula MB, Larsson S, Caidahl K. Gender differences in patients with severe aortic stenosis: impact on preoperative left ventricular geometry and function, as well as early postoperative morbidity and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(1):24-30.
22. Lamb HJ, Beyerbach HP, van der Laarse A, Stoel BC, Doornbos J, van der Wall EE, et al. Diastolic dysfunction in hypertensive heart disease is associated with altered myocardial metabolism. *Circulation*. 1999;99(17):2261-7.
23. Karwatowski SP, Brecker SJD, Yang GZ, Firmin DN, Sutton MSJ, Underwood SR. Mitral valve flow measured with cine MR velocity mapping in patients with ischemic heart disease: comparison with Doppler echocardiography. *J Magn Reson Imaging*. 1995;5(1):89-92.
24. Pluim BM, Lamb HJ, Kayser HW, Leijes F, Beyerbach HP, Zwinderman AH, et al. Functional and metabolic evaluation of the athlete's heart using magnetic resonance imaging and dobutamine stress magnetic resonance spectroscopy. *Circulation*. 1998;97(7):666-72.



Novos Paradigmas na Avaliação da Função Diastólica pela Ressonância Magnética Cardíaca na Valvopatia Aórtica

New Paradigms in the Evaluation of Diastolic Function by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Aortic Valvopathy

Vera Maria Cury Salemi,¹ Marcelo Dantas Tavares de Melo,^{1,2} José de Arimatéia Batista Araujo Filho¹

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil
Universidade Federal da Paraíba,² João Pessoa, PB – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Encurtamento Longitudinal do Ventrículo Esquerdo por Cine-RMC para Avaliação da Função Diastólica em Pacientes com Doença Valvar Aórtica.

A análise não invasiva da função diastólica do ventrículo esquerdo é um desafio na prática clínica. A estimativa da constante de tempo do relaxamento isovolumétrico – ou constante de Tau – é o melhor e mais bem estabelecido parâmetro para análise da função diastólica ventricular. Porém, tal medida é realizada de forma invasiva e de aquisição bastante laboriosa.¹ Na prática clínica, dentre todos os exames complementares que podem ser utilizados para avaliação da função diastólica, o ecocardiograma é considerado a ferramenta-chave, validado em relação às curvas de pressão-volume pelo cateterismo, restringindo a avaliação invasiva para casos excepcionais.² Assim, o ecocardiograma permanece como método não invasivo de primeira linha, fornecendo dados de disfunção diastólica precoce por meio de índices que refletem o relaxamento, a complacência e, ainda, medidas indiretas das pressões de enchimento ventricular.

As últimas recomendações da avaliação da disfunção diastólica pela ecocardiografia basicamente incluem a análise do ventrículo esquerdo sem alterações estruturais e com fração de ejeção preservada, assim como um fluxograma para os casos de redução da fração de ejeção/alteração estrutural do ventrículo esquerdo. Porém, a classificação do grau de disfunção diastólica e sua aplicação no manejo terapêutico nas valvopatias continua controversa.^{3,4} Além disso, a estenose aórtica pode estar associada à calcificação do anel mitral, que pode levar à redução da área do orifício mitral, com aumento da velocidade diastólica transmitral precoce (E). A velocidade do anel mitral lateral tecidual (e'), por sua vez, pode estar reduzida por limitação da excursão da cúspide posterior, o que se traduz em aumento artificial da relação E/ e' . Já na insuficiência aórtica, o jato do refluxo aórtico pode interferir no fluxo mitral; quando importante, tal interferência pode levar ao padrão de enchimento ventricular do tipo restritivo. Sendo assim, a acurácia da E/ e' torna-se questionável.⁵

O presente estudo propõe a avaliação da função diastólica com base na análise da movimentação longitudinal do ventrículo esquerdo (VE) quantificada pela ressonância magnética cardíaca (RMC).⁶ A população do estudo consiste em três grupos, de acordo com o estresse hemodinâmico: estenose aórtica (aumento importante da pós-carga), insuficiência aórtica (aumento consistente da pré-carga), ambas valvopatias comparadas com um grupo saudável. As valvopatias em conjunto formaram um grupo comparativo com o controle. Esse estudo demonstrou, pela análise do movimento longitudinal do VE, que tal movimentação encontrava-se reduzida em pacientes com valvopatia aórtica em relação ao grupo-controle e que, dentre os valvopatas, os pacientes com insuficiência aórtica apresentam valores menores que os dos pacientes com estenose.

A RMC é uma atrativa modalidade de imagem, capaz de fornecer dados morfológicos, funcionais, perfusionais e de caracterização tecidual em um único exame, com resolução espacial incontestável. Na avaliação da função diastólica, técnicas recentes têm alcançado resultados encorajadores, especialmente aquelas que se baseiam na avaliação do *strain* miocárdico por monitoramento de dados (*feature-tracking*). No entanto, a necessidade de melhorias no pós-processamento de imagem e nos tempos de aquisição, somada à limitada disponibilidade e ao relativo alto custo dos *softwares* empregados, cerceiam a maior abrangência dessas tecnologias relativamente novas na prática clínica.⁷ É nesse contexto que o elegante estudo de Ribeiro et al.⁶ se insere e tem sua maior força: no custo-benefício de quatro variáveis obtidas de maneira simples e rápida no plano de quatro câmaras para avaliação indireta da disfunção diastólica, sem necessidade de sequências específicas adicionais ou uso de programas exclusivos. No entanto, antes de propor a incorporação desta técnica à rotina clínica, algumas importantes considerações metodológicas são imperativas. Sabemos que o encurtamento longitudinal do ventrículo medido por RMC é classicamente relacionado com a função sistólica ventricular e, mais recentemente, foi associado também à disfunção diastólica medida pela ecocardiografia, mesmo em pacientes com fração de ejeção preservada.⁸⁻¹⁰

Apesar disso, os autores não correlacionaram diretamente as variáveis da movimentação longitudinal ventricular às variáveis eco-Dopplercardiográficas, dados de ampla e disseminada importância na investigação não invasiva da disfunção diastólica, ou às variáveis invasivas para validação dessas medidas.¹⁰ Embora os autores tenham assumido tal fato como uma

Palavras-chave

Ecocardiografia; Estenose Aórtica; Função Diastólica; Ressonância Magnética Cardíaca; Valvopatia Aórtica.

Correspondência: Vera Maria Cury Salemi •

Av. Jandira, 185. apto. 41B, CEP 04080000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: verasalemi@uol.com.br.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190903>

importante limitação do estudo, tal ausência impossibilita a estimativa de acurácia, sensibilidade, especificidade e valores preditivos dessa metodologia. Outrossim, a falta de avaliação da concordância interobservadores e de validação interna e externa, associada ao fato de o grupo-caso ser composto por uma população significativamente heterogênea (estenose e insuficiência valvar), exige que tais resultados sejam interpretados com extrema cautela, não podendo ser extrapolados para outras amostras ou distintas cardiomiopatias antes de serem clinicamente validados. Outro dado relevante é ser consensualmente aceito que pacientes com valvopatia aórtica grave, seja estenose ou insuficiência, já com alteração morfológica e da complacência ventricular, encontram-se sintomáticos. Os pacientes com valvopatia aórtica avançada apresentam maior massa ventricular e redução da fração de ejeção, quando comparados com o

grupo saudável. Nesse contexto, é esperado que medidas de função sistólica e diastólica estejam diferentes em relação ao grupo-controle saudável.

Como sugestão para futuros trabalhos, a inclusão de outras variáveis facilmente obtidas nas sequências básicas de RMC, como volume do átrio esquerdo (um marcador crônico de disfunção diastólica e de risco cardiovascular) ou a presença de realce tardio do VE (indicador de fibrose como potencial substrato para comprometimento miocárdico), certamente enriqueceria o debate sobre o papel da RMC na disfunção diastólica do VE. Além disso, seria interessante a sua validação por métodos clinicamente utilizados, como medidas invasivas da constante de Tau, ou por parâmetros ecocardiográficos, que são medidas já validadas para análise da função diastólica em diferentes cardiopatias.

Referências

1. Bai X. Calculation of left ventricular relaxation time constant-Tau in humans by continuous-wave Doppler. *Open Cardiovasc Med J*. 2008;2:9-11.
2. Nagueh SF, Abraham TP, Aurigemma GP, Bax JJ, Beladan C, Browning A, et al. for Diastolic Function Assessment Collaborators. Interobserver variability in applying American Society of Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging 2016 Guidelines for estimation of left ventricular filling pressure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(1):e008122.
3. Parikh KS, Sharma K, Fiuzat M, Surks HK, George JT, Honarpour N, et al. Heart failure with preserved ejection fraction expert panel report: current controversies and implications for clinical trials. *JACC Heart Fail*. 2018;6(8):619-32.
4. Almeida JG, Fontes-Carvalho R, Sampaio F, Ribeiro J, Bettencourt P, Flachskampf FA, et al. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(4):380-6.
5. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314.
6. Ribeiro SM, Azevedo Filho CFd, Sampaio R, Tarasoutchi F, Grinberg M, Kalil Filho R, et al. Longitudinal shortening of the left ventricle by cine-CMR for assessment of diastolic function in patients with aortic valve disease. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(2):284-292.
7. Chamsi-Pasha MA, Zhan Y, Debs D, Shah DJ. CMR in the evaluation of diastolic dysfunction and phenotyping of HFpEF: current role and future perspectives. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2019 Jun 8. pii: S1936-878X(19)30373-0.
8. Kurita A, Kono K, Morita H. Diastolic cardiac function is synonymous with long-axis systolic function: a novel concept in cardiac function. *Echocardiography*. 2012;29(4):397-402.
9. Dusch MN, Thadani SR, Dhillon GS, Hope MD. Diastolic function assessed by cardiac MRI using longitudinal left ventricular fractional shortening. *Clinical Imaging*. 2014;38(5):666-8.
10. Saba SC, Chung S, Bhagavatula S, Donnino R, Srichai MB, Saric M, et al. A novel and practical cardiovascular magnetic resonance method to quantify mitral annular excursion and recoil applied to hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014 May 20;16:35.



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

Impacto do Tabagismo Passivo na Resposta Pressórica à Epinefrina e Felipressina em Ratos Hipertensos 1K1C Tratados ou não com Atenolol

Passive Cigarette Smoking Impact on Blood Pressure Response to Epinephrine and Felypressin in 1K1C Hypertensive Rats Treated or not with Atenolol

Camila A. Fleury,¹ Elizandra P. M. Almeida,¹ Thiago J. Dionísio,¹ Adriana M. Calvo,¹ Gabriela M. Oliveira,¹^{ID} Sandra L. Amaral,² Carlos F. Santos,¹^{ID} Flávio A. C. Faria¹

Faculdade de Odontologia de Bauru - Universidade de São Paulo - Ciências Biológicas - Farmacologia,¹ Bauru, SP - Brasil

Programa Conjunto de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas - Departamento de Educação Física - Faculdade de Ciências - Universidade Estadual de São Paulo,² Bauru, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: O tabagismo geralmente está associado à hipertensão e pode modificar a resposta vasoconstritora.

Objetivo: O presente estudo teve como objetivo analisar e comparar a interação do tabagismo passivo e hipertensão sobre os efeitos da epinefrina e felipressina na pressão arterial após injeção intravascular.

Métodos: Ratos Wistar machos de 45 dias tiveram a artéria renal principal esquerda parcialmente obstruída e o rim direito removido (modelo 1K1C). Os ratos foram colocados na câmara para exposição ao tabagismo passivo (10 cigarros) durante 10 minutos (6 dias por semana). Ratos hipertensos receberam atenolol (90 mg/kg/dia) por gavagem durante duas semanas. A resposta hipotensora e hipertensiva, a duração da resposta e a frequência cardíaca foram registradas a partir da medida dos valores diretos da pressão arterial. O nível de significância foi de 5%.

Resultados: O tabagismo passivo aumentou a resposta hipertensiva máxima à epinefrina em ratos normotensos e ratos 1K1C tratados com atenolol e à felipressina apenas em ratos 1K1C tratados com atenolol; também reduziu a resposta hipotensiva à epinefrina. A epinefrina aumentou a frequência cardíaca em ratos fumantes passivos ou não-fumantes, normotensos e hipertensos. Comparando os dois vasoconstritores, a epinefrina apresentou maior resposta hipertensiva em fumantes normotensos, ratos 1K1C fumantes e não fumantes tratados com atenolol. No entanto, em ratos normotensos e não fumantes, a felipressina apresentou um efeito hipertensivo maior e mais prolongado.

Conclusões: Nossos resultados sugerem que o tabagismo passivo pode reduzir a vasodilatação da epinefrina e aumentar a resposta hipertensiva quando comparado à felipressina. Portanto, a felipressina pode ser segura para pacientes hipertensos, com o objetivo de evitar a interação entre taquicardia e atenolol, mas para pacientes normotensos e não-fumantes, a epinefrina pode ser mais segura que a felipressina. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):295-303)

Palavras-chave: Tabagismo; Hipertensão; Ratos; Felipressina; Epinefrina; Atenolol; Poluição por Fumaça de Tabaco; Nicotina/efeitos adversos.

Abstract

Background: Cigarette smoking is usually associated with hypertension and may modify vasoconstrictor response.

Objective: The present study aimed to analyze and compare the interaction of passive cigarette smoking and hypertension on epinephrine and felypressin blood pressure effects after intravascular injection.

Methods: 45-day male Wistar rats had the main left renal artery partially constricted and the right kidney removed (1K1C model). Rats were placed in the chamber for exposition to passive cigarette smoking (10 cigarettes) during 10 min (6 days a week). Hypertensive rats received atenolol (90 mg/kg/day) by gavage for two weeks. Hypotensive and hypertensive response, response duration and heart rate were recorded from direct blood pressure values. The significance level was 5%.

Results: Passive cigarette smoking increased maximal hypertensive response to epinephrine in normotensive and 1K1C-atenolol treated rats and to felypressin only in 1K1C-atenolol treated rats; it also reduced epinephrine hypotensive response. Epinephrine increased heart rate in normotensive and hypertensive passive smokers or non-smoker rats. Comparing the two vasoconstrictors, epinephrine showed greater hypertensive response in normotensive smokers, 1K1C-atenolol treated smokers and non-smokers. However, in normotensive-nonsmoker rats, felypressin showed a greater and longer hypertensive effect.

Conclusions: Our results suggest that passive cigarette smoking may reduce epinephrine vasodilation and increase hypertensive response when compared to felypressin. Therefore, felypressin may be safe for hypertensive patients to avoid tachycardia and atenolol interaction, but for normotensive and non-smoker patients, epinephrine may be safer than felypressin. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):295-303)

Keywords: Tobacco Use Disorder; Hypertension; Rats; Felypressin; Atenolol; Epinephrine; Tobacco Smoke Pollution; Nicotine/adverse effects.

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

Correspondência: Carlos F. Santos •

Faculdade de Odontologia de Bauru - Universidade de São Paulo - Ciências Biológicas - Farmacologia - Alameda Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75.

CEP 17012-901, Bauru, SP - Brasil

E-mail: cfsantos@fob.usp.br

Artigo recebido em 25/06/2018, revisado em 18/12/2018, aceito em 24/04/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180433>

Introdução

Drogas vasoconstritoras são essenciais para procedimentos odontológicos e médicos realizados sob anestesia local, uma vez que o anestésico local deve permanecer em contato com nervos sensíveis. Um único cartucho anestésico local administrado por via intravascular pode ser fatal.¹ Portanto, os vasoconstritores também são utilizados para evitar sua absorção e efeitos adversos: convulsões, arritmia e parada cardíaca. Existem estudos indicando absorção de vasoconstritores e efeitos sistêmicos. A epinefrina pode ser detectada no plasma após a infiltração e pode aumentar a frequência cardíaca em indivíduos normais.² Não há dados clínicos comparando a eficácia ou segurança da epinefrina e da felipressina, mas há evidências de que anestésicos locais isolados resultam em um controle da dor mais curto e de baixa qualidade.³

Os fármacos vasoconstritores apresentam efeitos sistêmicos que podem ser críticos em pacientes com doenças cardiovasculares: vasoconstrição coronariana, taquicardia, aumento da força de contração cardíaca etc. Esses efeitos estão relacionados à causa mais comum de morte no mundo moderno: ataque cardíaco, derrame e trombose; e os pacientes geralmente apresentam doenças multifatoriais. O tabagismo e a hipertensão estão incluídos no algoritmo do Programa Nacional de Educação em Colesterol para prever o risco de doenças cardiovasculares, tratando ambos como causas modificáveis de aterosclerose nos esforços de prevenção.⁴ A OMS estima que a prevalência global de adultos que fumam qualquer produto de tabaco é de 36% para homens adultos e 8% para mulheres adultas.⁵

O número de cigarros apresenta correlação positiva com valores mais altos da pressão arterial, mas não com a frequência cardíaca.⁶ A nicotina também afeta o sistema nervoso autônomo, com um efeito diferente dos cigarros.⁷ A liberação de catecolaminas e lipoproteínas ateroscleróticas estão aumentados nos níveis sanguíneos de pacientes fumantes. Portanto, as drogas vasoativas presentes alteram a resposta vascular de fumantes, uma vez que a via do óxido nítrico (NO) e os sistemas adrenérgicos e colinérgicos são afetados.⁸ Embora a epinefrina seja considerada a droga vasoconstritora mais segura para pacientes com doença cardiovascular pela *American Dental Association*,⁹ os pacientes em tratamento com betabloqueador que fumam cigarros devem ser tratados de maneira diferente.

A felipressina pode ser um vasoconstritor alternativo seguro nessas populações, uma vez que é um vasoconstritor não-adrenérgico. Não há relato de interação entre tabagismo e vasopressina. Um estudo anterior demonstrou efeito hipertensivo reduzido da felipressina em ratos tratados com atenolol.¹⁰ Para aumentar o conhecimento sobre a segurança da epinefrina e da felipressina, este estudo tentou testá-las com administração intravascular isolada para simular o erro máximo na anestesia local, fornecendo informações para a formulação de soluções anestésicas locais mais seguras. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar e comparar os efeitos da injeção direta intravenosa de epinefrina e felipressina na pressão sanguínea de ratos fumantes ou não fumantes, normotensos, hipertensos, e hipertensos tratados com atenolol.

Métodos

Para o presente estudo, todas as regras para pesquisa com animais foram revisadas e aprovadas antes das experiências pelo comitê de ética institucional (protocolo nº 010/2010). Ratos machos Wistar pesando de 140 a 320 g, fornecidos pelo biotério da Faculdade de Odontologia de Bauru, foram utilizados em todos os grupos deste estudo.

O método experimental de hipertensão, medidas arteriais indiretas e diretas da PA foram realizadas conforme descrito anteriormente.¹⁰ Todos os ratos receberam dieta normal, acesso livre a água e alimentos e foram submetidos a 12 horas de ciclo claro/escuro. Ratos pesando de 110 a 150 g foram anestesiados com injeção de ketamina (50 mg/kg de peso, im, Dopalen® – Sespo Indústria e Comércio Ltda., Divisão Vetbrands de Saúde Animal – Jacareí, São Paulo, Brasil) mais xilazina (10 mg/kg de peso, im, Anasedan® – Sespo). A artéria renal esquerda foi isolada e um clipe de prata de 0,25 mm foi instalado ao seu redor, e o rim direito foi completamente removido. Foram injetados 40.000 UI de antibiótico para animais de pequeno porte (Fontoura Wyeth S.A. – São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil). Vale ressaltar que a cirurgia para implante dos cliques nas artérias renais foi realizada em 10 animais por grupo, ou seja, 120 ratos. No entanto, cada grupo foi constituído por 6 animais, já que parte dos ratos não apresentava pressão arterial sistólica acima de 150 mmHg. Portanto, 72 foi o número total de animais utilizados no estudo e não houve critérios para a definição desta amostra, sendo definida por conveniência.

Método de Tabagismo Passivo

O tabagismo passivo foi realizado com base em estudos prévios de indução de enfisema.¹¹ Um dia após a indução da hipertensão, os ratos foram intoxicados 1 vez ao dia (10 cigarros por período de exposição) 6 dias por semana. O protocolo de exposição consistiu em confinar 10 ratos na câmara de inalação durante 10 minutos com ventilação por ar comprimido (10 L/min).

Medidas Indiretas e Diretas da Pressão Arterial

Os ratos 1K1C foram aquecidos em gaiolas individuais com resistência elétrica e manguitos pneumáticos foram instalados na cauda e conectados a um sistema digital para registro indireto da pressão arterial (*Physiological Pressure Transducer*, ADInstruments Pty. Ltd. – Dunedin, Otago, Nova Zelândia). Os ratos que apresentaram pressão arterial sistólica igual ou superior a 150 mmHg em medida indireta 15 dias após a cirurgia com clipe foram aceitos no grupo hipertenso ou tratados com atenolol (90 mg/kg/dia; Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos – Itapira, São Paulo, Brasil) administrado por gavagem em 1 mL por 2 semanas.

Todos os grupos tiveram a pressão arterial direta medida de 28 a 35 dias após a cirurgia com clipe, ou tempo equivalente no grupo controle: após anestesia com ketamina/xilazina, um cateter de polietileno PE-50 (Clay Adams – Franklin Lakes, Nova Jersey, EUA) com solução salina com a extremidade externa ocluída, foi implantado na artéria carótida esquerda e na veia jugular direita. O cateter arterial foi conectado a um transdutor de pressão

acoplado ao sistema de registro invasivo da pressão arterial, utilizando o software apropriado (*Physiological Pressure Transducer*; PowerLab 4/30; Chart Pro – ADInstruments Pty. Ltd). Os experimentos de injeção intravenosa de drogas vasoconstritoras foram realizados com ratos anestesiados logo após o implante do cateter. Um esquema do experimento é detalhado na Figura 1.

Curvas Dose-Resposta à Epinefrina e Felipressina

Epinefrina exógena (Adren® – Hipolabor Farmacêutica Ltda – Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil), diluída em solução salina, foi injetada em doses de 80, 160, 320, 640 e 1.280 ng em bolus através do cateter venoso para a obtenção das curvas dose-resposta. A felipressina isolada (Dentsply Farmacêutica, Catanduva, São Paulo, Brasil) foi utilizada em doses de 0,125, 0,25, 0,5, 1, 2 e 3 mUI. Injeções intravenosas em ordem aleatória foram realizadas após um intervalo de 3 minutos para cada resposta para estabilizar a pressão arterial. Os animais foram sacrificados com injeção intravenosa de doses excessivas do anestésico tiopental (Thiopentax®, Cristália – Produtos Químicos e Farmacêuticos). Os seguintes parâmetros foram analisados utilizando os valores de PAM ($PAM = 1/3$ da Pressão Sistólica + $2/3$ da Pressão Diastólica): resposta hipotensiva mínima, resposta hipertensiva máxima e duração da resposta. A duração foi determinada utilizando alterações pressóricas globais, uma vez que a epinefrina apresenta uma resposta complexa à pressão arterial onde há um pico hipertensivo seguido de resposta hipotensora e normalização; estudos anteriores esclareceram esse padrão.¹⁰ A frequência cardíaca foi registrada 30s após a injeção, durante um minuto, para

evitar viés causado por maior duração ou grandes alterações da pressão arterial, uma vez que o programa utilizou a pressão pulsátil para determinar esses parâmetros. Para comparar a epinefrina e a felipressina, foram utilizadas doses correspondentes a 1, 2, 4 e 8 cartuchos de anestésico local que seriam administrados aos ratos. Utilizou-se a seguinte fórmula: $D = 18.000$ (para epinefrina*) ou 54 mUI (para felipressina*) $\times 4.286 \times 10^{-3}$ (uma correção de peso de humanos (70 kg) para ratos (300 g).

Estatística

Para todos os grupos, $n = 6$. Os resultados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP) para dados com distribuição normal de acordo com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Nos casos em que a distribuição normal não ocorreu em um grupo ou mais, os dados foram apresentados como mediana $\pm$ intervalo interquartil.

Quando mais de uma resposta foi obtida do mesmo animal, foi utilizada a análise de variância de uma via para medidas repetidas (ANOVA de uma via para medidas repetidas). Para comparar curvas completas de dois ou mais grupos, foi utilizada a análise de variância de duas vias para medidas repetidas (ANOVA de duas vias para medidas repetidas). Quando houve diferença significativa entre as doses em cada curva ou em grupos independentes e distribuição normal, a comparação foi realizada pelo método de Holm-Sidak ou Tukey. Para resultados não paramétricos, foram utilizados os testes de Mann-Whitney

* conteúdo total em um cartucho anestésico local

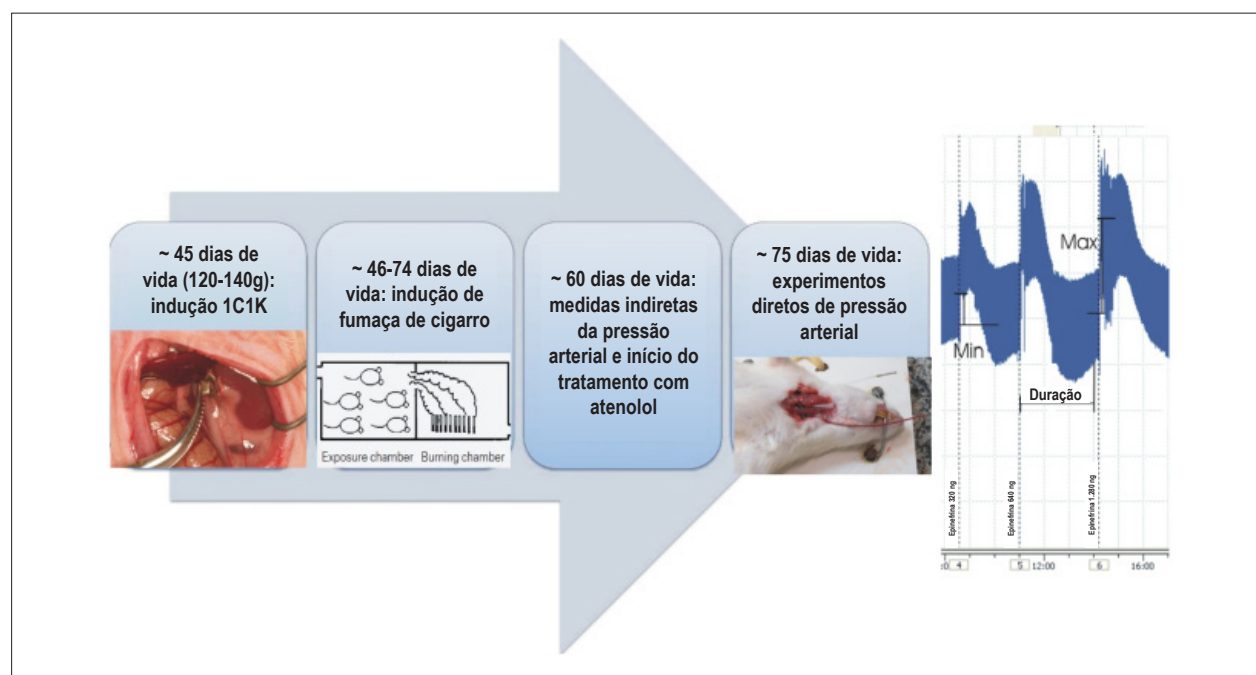


Figura 1 – Protocolo esquemático do estudo: ratos com 45 dias de idade foram submetidos a implante de clipe (indução de hipertensão 1K1C); no dia seguinte, os grupos de fumantes foram expostos à fumaça do cigarro; aos 60 dias de vida, a pressão arterial foi medida por meios indiretos e o tratamento com atenolol foi iniciado; aproximadamente aos 75 dias de vida foram realizados experimentos diretos de pressão arterial. Um exemplo do registro pulsátil após a administração de epinefrina detalha como os parâmetros foram calculados.

e Kruskal-Wallis. O nível de significância neste estudo foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$). Todos os testes foram realizados utilizando-se o software STATISTICA (StatSoft South América).

Resultados

Os valores básicos da pressão arterial durante os primeiros cinco minutos estão resumidos na Tabela 1, e foram usados como referência inicial. O atenolol reduziu de forma significativa a pressão arterial em animais hipertensos, cujos

valores ainda eram significativamente mais altos do que nos animais controle.

Resposta Hipertensiva Máxima

As curvas de resposta hipertensiva máxima para epinefrina e felipressina, em fumantes versus não fumantes, são mostradas na Figura 2. O fumo aumentou significativamente as respostas hipertensivas máximas à epinefrina em ratos normotensos e tratados com atenolol. O fumo aumentou de forma significativa a resposta hipertensiva máxima à felipressina apenas no grupo tratado com atenolol.

Tabela 1 – Valores basais

		Peso (g)	PA média (mmHg)	PA sistólica (mmHg)	PA diastólica (mmHg)	Frequência cardíaca (BPM)
Não fumante	Normotenso	285,00 ± 25,09	112,7 (101,7-118,8)	140,5 (123,2-144,0)	99,6 (93,1-103,4)	210,5 (194,1-225,1)
	1K1C hipertenso	297,83 ± 30,20	163,1 (155,3-177,7) ^a	201,1 (188,3-231,9) ^a	135,2 (127,9-148,6) ^a	205,9 (196,2-248,9)
	1K1C tratado com Atenolol	215,00 ± 34,29 ^a	148,9 (136,1-163,4) ^{a,b}	184,9 (175,3-201,2) ^{a,b}	132,5 (119,3-142,8) ^{a,b}	185,7 (176,5-207,7)
Fumante	Normotenso	302,50 ± 19,04	104,1 (93,6-112,4)	134,8 (119,2-145,2)	86,2 (81,6-95,8)	225,1 (206,2-249,4)
	1K1C hipertenso	250,58 ± 16,21 ^c	156,6 (152,7-160,3) ^a	194,35 (188,8-203,3) ^a	129,7 (126,5-145,3) ^a	219,7 (207,6-231,1)
	1K1C tratado com Atenolol	254,42 ± 21,86 ^c	126,2 (117,7-138,1) ^{a,b}	153,5 (148,6-167,5) ^{a,b}	106,1 (102,8-111,1) ^{a,b}	212,6 (200,0-218,7)

Peso - Média ± Desvio Padrão. Pressão Arterial e Frequência Cardíaca - Mediana (percentil 25°-75°). $p < 0,05$ comparado ao grupo normotenso. $b p < 0,05$ comparado ao grupo hipertenso. $c p < 0,05$ comparado com o respectivo grupo de não fumantes.

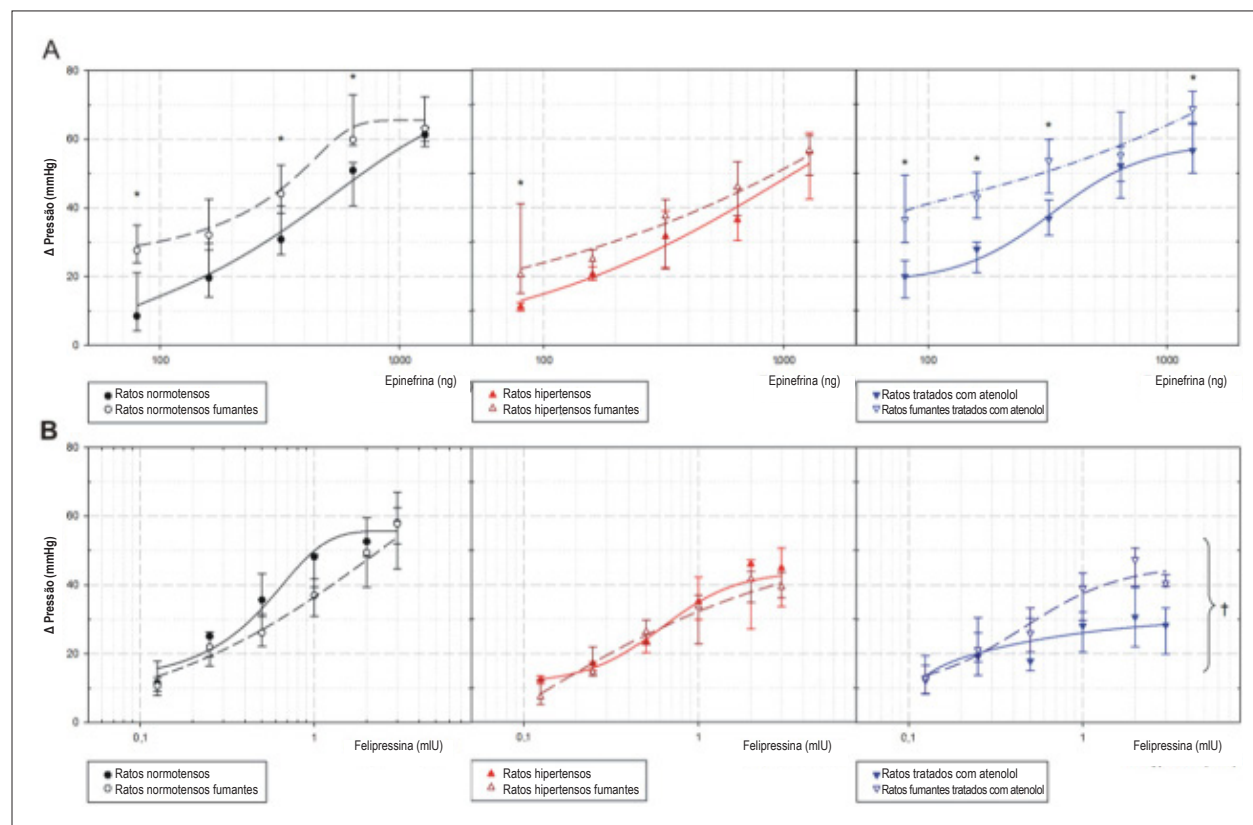


Figura 2 – Curvas de resposta hipertensiva máxima após injeção intravenosa em bolus de epinefrina (A) ou felipressina (B) em ratos normotensos não-fumantes e normotensos fumantes, 1K1C hipertensos não-fumantes e 1K1C hipertensos fumantes, 1K1C não-fumantes tratados com atenolol e 1K1C fumantes tratados com atenolol. $n = 6$ para todos os grupos. Mediana (25° percentil-75° percentil). * $p < 0,05$ vs. grupos não fumantes.

Resposta Hipotensiva Mínima

A Figura 3 mostra as curvas de resposta hipotensiva mínima à epinefrina. O fumo reduziu significativamente a resposta hipotensiva em ratos normotensos ($p < 0,05$). Houve uma redução significativa na resposta ao vasodilatador no grupo 1K1C tratado com atenolol após a administração de epinefrina. A felipressina, como esperado, não apresentou resposta hipotensiva significativa nos três grupos estudados (Figura 3B).

Frequência Cardíaca

A epinefrina causou um aumento significativo da frequência cardíaca em ratos normotensos e hipertensos 1K1C quando comparados aos valores basais de cada grupo, mas o fumo não alterou esse efeito (Figura 4A). Os ratos 1K1C tratados com atenolol não apresentaram alterações nesse parâmetro, provavelmente devido ao efeito antagonista do atenolol nos receptores β_1 . A felipressina mostrou redução significativa da frequência cardíaca em ratos normotensos não fumantes quando comparados com os valores basais (Figura 4B). O fumo aumentou significativamente a frequência cardíaca apenas em doses de 1 e 2 mUI de felipressina, quando comparado ao controle normotenso não fumante.

Duração da Resposta

A duração da resposta está descrita na Tabela 2. A felipressina apresentou uma duração significativamente maior das respostas de pressão arterial do que a epinefrina em todos os grupos estudados.

Comparação entre Epinefrina e Felipressina

Ao comparar as respostas da felipressina à epinefrina em cada grupo, a felipressina apresentou efeito hipertensivo reduzido nos ratos fumantes normotensos, ratos fumantes 1K1C tratados com atenolol e em não-fumantes 1K1C tratados com atenolol (Figura 5). Nos ratos hipertensos fumantes e não fumantes, não houve diferença significativa entre os dois vasoconstritores. Em ratos normotensos não fumantes,

a felipressina resultou em maior efeito hipertensivo em comparação com a epinefrina.

Discussão

Associamos o fumo à hipertensão e ao tratamento com atenolol na tentativa de reproduzir uma doença multifatorial. Com o objetivo de fornecer informações de segurança sobre o uso isolado de vasoconstritores administrados por via intravascular, os quais não podem ser testados em seres humanos, nosso estudo teve como finalidade testar se a epinefrina é contraindicada na população de fumantes e hipertensos e fornecer uma alternativa segura através da análise de efeitos sistêmicos. A epinefrina foi utilizada como vasoconstritor de escolha em pacientes hipertensos, segundo a *American Heart Association* (AHA),⁹ em comparação à felipressina, menos estudada e não relacionada ao sistema nervoso autônomo simpático.¹²

Nossos dados mostram que a epinefrina manteve as mesmas respostas à pressão arterial, em ratos fumantes hipertensos ou não-fumantes hipertensos sem tratamento com atenolol (Figuras 2A e 3), mas aumentou significativamente a frequência cardíaca (Figura 4A). Contudo, em ratos não-fumantes tratados com atenolol, a resposta da pressão arterial foi mais elevada em comparação com os fumantes. Considerando todos os dados sobre segurança da epinefrina em combinação com anestésico local na população hipertensa,¹³ nossos resultados sugerem que a resposta hipertensiva à epinefrina em ratos fumantes e não-fumantes hipertensos sem tratamento com atenolol permanece inalterada. Por outro lado, os ratos hipertensos, fumantes e tratados com atenolol, apresentaram medidas da pressão arterial significativamente maiores em comparação aos animais não tratados.

Ainda não está claro se o tabagismo aumenta os valores da pressão arterial, pois alguns estudos indicaram que o fumo pode potencializar um histórico familiar e aumentar os valores da pressão arterial sistólica, diastólica e média arterial.⁶ Em nosso estudo, os grupos de fumantes não apresentaram valores basais da pressão arterial aumentados em comparação com

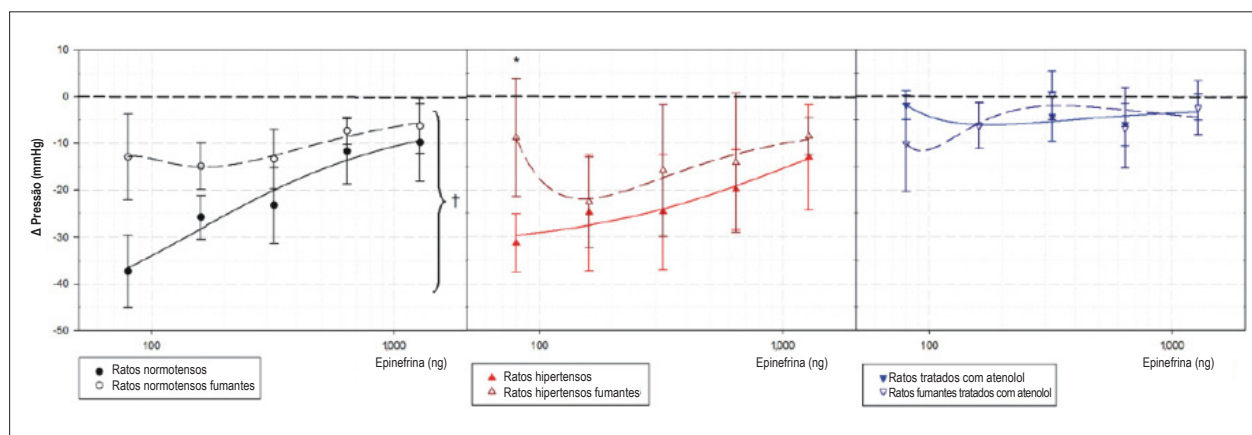


Figura 3 – Curvas de resposta hipotensiva mínima após injeção intravenosa em bolus de adrenalina em ratos controle não-fumantes e fumantes normotensos, 1K1C hipertensos não-fumantes e 1K1C hipertensos fumantes, 1K1C não fumantes tratados com atenolol e 1K1C fumantes tratados com atenolol. $n = 6$ Média $\pm$ desvio padrão. * $p < 0,05$ vs. grupos não fumantes.

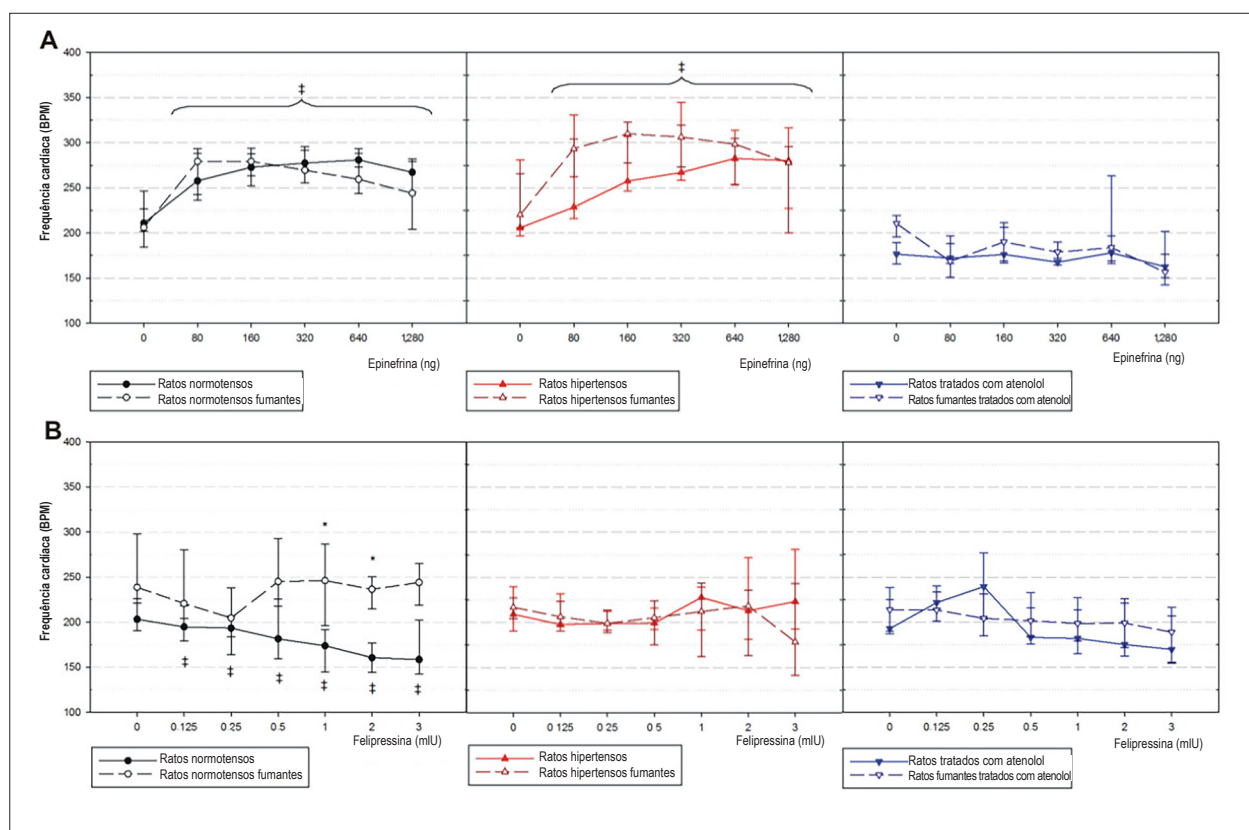


Figura 4 – Frequência cardíaca antes e depois da injeção via intravenosa em bolus de epinefrina (A) e felipressina (B) em ratos não-fumantes normotensos e fumantes normotensos, 1K1C hipertensos não-fumantes e 1K1C hipertensos fumantes, 1K1C não fumantes tratados com atenolol e 1K1C fumantes tratados com atenolol. $n = 6$ para todos os grupos. Mediana (25º percentil-75º percentil). * $p < 0,05$ vs. grupos não fumantes. ‡ $p < 0,05$ comparado aos valores basais.

Tabela 2 – Duração da resposta

Número de cartuchos	Normotenso				Hipertenso				Ratos tratados com atenolol			
	Não fumante		Fumante		Não fumante		Fumante		Não fumante		Fumante	
	Epinefrina	Felipressina	Epinefrina	Felipressina	Epinefrina	Felipressina	Epinefrina	Felipressina	Epinefrina	Felipressina	Epinefrina	Felipressina
1	453,5 (412-517)	905,2 (748,6-945)*	276,5 (214-298)	908 (880-948)*	297 (278-333)	911,5 (880-949)*	325,5 (277-492)	818,5 (610-876)*	291,5 (260-352)	811 (754-914)*	426 (382-470)	692,5 (552-738)*
2	427 (399-471)	1.042 (928,2-1.118,9)*	268,5 (256-302)	888,5 (796-947)*	421 (376-436)	979,5 (934-1012)*	344 (329-497)	875,5 (771-972)*	398 (345-444)	545 (496-708)*	498 (413-616)	960 (920-976)*
4	445 (378-466)	1.117 (1.050-1.184,4)*	287 (294-323)	1.004,5 (876-1.086)*	422,5 (351-464)	1.021 (920-1.080)*	475 (357-513)	954,5 (882-1.042)*	415,5 (380-453)	712 (552-858)*	421 (405-464)	938 (783-1.111)*
8	455 (423-506)	1.077,1 (983-1.193)*	353 (332-365)	1.066,5 (1.000-1.170)*	455 (425-538)	1.032,5 (1.011-1.229)*	472,5 (400-507)	1.087 (998-1.154)*	454 (393-489)	946 (800-1.103)*	511,5 (479-586)	1.063,5 (987-1.240)*

Duração da resposta (em segundos) após a administração intravascular de epinefrina ou felipressina (dose contida no número correspondente de cartuchos de anestésico local) nos grupos fumantes e não fumantes normotensos, 1K1C hipertensos e 1K1C atenolol ($n = 6$ para todos os grupos). Mediana (25º percentil-75º percentil). * $p < 0,05$ em comparação com epinefrina.

os não-fumantes (Tabela 1). A exposição ao fumo foi realizada durante 4 semanas, conforme o esperado, e esse tempo foi suficiente para alterar a resposta vasoconstritora. Os ratos foram submetidos à injeção intravascular de epinefrina ou felipressina sob anestesia com ketamina/xilazina; em um estudo anterior do nosso grupo discutiu-se que essa mistura reduzia a frequência cardíaca basal, mas não alterava as respostas da pressão arterial.¹⁰

A fumaça e a nicotina podem agir de maneira diversa; a nicotina parece reduzir a pressão sanguínea quando administrada agudamente, enquanto os produtos do fumo estão associados a valores aumentados da pressão arterial.⁷ O fumo passivo reduz o relaxamento do endotélio dependente da acetilcolina quando comparado ao não fumante.¹⁴ Nossos dados mostram que as respostas hipertensivas à epinefrina aumentaram em ratos fumantes normotensos e hipertensos

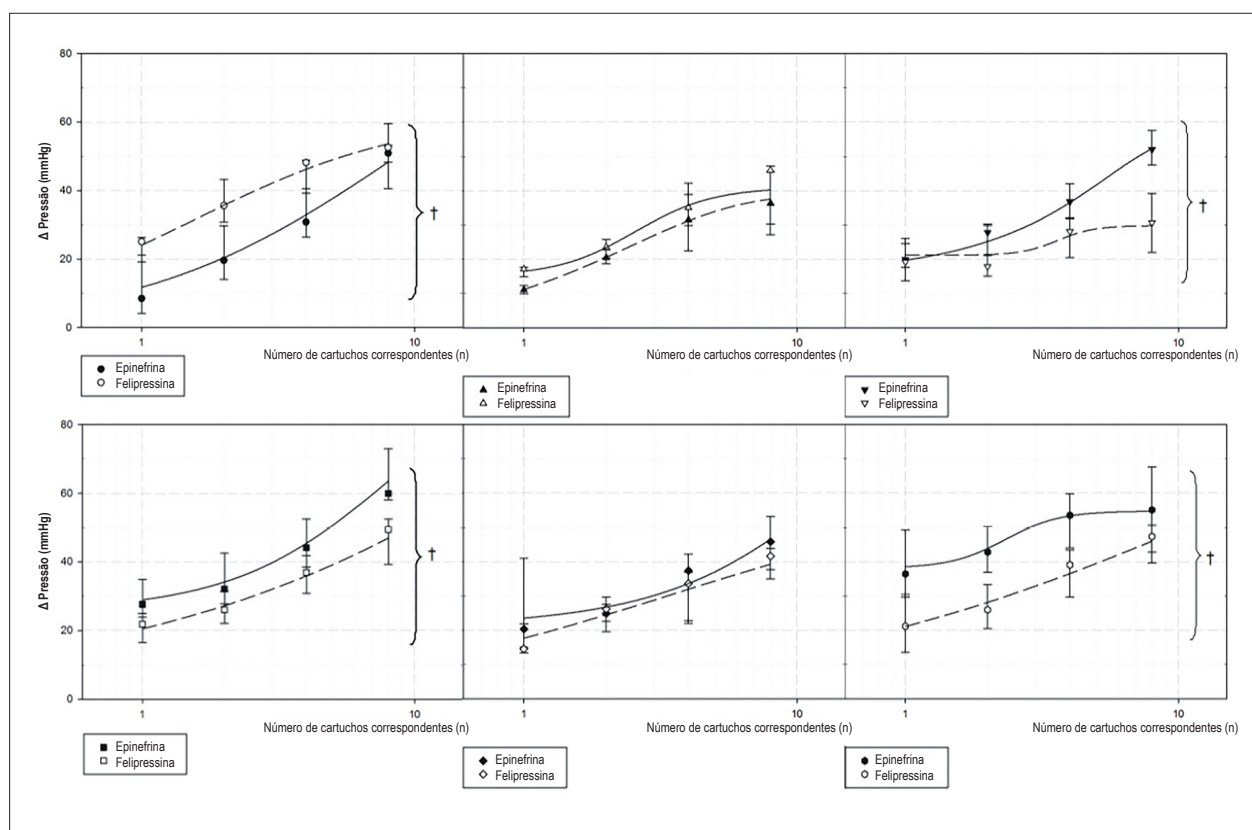


Figura 5 – Comparação das curvas máximas de resposta hipertensiva após injeção intravenosa em bolus de epinefrina e felipressina em ratos não fumantes normotensos controles, ratos fumantes normotensos, 1K1C hipertensos não fumantes, 1K1C hipertensos fumantes, 1K1C não fumantes tratados com atenolol e 1K1C fumantes tratados com atenolol. $n = 6$ para todos os grupos. Mediana (25º percentil-75º percentil). * $p < 0,05$ na comparação entre os medicamentos.

tratados com e atenolol quando comparados aos grupos não-fumantes (Figura 2) e quando comparados à felipressina (Figura 5). A pressão arterial é definida pelo débito cardíaco multiplicado pela resistência periférica vascular. A felipressina injetada por via intravenosa apresenta apenas efeito vasoconstritor, aumentando a resistência vascular e levando ao aumento dos valores pressóricos. A epinefrina, por outro lado, apresenta efeitos vasoconstritores e vasodilatadores, efeitos inotrópicos e cronotrópicos cardíacos, levando a respostas complexas da pressão arterial após injeção intravenosa. A vasodilatação reduz as respostas hipertensivas quando a pressão arterial global é medida, e ratos não-fumantes normotensos mostraram os maiores valores de resposta hipotensiva para as doses mais baixas de epinefrina (Figura 3), reduzindo a resposta hipertensiva quando comparada à felipressina (Figura 5). A felipressina apresenta menos efeitos cardíacos, mas reduziu significativamente a frequência cardíaca em ratos não-fumantes normotensos; tais resultados são consistentes com estudos anteriores em que essa resposta vasoconstritora estava associada à prilocaína,¹⁵ relacionada à constrição da artéria coronária e barorreflexo.

Há uma resposta cardiovascular complexa à nicotina, devido aos receptores ganglionares de nicotina que influenciam o sistema nervoso simpático e parassimpático autônomo. Essa resposta inclui aumento da liberação de catecolaminas e metabolismo lipídico alterado, o que explica

o aumento do desenvolvimento de doenças cardiovasculares em fumantes.⁸ De acordo com o Terceiro Relatório do Programa Nacional de Educação em Colesterol (PNEC), o tabagismo tem impacto direto na formação de aterosclerose e aumenta o risco de doenças cardiovasculares.⁴ A associação entre hipertensão e tabagismo representa um caso delicado para o uso de vasoconstritores. A duração da resposta da felipressina foi significativamente maior que a da epinefrina em todos os grupos, o que era esperado, pois a meia-vida da vasopressina é de aproximadamente 17-35min,¹⁶ enquanto a epinefrina apresenta meia-vida curta devido ao metabolismo e à recaptação sináptica.

O tabagismo aumenta a rigidez dos vasos sanguíneos por diferentes vias, incluindo estresse oxidativo, aumento da produção de endotelina-1 e formação de células musculares lisas.¹⁷ O extrato de fumaça de cigarro sem nicotina, administrado por injeção subcutânea, induziu disfunção do endotélio, aumentou os valores da pressão arterial e reduziu a vasodilatação induzida por acetilcolina.¹⁸ Embora o componente químico responsável pela disfunção epitelial não esteja claro, o extrato de fumaça de cigarros reduz o relaxamento vascular, aumentando o estresse oxidativo e reduzindo a biodisponibilidade de NO.¹⁹ Os fumantes também apresentaram metabolismo lipoproteico alterado e níveis aumentados de lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidada, os quais podem contribuir para a vasoconstrição.

O tabagismo crônico prejudica a síntese de NO e aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio, enquanto a administração de nicotina leva à hipertensão devido ao aumento do tônus do sistema nervoso simpático.^{20,21} Nosso estudo mostrou uma resposta hipotensiva mínima reduzida significativa no grupo normotenso e fumante (Figura 3). Essa redução da vasodilatação provocada pela epinefrina pode estar relacionada ao aumento da camada muscular lisa promovida pela fumaça. O efeito da frequência cardíaca foi semelhante nos grupos de fumantes e não-fumantes.

Conclusão

As dosagens de epinefrina e felipressina corresponderam ao conteúdo de 0,5 a 16 cartuchos de anestésico local administrados em bolus por via intravascular em ratos hipertensos, mas não houve óbito. Nossos resultados apoiam a segurança vasoconstritora com problemas vasculares associados, e principalmente a felipressina parece ser um vasoconstritor promissor para pacientes fumantes, uma vez que não há interação com o sistema nervoso simpático.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fleury CA, Almeida EPM, Amaral SL, Santos CF, Faria FAC; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fleury

CA, Moretto E, Dionisio TJ, Calvo AM, Oliveira GM, Amaral SL, Santos CF, Faria FAC; Análise estatística: Fleury CA, Dionisio TJ, Calvo AM, Oliveira GM, Santos CF, Faria FAC; Redação do manuscrito: Fleury CA, Dionisio TJ, Calvo AM, Oliveira GM, Amaral SL, Santos CF, Faria FAC.

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 Elizandra P. M. Almeida pela Faculdade de Odontologia de Bauru - Universidade de São Paulo.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Faculdade de Odontologia de Bauru - Universidade de São Paulo sob o número de protocolo 10/2010. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Covino BG. Systemic toxicity of local anesthetic agents. *Anesth Analg*. 1978;57(4):387-8.
2. Salonen M, Forsell H, Scheinin M. Local dental anaesthesia with lidocaine and adrenaline. Effects on plasma catecholamines, heart rate and blood pressure. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1988;17(6):392-4.
3. Brown RS, Rhodus NL. Epinephrine and local anesthesia revisited. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100(4):401-8.
4. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
5. World Health Organization.(WHO). World Health Statistics. Risk Factors. Geneva;2014.
6. Al-Safi SA. Does smoking affect blood pressure and heart rate? *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2005;4(4):286-9.
7. Iida M, Iida H, Dohi S, Takenaka M, Fujiwara H. Mechanisms underlying cerebrovascular effects of cigarette smoking in rats in vivo. *Stroke*. 1998;29(8):1656-65.
8. Chelland Campbell S, Moffatt RJ, Stamford BA. Smoking and smoking cessation -- the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review. *Atherosclerosis*. 2008;201(2):225-35.
9. Herman WW, Konzelman JL, Jr., Prisant LM. New national guidelines on hypertension: a summary for dentistry. *J Am Dent Assoc*. 2004 May;135(5):576-84; quiz 653-4.
10. Fleury CA, Andreo VC, Lomba PC, Dionisio TJ, Amaral SL, Santos CF, et al. Comparison of epinephrine and felypressin pressure effects in 1K1C hypertensive rats treated or not with atenolol. *J Anesth*. 2015;29(1):56-64.
11. Cendon SP, Battlehner C, Lorenzi Filho G, Dohnikoff M, Pereira PM, Conceicao GM, et al. Pulmonary emphysema induced by passive smoking: an experimental study in rats. *Braz J Med Biol Res*. 1997;30(10):1241-7.
12. Cecanho R, De Luca LA, Jr., Ranali J. Cardiovascular effects of felypressin. *Anesth Prog*. 2006 Winter;53(4):119-25.
13. Bader JD, Bonito AJ, Shugars DA. A systematic review of cardiovascular effects of epinephrine on hypertensive dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;93(6):647-53.
14. Argacha JF, Fontaine D, Adamopoulos D, Ajose A, van de Borne P, Fontaine J, et al. Acute effect of sidestream cigarette smoke extract on vascular endothelial function. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;52(3):262-7.
15. Inagawa M, Ichinohe T, Kaneko Y. Felypressin, but not epinephrine, reduces myocardial oxygen tension after an injection of dental local anesthetic solution at routine doses. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(5):1013-7.
16. Jackson E. Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. In: Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11st ed. New York: McGraw Hill; 2006. p. 771-88.
17. Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol*. 2007;5(4):276-92.
18. Shimosato T, Geddawy A, Tawa M, Imamura T, Okamura T. Chronic administration of nicotine-free cigarette smoke extract impaired

- endothelium-dependent vascular relaxation in rats via increased vascular oxidative stress. *J Pharmacol Sci.* 2012;118(2):206-14.
19. Puranik R, Celermajer DS. Smoking and endothelial function. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003;45(6):443-58.
20. Toda N, Toda H. Nitric oxide-mediated blood flow regulation as affected by smoking and nicotine. *Eur J Pharmacol.* 2010;649(1-3):1-13.
21. Hanna ST. Nicotine effect on cardiovascular system and ion channels. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006;47(3):348-58.



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

Minieditorial – Impacto do Tabagismo Passivo na Resposta Pressórica à Epinefrina e Felipressina em Ratos Hipertensos 1K1C Tratados ou não com Atenolol

Short Editorial – Effect of Passive Smoking on Blood Pressure Response to Epinephrine and Felipressin in 1K1C Hypertensive Rats Treated or not with Atenolol

Paulo J. F. Tucci¹⁰

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

Minieditorial referente ao artigo: Impacto do Tabagismo Passivo na Resposta Pressórica à Epinefrina e Felipressina em Ratos Hipertensos 1K1C Tratados ou não com Atenolol

Início destacando a importância da multidisciplinaridade na evolução do saber.

Em 1842, estudando a frequência das vibrações da luz de estrelas que se deslocavam, um físico austríaco, de nome Johann Christian Doppler, definiu que a frequência da luz das estrelas era modificada conforme ela se aproximasse ou se distanciava. Um século e meio depois, essa “curiosidade fútil” passou a ser aplicada para fazer diagnósticos de cardiopatias congênitas. E, desde muito, sabemos entender se o trem está se aproximando ou se afastando.

Desnecessário destacar as similaridades entre os conhecimentos das ciências biomédicas, com realce para a experimentação animal. As afinidades com a Cardiologia ficam caracterizadas nesta publicação.¹

A felipressina é uma análoga sintética do hormônio vasopressina (hormônio antidiurético ou ADH) produzido pela neurohipófise. É de interesse especial na odontologia, por atuar como vasoconstritor que alonga o tempo do efeito de anestésicos locais.

Em um modelo de hipertensão induzida artificialmente – e aplicando protocolo muito bem ilustrado na Figura 1 do texto sob comentário – foi analisada a influência de atenolol

e de felipressina na pressão arterial de ratos artificialmente hipertensos, anestesiados, submetidos à exposição à fumaça de cigarros. Os resultados indicaram que o tabagismo pode reduzir a vasodilatação da epinefrina e aumentar a resposta hipertensiva quando comparada à ação da felipressina. Esses dados se adicionam à literatura sobre os efeitos cardíacos dos vasoconstritores. Uma recente revisão,² contudo, concluiu que são necessários mais estudos para aumentar a força das evidências.

Chamam a atenção os níveis pressóricos basais elevados dos ratos anestesiados. A hipertensão arterial não é a resposta habitual à anestesia com a associação cetamina e xilazina,³ o que sugere que a dose de anestésico não foi suficiente para impedir atividade simpática exacerbada nos animais submetidos à cirurgia.

Recente publicação dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia,⁴ conduzida em humanos despertos concluiu que: “a felipressina aumentou a pressão arterial diastólica de pacientes hipertensos com pressão arterial controlada. Pacientes com traços de ansiedade elevados apresentaram aumento na pressão arterial sistólica em alguns procedimentos”. Considere-se, também, que o cateter arterial foi introduzido após oclusão da artéria carótida esquerda, podendo ter ativado resposta dos barorreceptores do bulbo carotídeo e consequente hipertensão arterial. Teria sido preferível cateterizar a artéria femoral.

É interessante o tempo breve (10 min/dia) a que os ratos foram submetidos à inalação de fumaça de cigarro. Habitualmente, o tempo de exposição à fumaça é mais longo.⁵

Oportuna a publicação deste trabalho nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Acena para os médicos a necessidade de darem atenção para o cardiopata que se interessa em ser esclarecido sobre os riscos do tratamento odontológico a que vai ser submetido.

Palavras-chave

Ratos; Tabagismo; Tabaco/efeitos adversos; Anestesia Dentária; Epinefrina; Felipressina; Hipertensão; Atenolol.

Correspondência: Paulo J. F. Tucci •

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

E-mail: tucci@unifesp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200032>

Referências

1. Fleury CA, Almeida EPM, Dionisio TJ, Calvo AM, Oliveira GM, Amaral SL, et al. Impacto do Tabagismo Passivo na Resposta Pressórica à Epinefrina e Felipressina em Ratos Hipertensos 1K1C Tratados ou não com Atenolol. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(2):295-303.
2. St George G, Morgan A, Meehan J, Moles DR, Needleman I, Ng YL, Petrie A. Injectable local anaesthetic agents for dental anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(7):CD00647
3. Picollo C, Serra AJ, Levy RF, Antonio EL, dos Santos L, Tucci PJF. Hemodynamic and thermoregulatory effects of xylazine-ketamine mixture persist even after the anesthetic stage in rats. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2012;64(4):860-4.
4. Bronzo ALA, Cardoso Jr CG, Ortega KC, Mion Jr D. Felipressina aumenta pressão arterial durante procedimento odontológico em pacientes hipertensos. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2):724-31.
5. Reis Jr D, Antonio EL, Franco MF, Oliveira HA, Tucci PJF, Serra AJ. Association of exercise training with tobacco smoking prevents fibrosis but has adverse impact on myocardial mechanics. *Nicotine Tob Res.* 2016;8(12):2267-72.



Alterações Cardiovasculares em Pacientes Portadores de Lipodistrofia Familiar

Cardiac Alterations in Patients with Familial Lipodystrophy

Minna Moreira Dias Romano,¹ Paula Ananda Inês Chacon,¹ Fernanda Naira Zambelli Ramalho,¹ Maria Cristina Foss,¹ André Schmidt²

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Medicina Interna,¹ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Centro de Cardiologia,² Ribeirão Preto, SP – Brasil

Resumo

A lipodistrofia familiar é uma condição genética rara na qual indivíduos apresentam, além das alterações metabólicas e de depósitos de gordura físicos, um tipo de cardiomiopatia pouco estudada. Muitos dos pacientes desenvolvem alterações cardiovasculares, sendo a mais comumente reportada em literatura, a expressão de um tipo de cardiomiopatia hipertrófica. Este artigo, apresentado como uma revisão bibliográfica, revisa os aspectos clínicos e de imagem cardiovascular neste cenário de cardiomiopatia em doença metabólica rara, com base nas últimas evidências científicas publicadas na área. Apesar da frequente associação de lipodistrofia congênita e hipertrofia ventricular descrita em literatura, os mecanismos fisiopatológicos desta cardiomiopatia ainda não estão definitivamente elucidados, e novas informações do aspecto morfológico cardíaco surgem à égide de recentes e avançados métodos de imagem como a ressonância cardíaca magnética.

Introdução

A lipodistrofia é uma doença rara que se caracteriza pela perda do tecido adiposo, podendo esta ser de forma generalizada ou parcial.¹ Sua etiologia pode ser congênita ou adquirida e há deficiência de produção do hormônio leptina, tornando os portadores dessa patologia hiperfágicos. Devido à ausência de locais para armazenamento de energia, ocorre uma deposição ectópica de triglicerídeos no músculo esquelético e no fígado.²

A redução na capacidade de estocar triglicerídeos e a deposição ectópica dos mesmos são determinantes para a predisposição e gravidade de complicações, como resistência à insulina, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, esteatose hepática³ e, recentemente descoberta, a cardiomiopatia. Apresentações como a hipertrofia ventricular esquerda ou até mesmo uma cardiomiopatia dilatada já foram descritas

em portadores de lipodistrofia.

As lipodistrofias genéticas podem ser divididas e subdivididas em variados tipos, cada qual com suas mutações específicas, que determinam as mais diversas apresentações clínicas e possíveis relações com o desenvolvimento de doenças cardíacas. Apesar disto, esta condição é extremamente rara, com maior prevalência em populações com alta consanguinidade.

Neste texto, objetivou-se a descrição da lipodistrofia familiar e sua relação com o desenvolvimento de cardiomiopatias, à luz das mais recentes evidências científicas.

Classificação das lipodistrofias congênicas

Lipodistrofia congênita generalizada (LGC)

Um dos mais frequentes tipos de lipodistrofia genética é a congênita generalizada, caracterizado por uma desordem autossômica recessiva, ocorrendo com mais frequência em casos de consanguinidade parental, presente em todas as regiões geográficas e, provavelmente pela comum consanguinidade, com a maior prevalência reportada em algumas regiões do Brasil como a região Nordeste.⁴ Os indivíduos com esta alteração apresentam-se com uma falta quase total de tecido adiposo, ocasionando então uma proeminência da musculatura esquelética em seu aspecto fenotípico. Durante a infância, muitas crianças desenvolvem hepatoesplenomegalia e proeminência umbilical; e durante a adolescência surgem complicações como diabetes.

Essa síndrome pode manifestar-se nas mais variadas formas, estando relacionada a um de quatro subtipos existentes e, consequentemente, ao cromossomo afetado. Dentre estes subtipos, é notória a síndrome de Berardinelli-Seip (LGC 2), descrita através de colaboração científica do grande pesquisador Brasileiro W. Berardinelli. Hoje sabe-se que esta síndrome é identificada por uma mutação no cromossomo 11q13, o qual codifica a proteína seipina, presente no retículo endoplasmático, sendo responsável pela formação das gotículas lipídicas e a fusão dessas no interior de adipócitos. Sua ausência ocasiona uma falta tanto do tecido adiposo metabolicamente ativo quanto daquele com funções mecânicas, desde o nascimento, podendo levar a um retardo mental leve e a cardiomiopatias, tornando esse o mais grave dos subtipos.

Displasia mandibuloacral (DMA) – associada à lipodistrofia

Este é um tipo de lipodistrofia genética, na qual o indivíduo apresenta-se com anormalidades esqueléticas como hipoplasia

Palavras-chave

Lipodistrofia Parcial Familiar/genética; Cardiomiopatia Hipertrófica; Imagem por Ressonância Magnética/tendências; Doenças Metabólicas/complicações.

Correspondência: Minna Romano •

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Medicina Interna - Campus Universitário USP, S/N. CEP 14040-900, Ribeirão Preto, SP – Brasil

E-mail: minnaromano@gmail.com

Artigo recebido em 07/01/2019, revisado em 28/05/2019, aceito em 05/06/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190016>

Artigo de Revisão

mandibular e clavicular, associada à atrofia cutânea, atraso de dentição, fechamento de suturas cranianas e rigidez articular. Como característica comum das lipodistrofias, a DMA leva a complicações metabólicas como diabetes, resistência à insulina, hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL-colesterol.

Lipodistrofia parcial familiar (LPF)

A lipodistrofia parcial familiar é, em sua maioria, uma desordem autossômica dominante caracterizada por perda de gordura corporal dos membros superiores e inferiores, bem como do tronco.⁵ Esses pacientes tem distribuição normal de gordura durante a infância e, durante a puberdade, começam a apresentar perda progressiva e variável de gordura subcutânea, tipicamente de extremidades, e em diferentes graus de abdome e tórax.

Muitos pacientes, principalmente do sexo feminino, apresentam acúmulo de gordura em rosto, pescoço e em regiões perineal e intra-abdominal. (Figura 1) O excesso de acúmulo de gordura em região dorsocervical (corcova de búfalo), supraclavicular e submental dá a estes pacientes um aspecto "cushingoide". Em mulheres, pode haver masculinização, irregularidade menstrual e elevada prevalência de síndrome dos ovários policísticos.⁵

Cinco genes podem estar envolvidos na fisiopatologia deste tipo de lipodistrofia, todos eles levando a perda de gordura subcutânea nas extremidades. A forma mais prevalente de lipodistrofia familiar é a autossômica dominante do tipo 2, a primeira lipodistrofia parcial familiar descrita mais formalmente: FPLD2 (do inglês, *Familial Partial Lipodystrophy Type 2*), denominada também como variante ou Síndrome de

Dunnigan. Essa síndrome tem uma prevalência de 1 para cada 15 milhões de pessoas, afetando igualmente ambos os sexos. Os pacientes desenvolvem uma série de complicações metabólicas, como dislipidemia, hipertrigliceridemia e diabetes. Além disso, podem manifestar graus variados de miopatia, cardiomiopatia e outras anormalidades do sistema de condução, demonstrando assim ser uma distrofia multissistêmica.⁶

FPLD2 caracteriza-se por uma mutação no braço longo do cromossomo 1, 1q21-22, envolvendo especificamente as lâminas A e C ou o gene LMNA. Comumente, a mutação causadora de FPLD2 afeta o exon 8 (substituição da arginina por um aminoácido neutro na posição 482 – R482W), porém, outras mutações no exon 8 e 11 (códon 644 – R644C) já foram descritas.^{6,7} Foi demonstrado que a mutação LMNA R482W está mais associada a anormalidades musculares e cardíacas, como atrofia e distrofia muscular, hipertrofia cardíaca e aterosclerose avançada.⁸ Porém as diferenças fenotípicas associadas a cada mutação específica determinante de FPLD não foram ainda bem elucidadas.

Numerosas mutações espalhadas por toda a proteína LMNA dão origem a doenças comumente chamadas laminopatias que afetam tecidos musculares, cardíacos, adiposos, cartilagosos e ósseos ou levam a síndromes de envelhecimento precoce.⁹

As lâminas do tipo A incluem as lâminas A (LMNA) e C (LMNC) que surgem a partir de "splicing" alternativo do RNA do gene LMNA. Essas proteínas são expressas na maioria das células, onde se encontram no envelope nuclear e no nucleoplasma e têm papel relevante no direcionamento da transcrição da heterocromatina localizada na periferia



Figura 1 – Características de pacientes com lipodistrofia parcial familiar. No Pannel A é evidenciado acúmulo de gordura em rosto e pescoço e no Pannel B em regiões perineal e intra-abdominal.

do núcleo.⁹ Acredita-se que a alteração dessas proteínas enfraqueça a integridade e a estrutura do envelope nuclear, o que deterioraria profundamente a estrutura do núcleo do adipócito, conduzindo em última instância à morte celular prematura. Além disso, sabe-se que a lâmina tipo A é capaz de interagir com fatores de transcrição, como o SREBP1 (do inglês, *Sterol Regulatory Element Binding Protein 1*), envolvido na diferenciação de adipócitos.^{6,7,9} Ademais, foi visto que lâminas A e C se ligam a sequências teloméricas, tendo papel na regulação do comprimento dos telômeros.

O ponto principal e comum a todos os tipos de lipodistrofia é a ausência total ou quase total do tecido adiposo, comprometendo assim o armazenamento de triglicerídeos do indivíduo afetado e a sua atividade metabólica. Diante disso, a maioria dos pacientes manifesta clinicamente uma aparência musculosa, uma proeminência de veias superficiais, aumento de extremidades, acantose nigra, proeminência ou hérnia umbilical, hiperfagia e crescimento acelerado, irregularidade do período menstrual, pubarca e menarca precoce, entre outros sinais e sintomas que podem incluir alterações autonômicas cardíacas.¹⁰

Um dos pontos chave possivelmente relacionado à ocorrência de cardiomiopatias nos pacientes com lipodistrofia e também associado a todos os tipos apresentados é o acúmulo de gordura em tecidos ectópicos, como o fígado e o músculo esquelético. Além disso, a menor capacidade de oxidar e armazenar gordura promove a dislipidemia, resistência à insulina, desenvolvimento de *diabetes mellitus* e suas complicações que podem envolver o sistema cardiovascular.¹⁰

Comprometimento cardíaco em portadores de lipodistrofia congênita

A Organização Mundial da Saúde, em conjunto com a Sociedade Internacional e Federação de Cardiologia definem a cardiomiopatia como uma doença do miocárdio associada ou não a disfunção cardíaca, podendo ser classificada de acordo com as alterações morfológicas e fisiológicas, como cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia restritiva, cardiomiopatia ventricular esquerda arritmogênica, cardiomiopatia metabólica, dentre outras.¹¹

Uma atenção especial neste contexto deve ser dada a cardiomiopatia metabólica, a qual se desenvolve diante de várias condições patológicas associadas a distúrbios metabólicos sistêmicos, sendo caracterizada por alterações estruturais e funcionais sem doença arterial coronariana ou hipertensão concomitantes.¹² A condição conhecida como cardiomiopatia diabética é uma subclassificação da cardiomiopatia metabólica e é definida pela presença de envolvimento miocárdico em pacientes com diabetes, excluídas outras causas como doença isquêmica do miocárdio. Na cardiomiopatia diabética pode haver remodelamento e dilatação de ventrículo esquerdo, associado à disfunção diastólica e/ou sistólica.¹³

A dificuldade do metabolismo da glicose presente no diabetes está associada ao maior consumo de ácidos graxos como fonte energética, tal fato justificado pela falta de insulina ou pela resistência à mesma.¹³ O uso quase exclusivo desse composto leva ao excesso de lipídeos, os quais podem ser acumulados no músculo cardíaco ou desviados para vias

não oxidativas, interrompendo a função celular normal e ocasionando disfunção orgânica e apoptose, fato denominado lipotoxicidade.¹⁴ Além disso, a hiperglicemia de forma permanente pode causar dano ao miocárdio através de proteínas modificadas tanto por produtos finais de glicação avançada quanto por radicais livres de oxigênio, levando ao seu acúmulo e fibrose miocárdica que pode resultar na disfunção, inicialmente diastólica.¹³

Diversas alterações cardíacas já foram descritas na literatura em pacientes portadores de lipodistrofia, sejam elas alterações unicamente morfológicas ou associadas à disfunção cardíaca, porém as bases fisiopatológicas envolvidas ainda não foram completamente elucidadas.¹⁰ Aterosclerose precoce, principalmente em pacientes com lipodistrofia parcial familiar pode ter prevalência superior a 60% e manifesta antes dos 45 anos. Com tal agressividade, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, parecem não ser apenas dependentes das alterações metabólicas, mas talvez de um efeito direto da mutação gênica na função endotelial.¹⁵

Em coletânea de séries de casos de lipodistrofia anteriores ao ano de 2000, vários casos com alterações cardíacas do tipo hipertrofias são descritos, com ou sem obstrução sistólica à ejeção ventricular, muitos com cardiomegalia e hipertensão arterial sistêmica associados (Tabela 1).¹⁶

Após os anos 2000, publicações de casos isolados ou agrupados mostrando associação entre lipodistrofias e hipertrofia ventricular¹⁷ também são encontradas em literatura, mesmo em pacientes bem jovens ou ainda lactentes,¹⁸⁻²⁰ tendo sido documentada, em alguns casos, progressão da hipertrofia ventricular.²¹ Em alguns destes casos identificados em idades precoces, há documentação de evolução da cardiomiopatia para disfunção sistólica global ainda na infância ou juventude.^{19,21,22}

Pan et al.,²³ consideraram que as mutações LMNA expressam-se de uma forma genérica, com distrofia muscular, lipodistrofias, displasias ósseas e doenças cardiovasculares e, diante disso, relataram o caso de uma família de ancestrais chineses com três gerações de doença cardíaca, nas quais 100% dos familiares com mais de 40 anos apresentavam as manifestações clínicas. A doença cardiovascular apresentada pelos portadores dessa mutação consistia em arritmias, bloqueios atrioventriculares e cardiomiopatias dilatadas. Parte destes faleceu por causa cardiovascular.²³

Em 2010, Rêgo et al.,²⁴ reportaram um grupo de 22 pacientes portadores de LGC2, dos quais 86,4% apresentaram história familiar da doença. Grande parte dos pacientes apresentavam os sinais metabólicos comuns associados à patologia, como *diabetes mellitus*, resistência à insulina, acantose nigra, hepatoesplenomegalia, elevação dos níveis de glicemia de jejum e triglicerídeos e baixos níveis de HDL-colesterol, o que contribuiu para que muitos pacientes fossem diagnosticados com síndrome metabólica. Ao exame cardiovascular, parte dos pacientes apresentou hipertensão arterial, 50% apresentaram hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo e 4,5% hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo, mas todos os casos apresentavam padrões de normalidade na função tanto sistólica quanto diastólica de ventrículo esquerdo, quando avaliados por ecocardiografia convencional.²⁴

Artigo de Revisão

Tabela 1 – Coletâneas de casos de pacientes portadores de lipodistrofia generalizada congênita

Ano	Achados
1959	3 pacientes; um deles com sopro sistólico. 2 apresentavam aumento de pressão arterial e cardiomegalia.
1963	5 pacientes, todos portadores de cardiomegalia.
1965	1 paciente, evidenciado cardiomegalia e hipertensão arterial
1967	2 pacientes (irmãos) portadores de cardiomegalia moderada.
1968	Presença de angiomasose cística em pacientes com LGC.
1971	1 paciente portadora de cardiomegalia.
1985	7 pacientes, sendo 6 deles com LGC. Apresentaram sopro sistólico, 3 com hipertrofia ventricular esquerda e 2 com sobrecarga biventricular.
1986	4 pacientes, todos eles com sopro sistólico de ejeção e quadro de cardiomiopatia hipertrófica não-obstrutiva.
1993	1 paciente com cardiomiopatia hipertrófica progressiva.
1995	1 paciente com obstrução de 20% de artérias coronárias e presença de placas ateromatosas.
1996	8 pacientes, sendo 7 deles com LGC. Presença de cardiomegalia e uma morte por insuficiência cardíaca congestiva.
1996	8 pacientes, sendo 7 deles com LGC. Presença de hipertrofia cardíaca.
2000	1 paciente com hipertensão arterial e hipertrofia simétrica severa.

LGC: Lipodistrofia Generalizada Congênita. Fonte: [Adaptada de Rego AR, MAG; Faria, CA; Baracho, MFP; Egito, EST; Mesquita, ET; Brandão Neto, J. Alterações cardiovasculares e metabólicas da lipodistrofia generalizada congênita (síndrome de seip-berardinelli)]

Lupsa et al.,¹ estudaram 44 pacientes com lipodistrofia, dos quais 31 apresentavam LGC. Os indivíduos foram submetidos a diagnósticos genotípico e fenotípico, além de análise morfológica e geométrica cardíaca. Dentre os 31 indivíduos com LGC, 18 apresentaram algum grau de hipertrofia ventricular, embora em nenhum destes houvesse disfunção sistólica de VE.¹ (Tabela 2)

Em parte desta casuística, foi feita a análise patológica do coração. Em um dos indivíduos que foi submetido a transplante cardíaco por insuficiência cardíaca refratária e em outros dois que faleceram por insuficiência respiratória secundária a pneumonia. Dois dos pacientes eram portadores de LGC1. Em um deles foi evidenciada dilatação bi-ventricular, hipertrofia de miócitos com a presença de miócitos subendocárdicos vacuolados, além de fibrose subendocárdica e epicárdica com gordura e infiltrado de linfócitos dispersos. No outro indivíduo com LGC1 demonstrou-se leve hipertrofia ventricular esquerda, principalmente posterolateral. Por fim, no último indivíduo, este que apresentava LGC2, houve demonstração de hipertrofia ventricular esquerda e uma fibrose perivascular e intersticial irregular.¹

Nelson et al.,² estudaram 5 pacientes portadores de lipodistrofia generalizada congênita (2 deles com LGC1 e 3 com LGC2) e 5 indivíduos controles que apresentavam características semelhantes de idade e massa corporal. Parâmetros como níveis de colesterol total e pressão arterial foram semelhantes para ambos os grupos. Indivíduos com lipodistrofia, porém, apresentaram baixos níveis de HDL-colesterol, níveis elevados de glicemia de jejum, teor três vezes maior de triglicerídeos circulantes, além da detecção de tecido adiposo pericárdico por métodos de imagem cardiovascular (Figura 2). Uma análise morfológica e funcional do coração desses pacientes pela ressonância cardíaca magnética mostrou um aumento da massa de ventrículo esquerdo de padrão concêntrico. No entanto, não houve diferença entre valores de volume sistólico e diastólico final ou na fração de ejeção de ventrículo esquerdo em relação

a um grupo controle.² Assim, em um primeiro estudo clínico que controlou variáveis como os níveis de pressão arterial e idade entre indivíduos com lipodistrofia e controles, ainda houve diferença geométrica de ventrículo esquerdo entre os grupos, embora ambos não apresentassem alterações funcionais.

Sims-Williams et al.,²⁵ reportaram o caso de um paciente de 62 anos, com cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca sintomática, cujo irmão gêmeo havia falecido por insuficiência cardíaca, assim como o pai. O avô, por outro lado, havia sofrido um acidente vascular cerebral embólico e também apresentava hipertrofia ventricular. Toda esta família apresentava mutação do gene LMNA. O exame ecocardiográfico deste indivíduo revelou uma acentuada dilatação e deterioração da função sistólica de ventrículo esquerdo, com uma fração de ejeção de 18%, associado a um aumento da espessura na parede posterior do ventrículo esquerdo. Havia também redução na função ventricular direita e uma dilatação bi-atrial. Baseado nisto, os autores levantaram a hipótese de que grande parte das cardiomiopatias encontradas neste grupo de pacientes seja também de etiologia familiar e, parte dessas, ocasionadas diretamente pelas mutações LMNA.²⁵

Scatteia et al.,²⁶ descreveram o caso de um homem de 30 anos, portador de lipodistrofia generalizada, diagnosticada desde o nascimento e com sopro sistólico ejetivo desde a infância. Exames ecocardiográficos mostraram uma cardiomiopatia hipertrófica assimétrica, com predominância no septo interventricular, insuficiência mitral, mas sem obstrução ao fluxo do ventrículo esquerdo. Aos 30 anos as alterações geométricas cardíacas tornaram-se mais evidentes e houve progressão da hipertrofia ventricular, mantendo-se a fração de ejeção de 71%. Com o apoio da ressonância cardíaca magnética, neste paciente, foi possível excluir a presença de edema miocárdico, assim como a infiltração gordurosa. Este exame revelou uma área focal de realce tardio, sugerindo fibrose miocárdica localizada (Figura 3). A presença de sinais de fibrose entremeando o músculo

Tabela 2 – Análise genotípica e fenotípica de pacientes portadores de LGC

Alteração genética	Alteração anatômica do ventrículo esquerdo	Análise eletrocardiográfica e/ou funcional
LGC1 (mutação do AGPAT2)	9 pacientes com massa normal.	Observados 17 ECG, sendo 9 deles com anormalidades.
	3 pacientes com hipertrofia discreta.	
	4 pacientes com hipertrofia moderada.	
	3 pacientes com hipertrofia grave.	
LGC2 (mutação seipina)	2 pacientes com massa normal.	Observados 7 ECG, sendo 5 deles com anormalidades.
	2 pacientes com hipertrofia discreta.	
	2 pacientes com hipertrofia moderada.	
	4 pacientes com hipertrofia grave.	
Mutação LMNA (R133L)	Massa normal do ventrículo esquerdo.	Fração de ejeção de 35% e baixa tolerância aos exercícios.
Mutação desconhecida	Massa normal do ventrículo esquerdo, com remodelamento concêntrico.	

ECG: eletrocardiografia. Fonte: Adaptada de Lupsa BC, et al.¹ Fonte: [Adaptada de Lupsa BC, Sachdev V, Lungu AO, Rosing DR, Gorden P. Cardiomyopathy in congenital and acquired generalized lipodystrophy: A clinical assessment.]

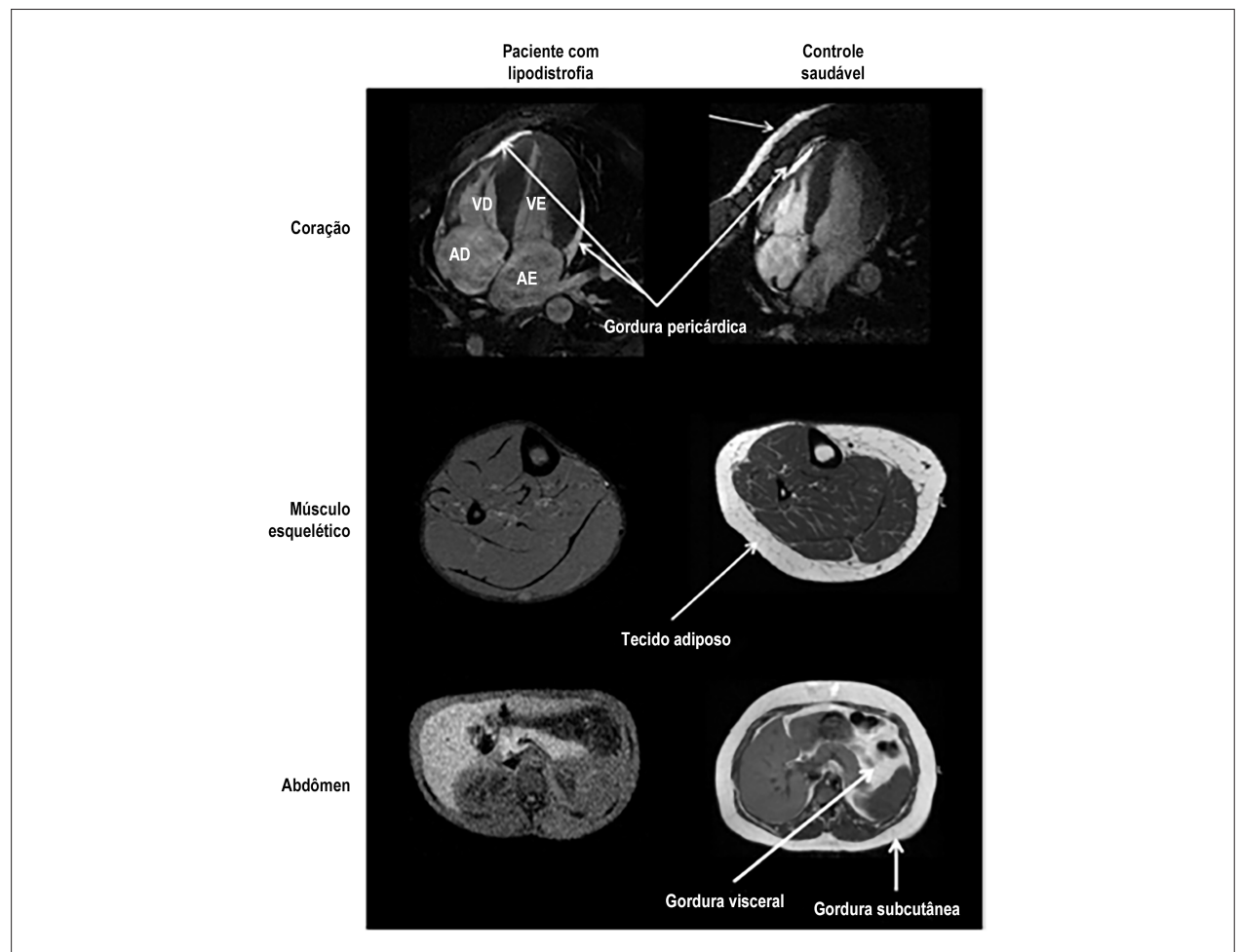


Figura 2 – Imagens de ressonância magnética de alta resolução. (Superior) Imagens de ressonância magnética cardíaca de quatro câmaras, observa-se a presença de gordura pericárdica no paciente e no controle. (Meio) O controle tem gordura na parede torácica, enquanto o paciente não, demonstrando uma falta geral de tecido adiposo no paciente. (Inferior) O fígado parece brilhante por causa de esteatose hepática no paciente com lipodistrofia. Observa-se a falta geral de tecido adiposo subcutâneo e visceral no paciente com lipodistrofia. [Adaptada de Nelson et. al. Cardiac Steatosis and Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Generalized Lipodystrophy as Determined by Magnetic Resonance Spectroscopy and Imaging].²

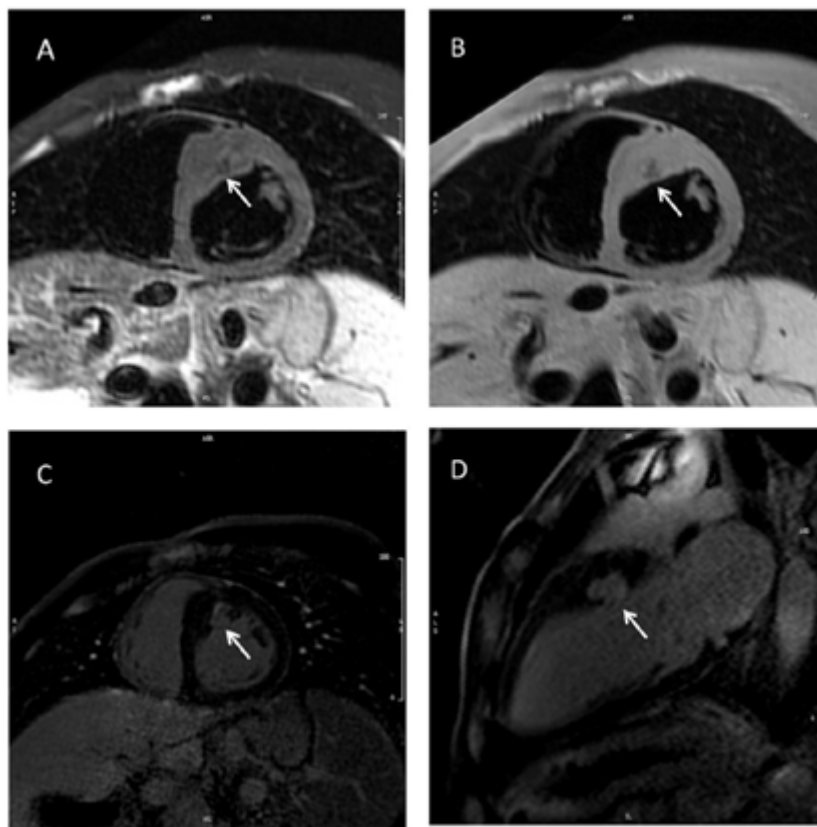


Figura 3 – Imagens A e B pré-contraste. Imagens C e D pós-contraste tardio. (A) e (B), ambas mostrando uma área hipointensa (seta) na região hipertrófica anterior / ântero-septal excluindo, respectivamente, a presença de infiltração gordurosa ou edema. (C) e (D) mostrando área de realce tardio do gadolínio (seta) envolvendo a região hipertrófica anterior / ântero-septal e compatível com fibrose/necrose miocárdica [Adaptada de Scatteia et al. *Asymmetric hypertrophic cardiomyopathy in generalized lipodystrophy*].²⁶

hipertrófico normalmente sugere que a hipertrofia seja primária e não secundária a situações hemodinâmicas como a hipertensão arterial sistêmica.²⁶

Assim, como a maioria dos dados em literatura que envolvem lipodistrofia e alterações geométricas e funcionais cardíacas estão embasados em relatos de casos e séries, os mecanismos envolvidos nesta associação estão ainda por ser elucidados. A hipótese de lipotoxicidade miocárdica é sustentada por meio do achado de níveis elevados de triglicerídeos nos cardiomiócitos hipertrofiados de alguns pacientes, além da presença de gordura miocárdica. Uma provável explicação fisiopatológica para a lipotoxicidade seria a de uma estimulação mecano-sensível repetitiva de elementos presentes na adipogênese, à semelhança do que ocorre em pacientes com tecido adiposo residual preservado. Além disso, acredita-se também que a resistência à insulina, presente em praticamente todos estes indivíduos provoque um desequilíbrio na utilização de substratos pelo miocárdio, ocasionando uma maior absorção de ácidos graxos pelo mesmo, podendo levar às alterações obtidas.²

Publicado em 2017, o estudo de Joubert et al.,²⁷ em modelo experimental animal (roedores) de lipodistrofia foi desenhado para tentar elucidar as bases fisiopatológicas da agressão

miocárdica nesta doença. Camundongos geneticamente modificados com ausência do gene para seipina, quando comparados a seus controles, apresentaram hipertrofia ventricular esquerda associada à disfunção ventricular tanto diastólica quanto sistólica. Porém, ao contrário do sugerido em outros estudos, os mesmos não apresentaram depósitos de triglicerídeos cardíacos, contradizendo a hipótese de lipotoxicidade miocárdica. No entanto, as alterações miocárdicas induzidas neste modelo correlacionaram-se com o metabolismo alterado de glicose. Com base nos achados deste estudo, não se pode confirmar que seja a lipotoxicidade cardíaca o mecanismo fisiopatológico envolvido com a hipertrofia e disfunção ventricular na doença. Mas, torna-se bastante plausível, a hipótese de que a alteração metabólica do controle glicêmico, indiretamente, esteja relacionada a fatores de transcrição responsáveis pela regulação da ativação de genes pró-hipertróficos.²⁷

Conclusão

A lipodistrofia familiar é uma condição rara onde indivíduos apresentam, além das alterações metabólicas e de tecido adiposo músculo-esquelético, um tipo de cardiomiopatia. As alterações cardíacas comumente descritas em literatura,

em séries de casos, são de uma cardiomiopatia hipertrófica. A evolução para disfunção sistólica ventricular esquerda pode acontecer em uma porcentagem de casos. Não há exploração suficiente para concluir sobre a frequência de acometimento funcional cardíaca do tipo disfunção diastólica ou mesmo alterações sistólicas incipientes.

Ainda, apesar da frequente associação de lipodistrofia congênita e hipertrofia ventricular, os mecanismos fisiopatológicos ainda são desconhecidos. Hipóteses de que o metabolismo alterado de glicose presente na doença seja responsável por ativação de genes pró-hipertrofia poderiam explicar tal associação.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Romano MMD; Obtenção de dados: Chacon PAI, Ramalho FNZ; Análise e interpretação dos dados: Romano MMD Chacon PAI; Redação do manuscrito: Romano MMD, Chacon PAI, Ramalho FNZ;

Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Romano MMD, Foss MC, Schmidt A.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de iniciação científica da Paula Ananda Inês Chacon pela FMRP-USP.

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Lupsa BC, Sachdev V, Lungu AO, Rosing DR, Gorden P. Cardiomyopathy in congenital and acquired generalized lipodystrophy: A clinical assessment. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(4):245-50.
2. Nelson MD, Victor RG, Szczepaniak EW, Simha V, Garg A, Szczepaniak LS. Cardiac steatosis and left ventricular hypertrophy in patients with generalized lipodystrophy as determined by magnetic resonance spectroscopy and imaging. *Am. J. Cardiol.* 2013;112(7):1019-24.
3. Garg A. Clinical review#: Lipodystrophies: Genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3313-25.
4. Fiorenza CG, Chou SH, Mantzoros CS. Lipodystrophy: Pathophysiology and advances in treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(3):137-50.
5. Garg A, Peshock RM, Fleckenstein JL. Adipose tissue distribution pattern in patients with familial partial lipodystrophy (dunnigan variety). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84(1):170-4.
6. Nolis T. Exploring the pathophysiology behind the more common genetic and acquired lipodystrophies. *J Hum Genet.* 2014;59(1):16-23.
7. Leão LMC, Alencar RC, Rodrigues GdC, Bouzas I, Gallo P, Rossini A. Lipodistrofia parcial familiar do tipo dunnigan: Atenção ao diagnóstico precoce. *Rev Bras Ginecol e Obstet.* 2011;33(2):99-103.
8. Vantyghem MC, Pigny P, Maurage CA, Rouaix-Emery N, Stojkovic T, Cuisset JM, et al. Patients with familial partial lipodystrophy of the dunnigan type due to a Imna r482w mutation show muscular and cardiac abnormalities. *Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5337-46.
9. Vadrot N, Duband-Goulet I, Cabet E, Attanda W, Barateau A, Vicart P, et al. The p.R482w substitution in a-type lamins deregulates srebp1 activity in dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Hum Mo Genet.* 2015;24(7):2096-109.
10. Ponte C. Neuropatia autonômica cardiovascular precoce em indivíduos com lipodistrofia generalizada congênita. Tese. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2016.
11. Sisakian H. Cardiomyopathies: Evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. *World J Cardiol.* 2014;6(6):478-94.
12. Nishida K, Otsu K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res.* 2017;113(4):389-98.
13. Trachanas K, Sideris S, Aggeli C, Poulidakis E, Gatzoulis K, Tousoulis D, et al. Diabetic cardiomyopathy: From pathophysiology to treatment. *Hellenic J Cardiol.* 2014;55(5):411-21.
14. Wende AR, Abel ED. Lipotoxicity in the heart. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1801(3):311-9.
15. Bidault G, Garcia M, Vantyghem MC, Ducluzeau PH, Morichon R, Thiyagarajah K, et al. Lipodystrophy-linked Imna p.R482w mutation induces clinical early atherosclerosis and in vitro endothelial dysfunction. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol.* 2013;33(9):2162-71.
16. Rego AR, Rego MAC, Faria CA; Baracho MFP; Egito EST; Mesquita ET, et al. Alterações cardiovasculares e metabólicas da lipodistrofia generalizada congênita (síndrome de seip-berardinelli). *Rev SOCERJ.* 2007;20(2):1-6.
17. Viegas RF, Diniz RV, Viegas TM, Lira EB, Almeida DR. Cardiac involvement in total generalized lipodystrophy (berardinelli-seip syndrome). *Arq Bras Cardiol.* 2000;75(3):243-8.
18. Friguls B, Coroleu W, del Alcazar R, Hilbert P, Van Maldergem L, Pintos-Morell G. Severe cardiac phenotype of berardinelli-seip congenital lipodystrophy in an infant with homozygous e189x bsc2 mutation. *Eur J Med Genet.* 2009;52(1):14-6.
19. Khalife WI, Mourtada MC, Khalil J. Dilated cardiomyopathy and myocardial infarction secondary to congenital generalized lipodystrophy. *Tex Heart Inst J.* 2008;35(2):196-9.
20. Debray FG, Baguette C, Colinet S, Van Maldergem L, Verellen-Dumouin C. Early infantile cardiomyopathy and liver disease: A multisystemic disorder caused by congenital lipodystrophy. *Mol. Genet Metab.* 2013;109(2):227-9.
21. Bhayana S, Siu VM, Joubert GI, Clarson CL, Cao H, Hegele RA. Cardiomyopathy in congenital complete lipodystrophy. *Clin Genet.* 2002;61(4):283-7.
22. Madej-Pilarczyk A, Niezgoda A, Janus M, Wojnicz R, Marchel M, Fidzianska A, et al. Limb-girdle muscular dystrophy with severe heart failure overlapping with lipodystrophy in a patient with Imna mutation p.Ser334del. *J Appl Genetics.* 2017;58(1):87-91.
23. Pan H, Richards AA, Zhu X, Joglar JA, Yin HL, Garg V. A novel mutation in lamin a/c is associated with isolated early-onset atrial fibrillation and progressive atrioventricular block followed by cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Heart Rhythm.* 2009;6(5):707-10.

Artigo de Revisão

24. Rego AG, Mesquita ET, Faria CA, Rego MA, Baracho Mde F, Santos MG, et al. Cardiometaabolic abnormalities in patients with berardinelli-seip syndrome]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(1):109-18.
25. Sims-Williams HP, Nye HJ, Walker PR. Dilated cardiomyopathy and skeletal myopathy: Presenting features of a laminopathy. *BMJ Case Rep.* 2013;jan 17::pii bcr 2012007574.
26. Scatteia A, Pagano C, Pascale C, Guarini P, Marotta G, Perrone-Filardi P, et al. Asymmetric hypertrophic cardiomyopathy in generalized lipodystrophy. *Int J Cardiol.* 2016 Jan 1;202:724-5.
27. Joubert M, Jagu B, Montaigne D, Marechal X, Tesse A, Ayer A, et al. The sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin prevents cardiomyopathy in a diabetic lipodystrophic mouse model. *Diabetes.* 2017;66(4):1030-40.



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

Tratamento da Estenose Aórtica do Idoso no Brasil: Até Quando Podemos Esperar?

Treatment of Aortic Stenosis in Elderly Individuals in Brazil: How Long Can We Wait?

Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes,^{1,2} Bruno Ramos Nascimento,³ Gláucia Maria Moraes de Oliveira⁴

Sociedade Brasileira de Cardiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Alberto Urquiza Wanderley,² João Pessoa, PB – Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais,³ Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Com o aumento da expectativa de vida da população, tornam-se mais comuns as doenças próprias da faixa etária dos idosos, dentre as quais merecem ênfase as valvopatias degenerativas não reumáticas, notadamente a estenose aórtica, cuja prevalência em idosos com mais de 75 anos de idade tem sido estimada em 3 a 5%. Trata-se da valvopatia mais frequente entre os idosos, e, na sua forma grave, é associada a alta morbidade e letalidade. Estima-se que pacientes acometidos por estenose aórtica que apresentam insuficiência cardíaca e distúrbios do ritmo tenham expectativa de vida inferior a 2 anos. O tratamento padrão para essa doença é a cirurgia cardíaca para substituição da valva aórtica por uma prótese. Todavia, em decorrência do alto risco cirúrgico, sobretudo nos pacientes muito idosos e com comorbidades associadas, a cirurgia cardíaca é contraindicada em cerca de 30% dos casos ou realizada com elevados índices de morbidade e mortalidade de acordo com os escores pré-cirúrgicos. Uma nova técnica, menos invasiva, que consiste no implante por cateter de bioprótese valvar aórtica (*transcatheter aortic valve implantation* [TAVI]) tem sido considerada a opção terapêutica de escolha, inicialmente testada em pacientes de risco cirúrgico muito elevado, mas atualmente com evidências de não inferioridade em relação à cirurgia aberta em indivíduos de menor risco.^{1,2} O primeiro procedimento de TAVI no mundo foi realizado em 2002 na França pelo professor Alain Cribier, e a modalidade foi empregada pioneiramente no Brasil em 2008. Desde então, um número considerável de pacientes já foi tratado. Contudo, apesar das eloquentes evidências de segurança e eficácia, essa terapia ainda não foi incorporada aos sistemas de saúde pública (Sistema Único de Saúde [SUS]) ou suplementar no país.

A despeito do TAVI já ter sido avaliado e aceito nos sistemas de saúde de diversos países com evidências de custo-efetividade inclusive em indivíduos de risco operatório intermediário,³

o Ministério da Saúde, fundamentado em posicionamento da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) exarada em 2013, cujo demandante foi a Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI), considerou não haver conveniência na incorporação dessa terapia no Brasil. A Conitec, à época, com base em opinião emitida por parecerista não publicado, desconsiderando a opinião de prestigiosas instituições universitárias nacionais exposta em consulta pública sobre a matéria, recomendou a não incorporação do procedimento, justificando seu posicionamento em três pontos: a) o TAVI não seria um procedimento seguro e eficaz em decorrência de uma incidência supostamente alta de acidente vascular cerebral (AVC) nos primeiros 30 dias após a realização do procedimento, b) o impacto orçamentário da incorporação do TAVI no SUS se aproximaria de 1 bilhão de reais por ano e c) haveria imprecisões metodológicas no modelo econômico apresentado pela demandante e no estudo PARTNER B, o qual serviu como principal subsídio para a incorporação do referido procedimento em todas as agências que avaliam tecnologias em saúde no mundo.

Atualmente, dados robustos publicados desde a emissão deste parecer, a partir de pelo menos seis grandes ensaios clínicos randomizados e registros internacionais,^{1,2,4} sugerem não haver dúvidas sobre a apropriação da técnica para pacientes selecionados, resultando em recente ampliação dos grupos de risco nos quais o TAVI teria resultados superponíveis à cirurgia aberta, inclusive com redução de desfechos importantes como tempo de internação e eventos neurológicos. No entanto, não há como obscurecer o fato de que o impacto orçamentário do procedimento pode ser elevado, principalmente frente às mudanças demográficas pelas quais o país vem passando nas últimas décadas. As estimativas do dispêndio do Ministério da Saúde com a técnica, como discutiremos a seguir, parecem-nos à primeira vista imprecisas e baseadas em dados que podem não retratar a realidade nacional. As estimativas de frequência de utilização do procedimento feitas pelos técnicos do Ministério da Saúde superestimam o acesso ao TAVI no Brasil, projetando-se um impacto orçamentário bilionário.

Dados do estudo *Global Burden of Disease* (GBD) 2017 analisando as doenças valvares cardíacas não reumáticas demonstram que, apesar da prevalência padronizada por idade destas doenças agrupadas ter permanecido relativamente estável no Brasil de 1990 a 2017, houve um aumento significativo da estenose aórtica não reumática, de

Palavras-chave

Expectativa de Vida, Envelhecimento, Idoso, Estenose da Valva Aórtica/cirurgia, Próteses Valvulares Cardíaca, Implante de Prótese de Valva Cardíaca, Substituição da Valva Aórtica Transcatheter/tendências.

Correspondência: Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes •

Cardiocenter – Av. Ministro José Américo de Almeida, 1450, Torre, Hospital Alberto Urquiza Wanderley. CEP 58.040-300, João Pessoa, PB – Brasil

E-mail: mqueiroga@cardiol.br, marcelocartaxoqueiroga@gmail.com

Artigo recebido em 02/01/2020, revisado em 03/01/2020, aceito em 03/01/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.2020003>

Ponto de Vista

53,5 (intervalo de incerteza de 95% [II95%]: 48,1 – 59,9) por 100.000 habitantes em 1990 para 64,4 (II95%: 57,2 – 72,5) por 100.000 habitantes em 2017, tanto para homens (18,5%) quanto para mulheres (24,2%).⁵ O aumento da taxa absoluta de prevalência desta valvopatia foi ainda mais significativo, superando 114% (II95%: 105,5 – 14,3%) em 27 anos, e sugerindo um impacto progressivo e ainda crescente da estenose aórtica não reumática sobre os sistemas de saúde do país (Figura 1).^{5,6}

Em relação às causas de morte no Brasil, as doenças valvares não reumáticas subiram da 10ª. posição em 1990 para a 9ª. posição em 2017. Apesar da mortalidade padronizada por idade associada a estas valvopatias ter permanecido relativamente estável, um aumento considerável foi observado para a estenose aórtica não reumática. Já a taxa de mortalidade em todas as idades das valvopatias não reumáticas teve um significativo aumento de 87,5% (IC95%: 63,5 – 96,9%) (Figura 2), com grande contribuição da população com idade acima de 70 anos, especialmente em relação à estenose aórtica não reumática, que apresentou um aumento de 108% nesta faixa etária no período avaliado.⁷ Tais tendências resultaram também no aumento da mortalidade proporcional associada a valvopatias degenerativas em ambos os sexos (Figura 3), sugerindo uma marcante contribuição das mudanças do perfil etário da população nas últimas décadas sobre a carga global de doenças valvares no Brasil, com notável impacto do envelhecimento populacional.⁶

Adicionalmente, dados do GBD 2017 sugerem que o desenvolvimento socioeconômico seja também um determinante de alguns tipos de doenças valvares, notadamente a estenose aórtica não reumática: mudanças percentuais nas taxas de mortalidade padronizadas por idade pela doença entre 1990 e 2017 se correlacionaram significativamente com o índice de desenvolvimento sociodemográfico (IDS) dos estados brasileiros nestes anos (1990: $r^2 = 0,17$,

$p = 0,005$; 2017: $r^2 = 0,23$, $p = 0,003$) (Figura 4), e padrão semelhante foi observado para a morbidade, com correlações significativas entre anos de vida ajustados por incapacidade (*disability-adjusted life years* [DALY]) e IDS no período.⁶ Tais tendências estão em acordo com as observadas para doenças cardiovasculares em geral no Brasil e em outros países de língua portuguesa.⁸ Deve-se notar, entretanto, que dados epidemiológicos primários sobre a doença valvar aórtica degenerativa no Brasil são ainda escassos, e a maioria das estimativas derivam de modelagem estatística.

Apesar do progressivo aumento da prevalência e da carga de doença associados às doenças valvares degenerativas no país, o número de internações anuais pelo SUS para tratamento de valvopatias permaneceu estável entre 2008 e 2018, com um aumento modesto das despesas da ordem de 40%, não descontada a inflação no período⁹ (Tabela 1). No início do período avaliado nesta série temporal (2008) foi realizado o primeiro implante de TAVI no Brasil, e dados do registro nacional RIBAC, organizado pela SBHCI, computaram mais de 800 procedimentos, com taxas de sucesso e incidência de complicações superponíveis às da literatura.^{10,11} Estima-se um custo aproximado de R\$ 82.826,38 por implante por via transfemoral, com a prótese correspondendo a cerca de 80% deste valor.¹²

Embora a Conitec afirme que a estimativa de impacto orçamentário não tenha sido a principal determinante para o seu parecer desfavorável, esta comissão deu indícios contrários a tal assertiva, na medida em que insistiu em manter sua estimativa em patamares completamente dissonantes da realidade assistencial do Brasil, principalmente no que concerne ao SUS. A nova estimativa de impacto orçamentário foi elaborada após consulta pública, mas colocada sem destaque no relatório definitivo (restrita a duas linhas da página 25), dificultando a visibilidade, enquanto a estimativa antiga, modificada pela própria Conitec após a consulta

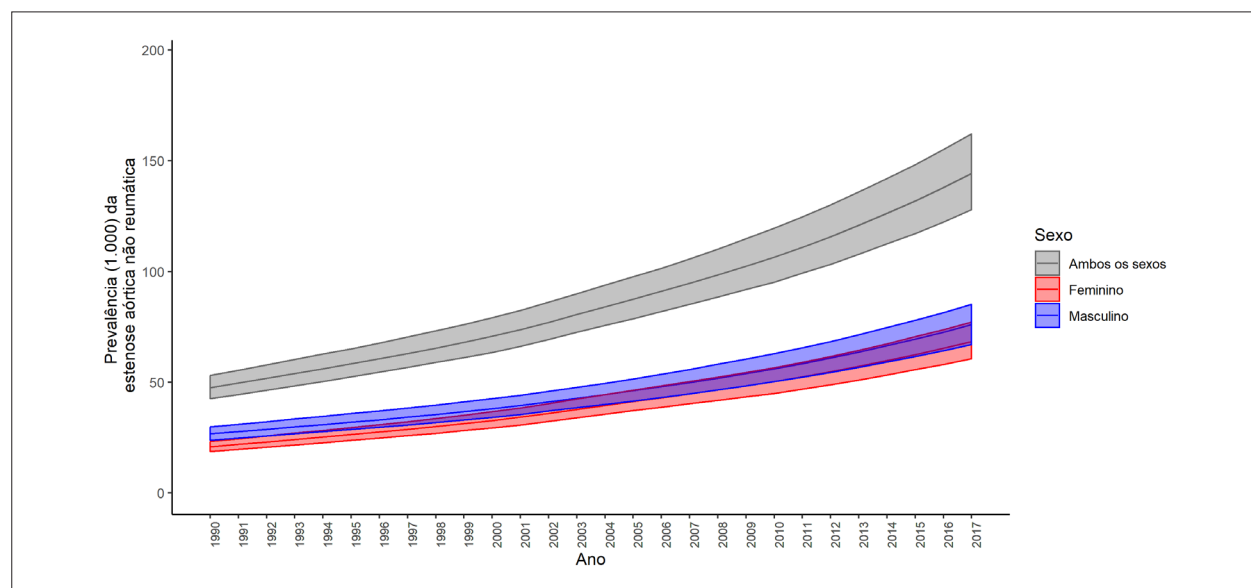


Figura 1 – Prevalência absoluta da estenose aórtica não reumática no Brasil de 1990 a 2017 (Global Burden of Disease 2017).⁷

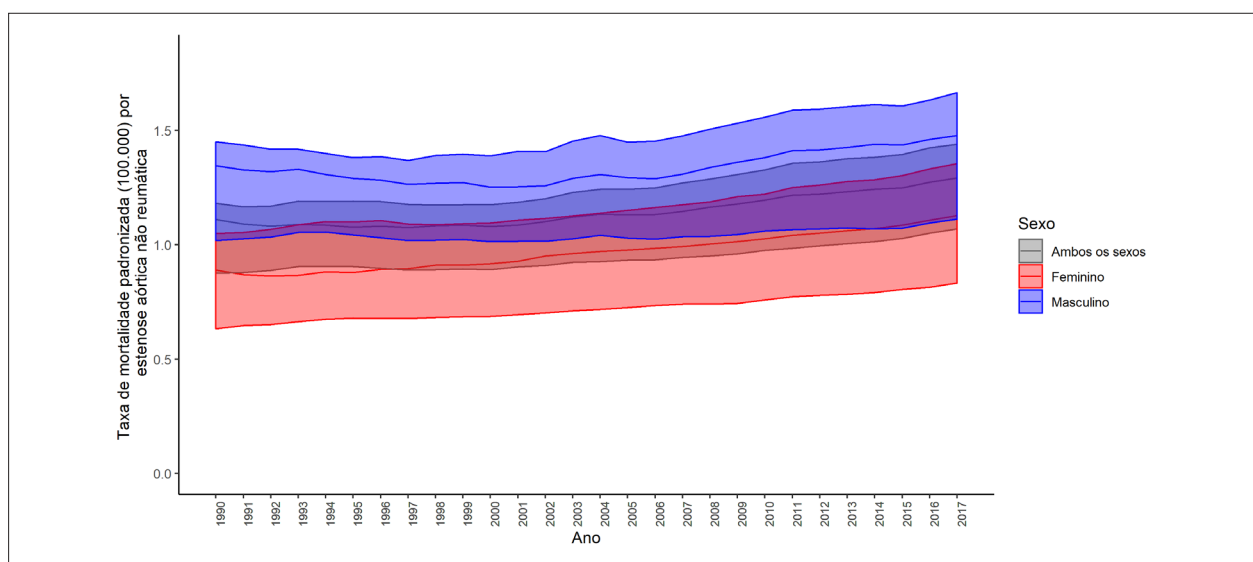


Figura 2 – Taxa de mortalidade em todas as idades por estenose aórtica não reumática no Brasil de 1990 a 2017 (Global Burden of Disease 2017).⁷

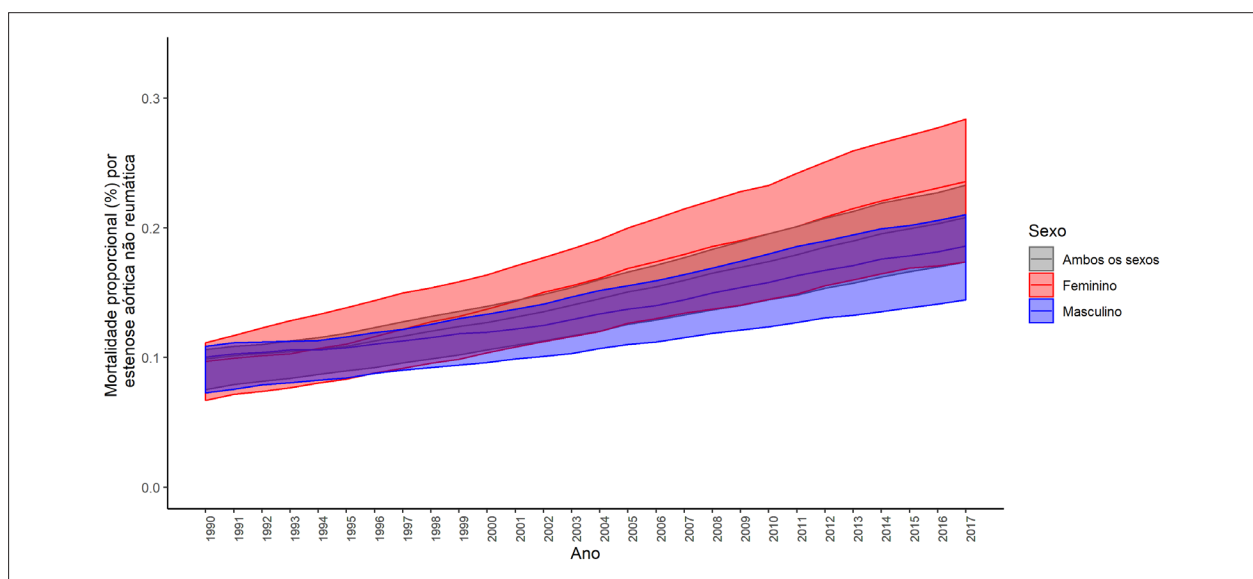


Figura 3 – Mortalidade proporcional por estenose aórtica não reumática no Brasil, de 1990 a 2017 (Global Burden of Disease 2017).⁷

pública, continuou largamente pormenorizada em tabela, ao longo de várias páginas (por exemplo, as páginas 17, 18 e 19), induzindo o leitor à conclusão imprecisa de que aquela ainda seria a estimativa que a comissão considerou correta.

A nova estimativa reduziu o impacto orçamentário em mais de 300 milhões de reais por ano. A Conitec considerou que o impacto orçamentário ainda seria elevado, mas não indicou com clareza quais seriam os patamares considerados aceitáveis. Tampouco, explicitou os motivos pelos quais abandonou a sua primeira estimativa de impacto orçamentário, sem com isso ter adotado a nova estimativa apresentada pela demandante, a qual se baseou na realidade assistencial brasileira por meio de seu painel

de especialistas, indicando um impacto bem mais factível tendo em vista o orçamento do Ministério da Saúde e a oferta de procedimentos médicos pelo SUS à população brasileira. Em vez disso, foram primariamente considerados para análise dados oriundos de estimativas de outros países.

Na página 25 do relatório final da Conitec, sem uma clara conexão com o restante do parecer, está a estimativa de impacto orçamentário, a qual é passível de diversas críticas, além das explicitadas. Primeiramente, deve-se ressaltar que foi citado o estudo de Wood,¹³ o qual mostra a estimativa de crescente utilização de TAVI na Europa, com uma taxa anual de 40,9 milhões de habitantes, que seria proporcional a 8.025 procedimentos/ano no caso brasileiro.

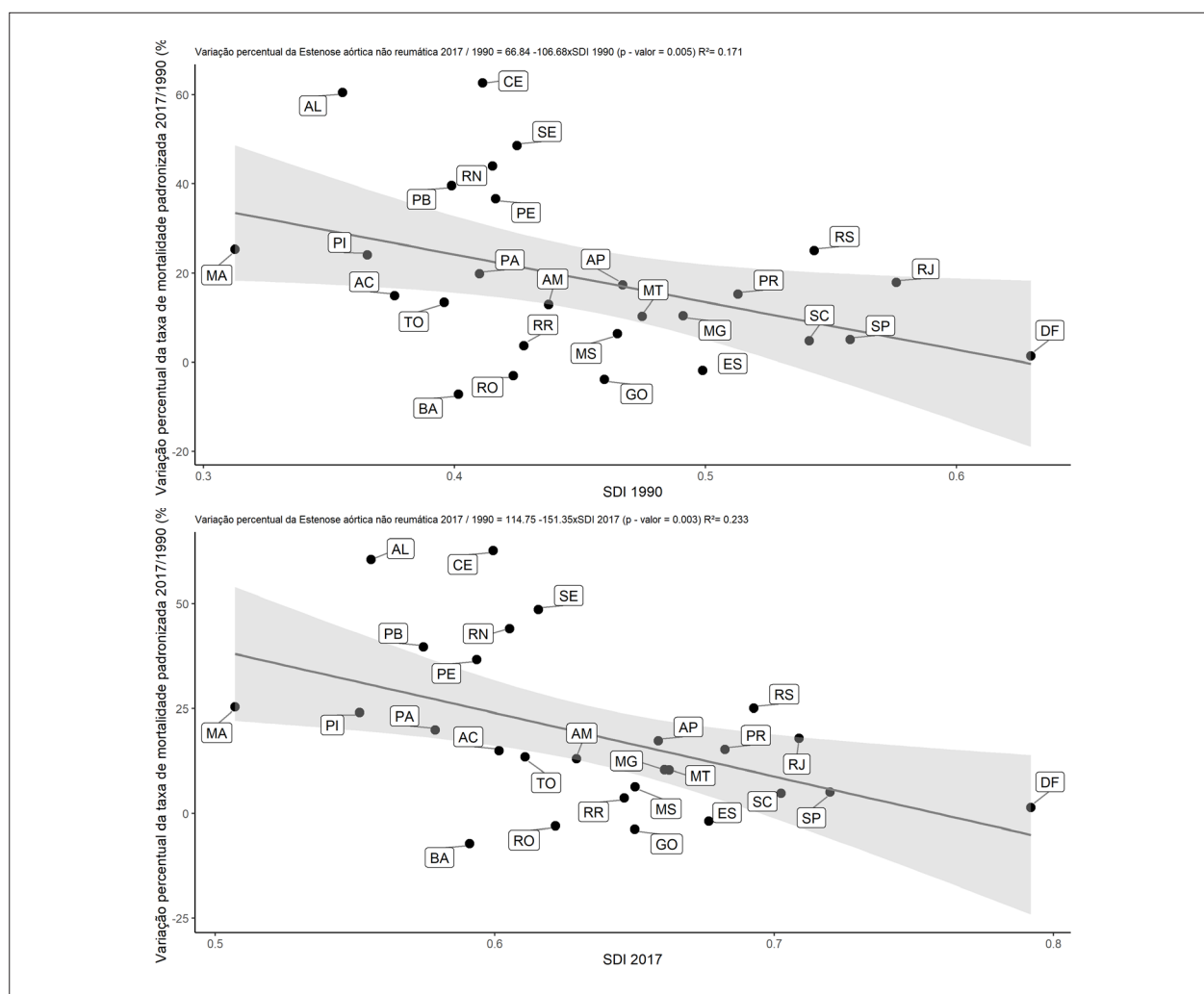


Figura 4 – Correlação entre a variação percentual das taxas de mortalidade por estenose aórtica não reumática e o índice de desenvolvimento sociodemográfico (IDS) por estado no Brasil em 1990 (A) e 2017 (B).

A Conitec sempre critica o uso de dados internacionais em detrimento dos dados nacionais, mas curiosamente neste caso, para calcular o impacto orçamentário, faz uso de uma estimativa europeia, o que seria particularmente questionável neste contexto, visto que: 1) o TAVI é registrado e praticado na Europa há muito mais tempo do que no Brasil; 2) as características epidemiológicas da população europeia são diferentes das da população brasileira, sendo a primeira mais idosa e com maior tempo transcorrido desde a transição epidemiológica, o que aumenta o número de pacientes com idade acima dos 75 anos, e por consequência, a prevalência e o número de procedimentos. É importante mencionar que a população da Europa gira em torno dos 700 milhões de habitantes, ou seja, muito maior do que a do Brasil; 3) os sistemas de saúde europeus, particularmente o da Alemanha, têm uma postura diferente comparada à do governo brasileiro frente à chegada de inovações tecnológicas, sendo muito mais abertos à incorporação de novas tecnologias em saúde; 4) o sistema de saúde brasileiro, particularmente em atenção especializada e de média/alta complexidade, como é o caso

do TAVI, não está distribuído uniformemente em todo país e, além disso, o Brasil não tem estrutura hospitalar, infraestrutura diagnóstica e corpo clínico tão amplamente disponíveis e eficientes quanto os de países europeus, sendo assim, a taxa de diagnóstico e realização de procedimentos no país não seriam, nem de perto, compatíveis com as europeias; 5) o número de 8.025 procedimentos/ano é muito próximo dos 9.000 procedimentos/ano realizados nos Estados Unidos por ocasião da demanda de incorporação (sendo que os Estados Unidos possui uma população muito maior do que a do Brasil), e como foi mencionado na consulta pública, é um número incompatível com as características epidemiológicas e de acesso à saúde da população brasileira.

Ainda no que concerne à estimativa anual de número de procedimentos, cabe ressaltar que, por meio de uma análise comparativa com procedimentos semelhantes ofertados pelo SUS, constata-se facilmente que tal estimativa é, no mínimo, irreal. A Tabela 1 demonstra, com base em dados oficiais do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), a quantidade de procedimentos de cirurgia

Tabela 1 – Número de hospitalizações relacionadas com o tratamento da doença valvar no Brasil de 2008 a 2018 Fonte: DATASUS.⁹

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	TOTAL
DOENÇA VALVAR*	1.606	1.753	1.647	1.878	1.938	1.938	1.849	1.940	2.068	2.023	2.090	20.730
CIRURGIA VALVAR	8.045	8.344	7.745	8.297	8.518	8.176	8.130	7.937	7.756	7.758	7.574	88.280
VALVOPLASTIA MITRAL	477	551	478	473	403	431	408	341	206	236	200	4.204
OUTRAS VALVOPLASTIAS	451	477	445	486	456	527	515	513	399	427	391	5.087

* Internações decorrentes de outros procedimentos cirúrgico relacionados com a doença valvar

valvar realizados no Brasil entre 2008 e 2018. Cabe ressaltar que os dados disponibilizados pelo DATASUS não permitem identificar a faixa etária dos pacientes, a valva tratada, nem tampouco a etiologia e o tipo de doença valvar. Nos dados relativos ao implante de prótese valvar, estão incluídos tanto os implantes mitrais quanto os aórticos.

Nesta estimativa do DATASUS, o número total de cirurgias para implantes de prótese valvar não ultrapassa 8.518 por ano. Em 11 anos, foram realizados 88.280 cirurgias de implante de prótese valvar no Brasil, considerando todas as faixas etárias e implantes em quaisquer valvas cardíacas. Além disso, o número total de cirurgias valvares, incluindo aquelas associadas com procedimento de revascularização do miocárdio, troca valvar múltipla e implantes de prótese valvar, alcançou no máximo 11.315 procedimentos no ano de 2012. O TAVI, por destinar-se a subgrupo de pacientes de idade mais avançada (> 75 anos) portadores de estenose aórtica, certamente não teria uma frequência de realização em magnitude equiparável à de todas as cirurgias valvares realizadas no âmbito do SUS. Ademais, uma grande metanálise sugere que dentre os pacientes portadores de estenose aórtica – mesmo em países desenvolvidos – cerca de 20% têm a forma grave da doença. Destes, cerca de 60% seriam elegíveis para o TAVI, sendo 20% pacientes inoperáveis ou de risco elevado e intermediário. Destes, cerca de 60% seriam elegíveis para o TAVI, sendo 20% pacientes inoperáveis ou de risco elevado e intermediário - as indicações mais bem estabelecidas para o procedimento.¹⁴

Apesar da ausência de dados primários de estimativa de indicação de TAVI no Brasil, podemos aplicar dados demográficos e epidemiológicos para um melhor detalhamento. Considerando a modelagem mais recente do GBD 2017 em relação à prevalência de estenose aórtica não reumática, teríamos 64,4/100.000 habitantes.⁵ Dados do censo do IBGE estimaram aproximadamente 12,9 milhões de idosos com idade ≥ 70 anos no Brasil em 2019, o que a grosso modo resultaria em cerca de 8.400 pacientes portadores de doença clinicamente significativa, em uma estimativa bastante conservadora. Se, alternativamente, a estimativa de prevalência da literatura de cerca de 3 a 5% em indivíduos ≥ 75 anos for aplicada aos dados do IBGE¹⁵ (população de 7,7 milhões), e extrapolando os resultados da maior metanálise disponível sobre estenose aórtica,¹⁴ teríamos cerca de 9.300 a 12.000 pacientes presumivelmente elegíveis para TAVI no Brasil em 2019. Considerando as estimativas da Agência Nacional de Saúde Suplementar de que 24,3% da população brasileira teve acesso a planos privados de assistência médica em 2019, e também as questões supracitadas relacionadas à dificuldade de acesso e às limitações de infraestrutura ao histórico anual de realização de cirurgias valvares no SUS,⁹ as projeções de impacto

financeiro apresentadas pela Conitec estão indubitavelmente superestimadas frente a dados objetivos.

Merece destaque, também, que persiste inalterada a posição técnica do Ministério da Saúde, ao menos em relação à frequência de utilização e ao impacto orçamentário do TAVI no Brasil. Na discussão do Projeto de Lei 5.460/2016 determinando a obrigatoriedade de cobertura do TAVI no SUS, já aprovado na Câmara dos Deputados, o Ministério da Saúde – em resposta encaminhada à Comissão de Finanças e Tributação em 26 de junho de 2018, após 5 anos da demanda feita à Conitec – manteve seu posicionamento relativo às projeções aqui discutidas.¹⁶

Finalmente, para além de questões orçamentárias, é de fundamental importância que se desenvolva no sistema público de saúde brasileiro infraestrutura tecnológica e capacitação profissional para a realização de tratamentos complexos nas mais diversas áreas, em um processo de desenvolvimento industrial da assistência à saúde, contemporâneo ao inexorável processo de inovação da medicina. No que tange ao exemplo das intervenções cardiovasculares estruturais, outras modalidades – como o reparo percutâneo da insuficiência mitral e o tratamento percutâneo das cardiopatias valvares congênitas – já são uma realidade na literatura, e em breve devem ser também trazidas à mesa de discussão dos gestores e formuladores de políticas públicas. Neste sentido, são notáveis os recentes esforços das sociedades cardiológicas nacionais para o desenvolvimento, com a chancela da Associação Médica Brasileira, de cursos de capacitação e certificação profissional.

Em conclusão, é necessário que o processo de incorporação de novas tecnologias no SUS – notadamente o TAVI – seja discutido de forma profunda, multidisciplinar e profissional neste momento, com base em dados objetivos e discricionariedade técnica própria, dando-se a devida importância a questões epidemiológicas, técnicas, infraestruturais e orçamentárias.

A persistência da posição demasiadamente restritiva na incorporação de tecnologias no sistema de saúde no Brasil (no caso do TAVI, o retardo para incorporação é superior a uma década), além de resultar no inconveniente fenômeno de judicialização, fomenta outras formas para busca de acesso aos tratamentos, bem mais morosas e complexas, como a via legislativa, frustrando as justas expectativas depositadas pela sociedade civil no Poder Público, mormente quando no Brasil se consagrou o acesso universal, integral, igualitário e gratuito ao sistema de saúde, consoante ao que determina o artigo 196 da Constituição Federal.

Agradecimento

Gostaríamos de agradecer a Renato Azeredo Teixeira pela formatação das figuras.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lopes MACQ, Nascimento BR, Oliveira GMM

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-20.
2. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695-705.
3. Goodall G, Lamotte M, Ramos M, Maunoury F, Pejchalova B, de Pouvourville G. Cost-effectiveness analysis of the SAPIEN 3 TAVI valve compared with surgery in intermediate-risk patients. *J Med Econ*. 2019;22(4):289-96.
4. Zhou Y, Wang Y, Wu Y, Zhu J. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low to intermediate risk patients: A meta-analysis of randomized and observational studies. *Int J Cardiol*. 2017 Feb 1;228:723-8.
5. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858.
6. Institute for Health Metrics and Evaluation. (IHME), Disease GB. GBD Compare | Viz Hub: 2018 University of Washington; 2016. [Cited in 2020 Jan 02]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.
7. Collaborators GBDCoD. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88.
8. Nascimento BR, Brant LCC, Oliveira GMM, Malachias MVB, Reis GMA, Teixeira RA, et al. Cardiovascular Disease Epidemiology in Portuguese-Speaking Countries: data from the Global Burden of Disease, 1990 to 2016. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(6):500-11.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Indicadores e Dados Básicos - Brasil, 2018. [Internet]. DATASUS. 2018 [Acesso em 05 dezembro 2018]. Disponível em: www.datasus.gov.br/idx.
10. Nunes Filho ACB, Katz M, Campos CM, Carvalho LA, Siqueira DA, Tumelero RT, et al. Impact of Acute Kidney Injury on Short- and Long-term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(1):21-9.
11. Monteiro C, Ferrari ADL, Caramori PRA, Carvalho LAF, Siqueira DAA, Thiago L, et al. Permanent Pacing After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Incidence, Predictors and Evolution of Left Ventricular Function. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6):550-9.
12. Bittar E, Castilho V. The cost of transcatheter aortic valve implantation according to different access routes. *Rev Esc Enferm USP*. 2017;51:e03246.
13. Wood S. TAVI Numbers Rise in Europe as Reimbursement, Expertise Expands: Medscape; 2012 [Cited in 2018 Dec 13]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/764062>.
14. De Sciscio P, Brubert J, De Sciscio M, Serrani M, Stasiak J, Moggridge GD. Quantifying the Shift Toward Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients: A Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(6):pii00327.
15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) - Cidades 2016. [Citado em 13 dezembro 2018]. Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br>.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Parecer Técnico N.146-SEI/2017-DAET/CGAE/DAET/SAS/MS. [Citado em 02 janeiro 2020]. Disponível em: https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra;jsessionid=44C44F9245B28A35925C6B87994F5C43.proposicoesWebExterno1?codteor=1672346&filename=Tramitacao-PL+5460/2016.



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

Dor Abdominal: uma Apresentação Incomum de Ruptura Miocárdica

Abdominal Pain: an Uncommon Presentation of Myocardial Rupture

Daniel Seabra,¹ Ana Neto,¹ Inês Oliveira,¹ Rui Pontes dos Santos,¹ João Azevedo,¹ Paula Pinto¹

Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Departamento de Cardiologia,¹ Penafiel – Portugal

Uma mulher de 84 anos, hipertensa e dislipidêmica, deu entrada na emergência com dor abdominal aguda. A paciente queixava-se de dor no peito três semanas antes da internação. Ao exame físico, a paciente apresentava hipotensão, taquicardia (pulso arritmico), taquipneia e dor abdominal difusa. Eletrocardiograma revelou fibrilação atrial com rápida resposta ventricular, bloqueio completo do ramo esquerdo e ondas Q inferiores. Pela tomografia computadorizada (TC) abdominal, detectou-se trombo na artéria mesentérica superior (Figura 1, asterisco branco). A paciente evoluiu com insuficiência cardíaca congestiva e baixo débito cardíaco. Ecocardiografia transtorácica (Vídeos 1-2) mostrou dilatação leve do ventrículo esquerdo, com leve disfunção, e um pseudoaneurisma na metade inferior da parede posterior e inferior, com derivação (*shunt*) da esquerda para a direita, confirmada pelo exame com Doppler colorido (Figura 2 A-D). A TC cardíaca (Vídeo 3) revelou ruptura do miocárdio contida, localizada nos segmentos basais da parede inferior e posterior do septo, estendendo-se à parede livre do ventrículo, formando uma pseudocavidade, que se comunica com a cavidade real do ventrículo direito (Figura 3). Apesar do suporte vasopressor

e inotrópico, e proposta de cirurgia cardíaca, a paciente apresentou evolução desfavorável.

Ruptura do miocárdio demanda um diagnóstico rápido.¹ Ocorrência de infarto do miocárdio tardio deve levantar suspeita, e os sinais clínicos podem ser atípicos.²

O presente caso ilustra uma entidade interessante – um pseudoaneurisma com *shunt* da esquerda para a direita, levando a um prognóstico ruim.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Seabra D; Obtenção de dados, análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito: Seabra D, Neto A, Oliveira I; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Seabra D, Santos RP, Azevedo J, Pinto 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 artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Palavras-chave

Dor Abdominal; Infarto do Miocárdio/complicações; Ecocardiografia Doppler/métodos; Trombose/cirurgia; Hipertensão; Dislipidemias; Tomografia Computadorizada por Raios X.

Correspondência: Daniel Seabra •

Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Departamento de Cardiologia.
Avenida do Hospital Padre Américo, nº 210, Guilhufe. CEP 4560-136,
Penafiel – Portugal
E-mail: danielseabra.carvalho@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190495>

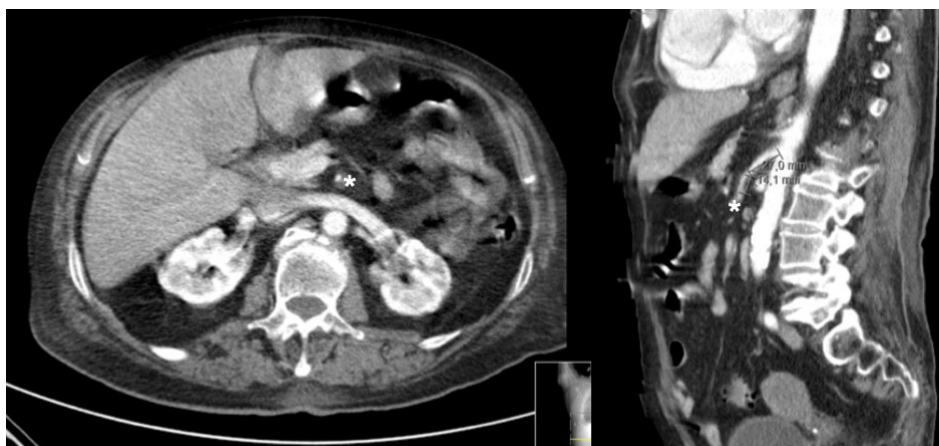
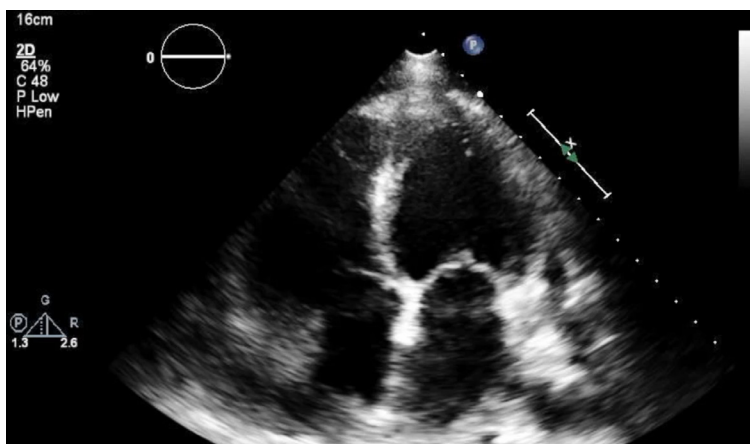
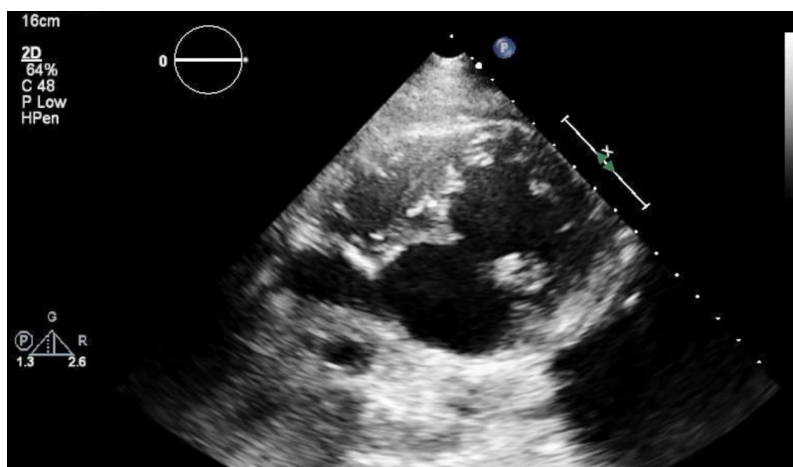


Figura 1 – Tomografia computadorizada abdominal mostrando trombo na artéria mesentérica superior (asterisco branco).



Vídeo 1 – Ecocardiograma transtorácico - janelas apicais. Link: <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/2020/v11402/dor-abdominal-uma-apresentacao-incomum-de-ruptura-miocardica.asp>



Vídeo 2 – Ecocardiograma transtorácico - janela subcostal modificada. Link: <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/2020/v11402/dor-abdominal-uma-apresentacao-incomum-de-ruptura-miocardica.asp>

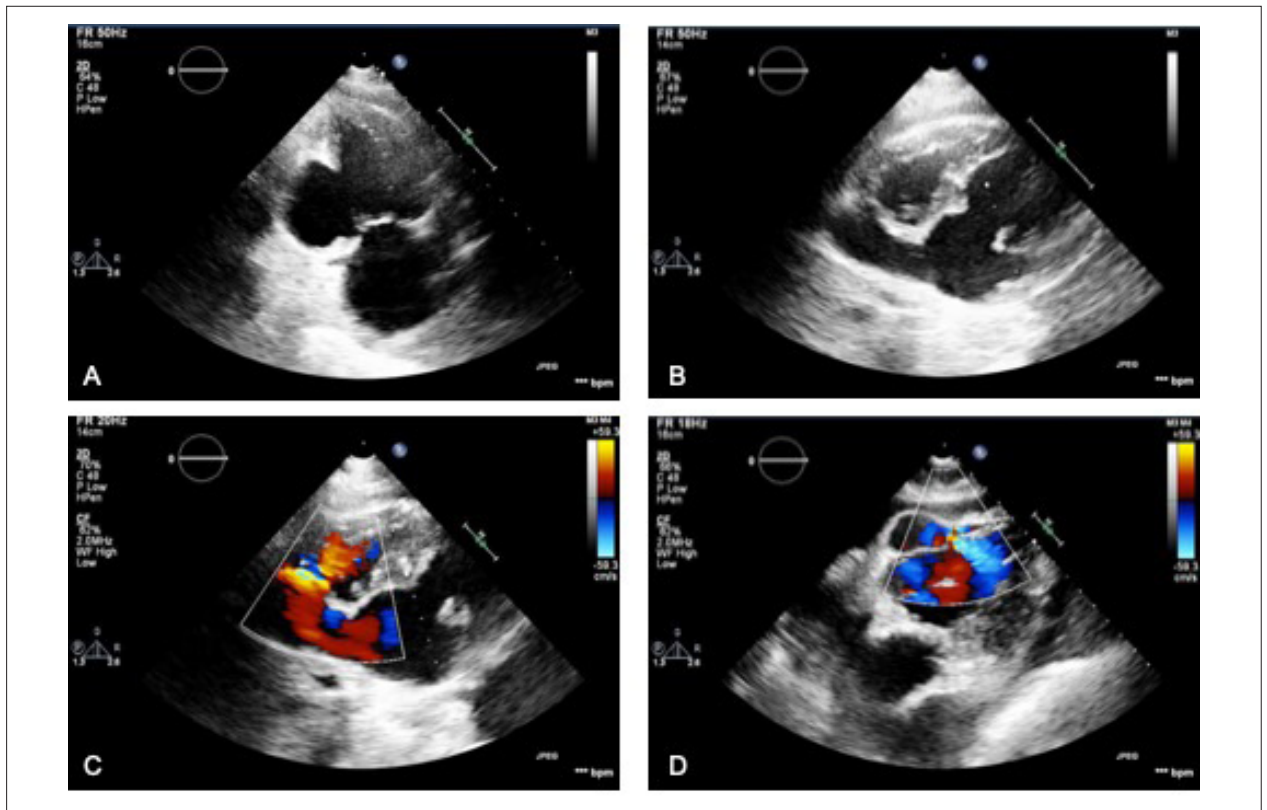


Figura 2 – Pseudoaneurisma da parede inferior do ventrículo esquerdo na ecocardiografia transtorácica (ETT), corte apical de duas câmaras (A); shunt da esquerda para direita no segmento basal do septo interventricular (B, C e D).



Vídeo 3 – TC torácico. Link: <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/2020/v11402/dor-abdominal-uma-apresentacao-incomum-de-ruptura-miocardica.asp>

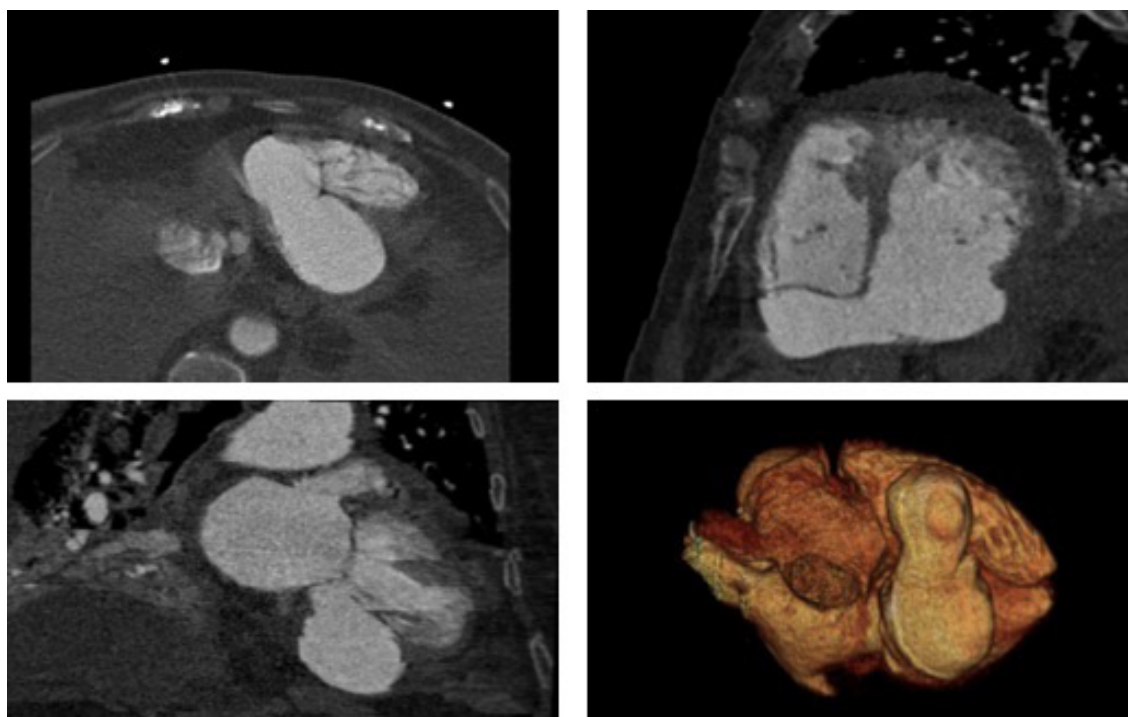


Figura 3 – Tomografia computadorizada cardíaca mostrando ruptura do miocárdio contida, formando uma pseudocavidade, que se comunica com a cavidade do ventrículo esquerdo

Referências

1. Durko A, Budde R, Geleijnse M, Kappetein A. Recognition, assessment and management of the mechanical complications of acute myocardial infarction. *Heart*. 2018;104(14):1216-23.
2. Helmy TA, Nicholson WJ, Lick S, Uretsky BF. Contained myocardial rupture: a variant linking complete and incomplete rupture. *Heart*. 2005;91(2):e13.

Como Abordar Níveis Elevados de NT-pro BNP na Admissão para Evitar Aneurisma do Ventrículo Esquerdo após Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST

How to Approach Elevated NT-pro BNP Level on Admission to Prevent Left Ventricular Aneurysm Following Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Teruhiko Imamura¹

University of Toyama, Toyoma – Japão

Li com grande interesse o artigo escrito por Celebi et al.,¹ demonstrando que a elevação nos níveis plasmáticos da porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-pro BNP) na admissão é um biomarcador preditivo significativo do desenvolvimento de aneurisma ventricular esquerdo após infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento de segmento ST (IAMCSST) na atualidade.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Peptídeo Natriurético B; Infarto do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST; Aneurisma Coronário; Volume Sistólico; Indicadores de Morbimortalidade.

Correspondência: Teruhiko Imamura •

University of Toyama, Sugitani, 2630, CEP 930-0194, Toyoma – Japão

E-mail: te.imamu@gmail.com

Artigo recebido em 04/11/2019, revisado em 26/11/2019, aceito em 26/11/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190773>

Seus achados são objetivos e nos levariam às próximas questões. A primeira questão é a reversibilidade do NT-pro BNP e seu impacto nos desfechos pós-IAMCSST. A redução do NT-pro BNP após IAMCSST estaria associada a uma menor taxa de formação de aneurisma do ventrículo esquerdo?

Outra questão é a metodologia para melhorar o NT-pro BNP. O uso de diversos medicamentos, incluindo inibidores de P2Y12, esteve associado à prevenção de aneurisma do ventrículo esquerdo. No entanto, dada a natureza retrospectiva de seu estudo, eles não podem excluir a confusão entre o uso de medicamentos e a gravidade do IAMCSST. Estudos prospectivos são necessários para investigar a implicação de intervenções agressivas usando assistência circulatória cardíaca mecânica (por exemplo, Impella) ou assistência circulatória cardíaca clínica (por exemplo, dosagens agressivas de betabloqueadores) na prevenção da formação de aneurisma esquerdo pós-IAMCSST.

Referência

1. Celebi S, Celebi OO, Cetin S, Cetin HO, Tek M, Gokaslan S, et al. The usefulness of admission Plasma NT-pro BNP Level to Predict Left Ventricular Aneurysm Formation after Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(6):1129-37.

Carta-resposta

Prezado Editor,

Gostaríamos de agradecer aos autores pelo interesse em nosso estudo.

Os autores levantaram futuros aspectos importantes sobre os achados do nosso estudo.¹ No que se refere aos resultados do estudo, existe uma relação entre o nível da porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-pro BNP) e a formação de aneurisma do VE (ventrículo esquerdo). No entanto, são necessários mais estudos que abordem os detalhes dessa relação.

Nosso estudo não incluiu a medida serial do NT-pro BNP.¹ Sendo assim, não temos nenhuma resposta relevante para a reversibilidade do NT-pro BNP. No entanto, essa abordagem pode ser interessante durante o infarto do miocárdio em relação à formação de aneurisma do VE.

Intervenções médicas ou mecânicas sobre a prevenção de aneurisma do VE são outro debate. No estudo IABP Shock, os autores não determinaram diferença significativa entre os grupos tratados com bomba de balão intra-aórtico (IABP - intra-aortic balloon pump) e sem IABP em relação aos níveis de NT-pro BNP.² Por outro lado, eles determinaram uma melhora significativa nos níveis de peptídeo natriurético do tipo B (BNP) com o uso de IABP. Concordamos que mais estudos prospectivos são necessários para determinar a associação entre os métodos de redução dos níveis de NT-pro BNP ou BNP e a formação de aneurisma do VE.

Savas Celebi

Ozlem Ozcan Celebi

Berkten Berkalp

Referências

1. Celebi S, Celebi OO, Cetin S, Cetin HO, Tek M, Gokaslan S, et al. Usefulness of admission plasma NT-pro-BNP Level to Predict Left Ventricular Aneurysm Formation after Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(6):1129-37.
2. Lemm H, Prondzinsky R, Geppert A, Russ M, Huber K, Werdan K, et al. BNP and NT-proBNP in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the IABP Shock trial. *Crit Care.* 2010; 14(Suppl 1):146.



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

Atualização da Diretriz Brasileira de Cardiologia Nuclear – 2020

Realização: Área de Cardiologia Nuclear do Departamento de Ergometria, Exercício, Cardiologia Nuclear e Reabilitação Cardiovascular (DERC) e do Departamento de Imagem Cardiovascular (DIC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN)

Conselho de Normatizações e Diretrizes (2018-2019): Fernando Bacal, Leandro Ioschpe Zimmerman, Paulo Ricardo Avancini Caramori e Pedro A. Lemos

Coordenadora de Normatizações e Diretrizes (2018-2019): Ludhmila Abrahão Hajjar

Conselho Editorial: Luiz Eduardo Mastrocola, Barbara Juarez Amorim, João Vicente Vitola, Simone Cristina Soares Brandão, Gabriel Blacher Grossman, Ronaldo de Souza Leão Lima, Rafael Willain Lopes, William Azem Chalela, Lara Cristiane Terra Ferreira Carreira, José Roberto Nolasco de Araújo, Cláudio Tinoco Mesquita, José Claudio Meneghetti

Agradecimentos Especiais: Juliano Cerci,¹ Marcelo Luiz Campos Vieira² e Tales de Carvalho³

Presidente da SBMN,¹ Biênio 2019-2020

Presidente do DIC,² Biênio 2018-2019

Presidente do DERC,³ Biênio 2018-2019

Autores da Atualização: Luiz Eduardo Mastrocola,¹ Barbara Juarez Amorim,^{2,3} João Vicente Vitola,⁴ Simone Cristina Soares Brandão,⁵ Gabriel Blacher Grossman,^{6,7} Ronaldo de Souza Leão Lima,^{8,9,10} Rafael Willain Lopes,¹ William Azem Chalela,¹¹ Lara Cristiane Terra Ferreira Carreira,¹² José Roberto Nolasco de Araújo,¹³ Cláudio Tinoco Mesquita,¹⁴ José Claudio Meneghetti¹¹

Hospital do Coração (HCor),¹ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp),² Campinas, SP – Brasil

Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN),³ São Paulo, SP – Brasil

Quanta Diagnóstico e Terapia,⁴ Curitiba, PR – Brasil

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco,⁵ Recife, PE – Brasil

Hospital Moinhos de Vento,⁶ Porto Alegre, RS – Brasil

Clínica Cardionuclear,⁷ Porto Alegre, RS – Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),⁸ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Fonte Imagem Medicina Diagnóstica,⁹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Clínica de Diagnóstico por Imagem (CDPI), Grupo DASA,¹⁰ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto do Coração (Incor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),¹¹ São Paulo, SP – Brasil

Cardiologia Nuclear de Curitiba (CNC),¹² Curitiba, PR – Brasil

Diagnose – Centro de Diagnóstico por Imagem,¹³ Maceió, AL – Brasil

Universidade federal Fluminense (UFF),¹⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Esta diretriz deverá ser citada como:

Mastrocola LE, Amorim BJ, Vitola JV, Brandão SCS, Grossman GB, Lima RSL et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Cardiologia Nuclear – 2020. Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):325-429

Nota: estas Diretrizes se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907. E-mail: diretrizes@cardiol.br

Atualização

Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores da Atualização da Diretriz Brasileira de Cardiologia Nuclear – 2020 Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador da Atualização:

Nomes Integrantes da Atualização	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
Barbara Juarez Amorim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Claudio Tinoco Mesquita	NIH	Bayer	Não	Não	Pfizer	Não	Não
Gabriel Blacher Grossman	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
João Vicente Vitola	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
José Claudio Meneghetti	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
José Roberto Nolasco de Araújo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lara Cristiane Terra Ferreira Carreira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luiz Eduardo Mastrocola	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rafael Willain Lopes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ronaldo de Souza Leão Lima	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Simone Cristina Soares Brandão	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
William Azem Chalela	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Lista de Abreviaturas de Acrônimos

$^{13}\text{NH}_3$ - amônia marcada com nitrogênio-13	ECO - ecodopplercardiograma
^{201}Hg - mercúrio-201	ED - escore de Duke
^{201}Tl - tálio 201	EI - endocardite infecciosa
^{82}Rb - rubídio-82	ERASE - <i>Emergency Room Assessment of Sestamibi for Evaluation of Chest Pain</i>
^{82}Sr - estrôncio 82	EUA - Estados Unidos da América
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ - tecnécio 99m ou metaestável	FA - fibrilação atrial
AC - amiloidose cardíaca	FAME - <i>Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Guidance of PCI in Patients with Multivessel Coronary Artery Disease</i>
ACD - artéria coronária direita	FBP - retroprojeção filtrada ou filtered back projection
ADA / DA - artéria descendente anterior	FC - frequência cardíaca
Adeno - adenossina	FDA - <i>food and drug administration</i>
ADMIRE-HF - <i>Adreview Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure</i>	FDG- ^{18}F - PET/TC - fluordeoxiglicose marcada com flúor-18 por tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada
AGL - ácidos graxos livres	FDG- ^{18}F - fluordeoxiglicose ou desoxi-2-fluoro-d-glucose marcada com flúor 18
AHA - <i>American Heart Association</i>	FDG-6-P - fluordeoxiglicose - 6 - fosfato
AI - angina instável	FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo
AIT - ataque isquêmico transitório	FFR - reserva de fluxo fracionado, do inglês <i>fractional flow reserve</i>
AL - imunoglobulina de cadeia leve	Fluoreto - ^{18}F - fluoreto de sódio marcado com flúor 18
ALARA - <i>as low as reasonably achievable</i>	FRS - escore de risco de Framingham
Angio-TC - angiotomografia de artérias coronárias	FSM - fluxo sanguíneo miocárdico
ATP III - painel de tratamento em adultos, do programa de detecção, avaliação e tratamento de colesterol elevado em adultos	FV - fibrilação ventricular
AUC - área sob a curva	GATED-SPECT - dados obtidos pela técnica SPECT sincronizados com o ECG para avaliação adicional da função ventricular
AVC / AIT - acidente vascular cerebral	H_2O - ^{15}O - água marcada com oxigênio-15
BAV - bloqueio atrioventricular	HAS - hipertensão arterial sistêmica
BDAS / BDASE - bloqueio divisional antero superior do ramo esquerdo	HED- ^{11}C - metahidroxiefedrina marcada com carbono 11
BNP - peptídeo natriurético tipo B	IAEA - <i>International Atomic Energy Agency</i>
BRA - bloqueadores dos receptores da angiotensina	IAM - infarto agudo do miocárdio
BRE- bloqueio do ramo esquerdo	IC - insuficiência cardíaca
CDI - cardioversor-desfibrilador implantável	ICC - insuficiência cardíaca congestiva
CONFIRM - <i>Clinical Outcomes International Multicenter Study</i>	ICFep - Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
COURAGE - <i>Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation Trial</i>	ICFer - Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
CPM - cintilografia de perfusão do miocárdio	ICNC - <i>International Conference of Nuclear Cardiology</i>
CRM - cirurgia de revascularização miocárdica	ICP - Intervenção Coronária Percutânea
CTX - cardiotoxicidade	IECA - inibidores da enzima conversora da angiotensina
CV - cardiovascular (es)	IFR - reserva de fluxo instantânea, ou <i>instantaneous wave-free ratios</i>
CX - artéria circunflexa	IM SSST - infarto do miocárdio sem supradesnível de segmento ST
CZT - semicondutores de cádmio, zinco e telúrio	IM SST - infarto agudo do miocárdio com supradesnível de segmento ST
DAC - doença arterial coronariana	IMC - índice de massa corporal
DAV - dispositivos de assistência ventricular	INCAPS - <i>IAEA Nuclear Cardiology Protocols Cross-Sectional Study</i>
DAVE - dispositivo de assistência ventricular esquerda	ISCHEMIA - <i>International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches</i>
DDD - modo de estimulação artificial por marca-passo	KeV - quilo elétron volt ou mil elétrons-volt
DEI - dispositivos eletrônicos cardíacos implantáveis	MBq - megabequerel
DG1 - artéria coronária diagonal 1	mCi - milicurie
Dipi - dipiridamol	
DM - diabetes mellitus	
Dobuta - dobutamina	
EC - escore de cálcio	
ECG - eletrocardiograma de 12 derivações	

Atualização

MET - equivalente metabólico ou unidade metabólica - 1 MET corresponde ao consumo de oxigênio de $3,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ na condição de repouso sentado ou em posição supina

MIBG- ^{123}I - metaiodobenzilguanidina marcada com iodo 123
MIBI- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - 2-metoxi-isobutil-isonitrila marcada com tecnécio-99m

mSv - milisievert

MVO₂ - consumo de oxigênio do miocárdio

Nal - iodeto de sódio

NE - noradrenalina / norepinefrina

NYHA - New York Heart Association

OR - odds ratio

OSEM - ordered subset expectation maximization

P - pacientes

PAREPET - prediction of arrhythmic events with positron emission tomography

PARR-2 - PET and recovery after revascularization

PAS - pressão arterial sistólica

PCR - proteína C reativa

PE - prevalência estimada

PET - tomografia por emissão de pósitrons

PET/RM - tomografia por emissão de pósitrons acoplada à ressonância magnética

PET/TC - tomografia por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada

PiB- ^{11}C - composto de Pittsburgh B marcado com carbono-11

PO - prevalência observada

PREMIER - Performance of Rest Myocardial Perfusion Imaging in the Management of Acute Chest Pain in the Emergency Room in Developing Nations

PROCAM - Prospective Cardiovascular Munster Study

PROMISE - Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain

RC/M - razão coração/mediastino

Regad. - regadenoson

RESCUE - Randomized Evaluation of Patients with Stable Angina Comparing Diagnostic Examinations

RFC - reserva de fluxo coronário

RFM - reserva de fluxo miocárdico

RFSM - reserva de fluxo sanguíneo miocárdico

RM - ressonância magnética

RMC - ressonância magnética cardíaca

ROC - receiver operating characteristics

ROIs - regiões de interesse

ROMICAT II - rule out myocardial infarction by cardiac computed tomography

SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia

SBMN - Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear

SCA - síndrome coronária aguda

SCORE - Systematic Coronary Risk Evaluation Study

SDS - summed difference score ou somatório da diferença dos escores de estresse e repouso

SESTAMIBI ou MIBI - 2-metoxi-isobutil-isonitrila

Shine / Shining Through - efeito de atividade residual

SPECT - Single Photon Emission Computerized Tomography ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único

SRS - summed rest / redistribution score ou somatório do escore de repouso

SSS - summed stress score ou somatório do escore de estresse

ST - segmento ST

STICH - surgical treatment for ischemic heart failure

SUS - Sistema Único de Saúde

SUV - standard uptake value

TE - teste ergométrico ou teste de exercício

TID - índice de dilatação isquêmica transitória

TMO - terapia médica otimizada

TOF - time of flight

TRC - terapia de ressincronização cardíaca

TTR - transtirretina

TV - taquicardia ventricular

TVNS - taquicardia ventricular não sustentada

UDT - unidade de dor torácica

UE - unidades de emergência

VD - ventrículo direito

VDF - volume diastólico final

VE - ventrículo esquerdo

VPN - valor preditivo negativo

VSF - volume sistólico final

WR - myocardial washout rate ou taxa de clareamento

Sumário

1. Apresentação	330	9. Integrando Modalidades Diagnósticas em Cardiologia – Casos Tutoriais	362
2. Adendo Estudo ISCHEMIA	331	9.1. Introdução	362
3. Aplicação de Técnicas de Medicina Nuclear para Racionalização de Recursos Financeiros Disponíveis para o Atendimento do Paciente Cardiológico no Brasil	331	9.2. Integrando a Fisiologia (Teste Ergométrico e a Cardiologia Nuclear) e a Anatomia (Escore de Cálcio e a Angiotomografia Coronariana)	362
3.1. Introdução	331	9.3. Exemplos Práticos de Integração de Modalidades	365
3.2. Custo-Efetividade em Comparação ao Cateterismo Cardíaco	331	10. Avaliação de Viabilidade Miocárdica pela Cintilografia de Perfusão Miocárdica	392
3.3. Custo-Efetividade da Cintilografia de Perfusão Miocárdica em Relação à Angiotomografia de Coronárias	332	10.1. Introdução	392
4. Indicações da Cintilografia de Perfusão Miocárdica	332	10.2. Morfologia	393
5. Metodologia da Cintilografia de Perfusão Miocárdica – Tipos de Estresses Cardiovasculares	334	10.3. Avaliação do Miocárdio Viável	393
5.1. Radiofármacos Empregados na Realização da Cintilografia de Perfusão do Miocárdio	334	10.4. Fisiopatologia e Definições	393
5.2. Cintilografia de Perfusão Miocárdica com Imagens Tomográficas (SPECT)	336	10.5. Protocolos Mais Frequentemente Utilizados	394
5.3. Cintilografia de Perfusão Miocárdica com Imagens Tomográficas Sincronizadas pelo Eletrocardiograma (Gated-SPECT)	337	10.6. Tomografia por Emissão de Pósitrons	394
5.4. Estresses Cardiovasculares	338	10.7. Informações Adicionais Baseadas em Evidências dentro do Processo de Decisão Médica para o Paciente com Insuficiência Cardíaca Congestiva, Diminuição da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo e Miocárdio Viável	396
5.5. Gênese das Imagens e dos Defeitos de Perfusão à Cintilografia do Miocárdio com Radioisótopos	344	11. Novas Tecnologias e Perspectivas Futuras para a Cardiologia Nuclear no Estudo da Doença Isquêmica do Coração	397
5.6. Possibilidade de Resultados das Imagens Cintilográficas, Empregando as Análises Qualitativa, Semiquantitativa e Quantitativa	346	12. Estratégias para Redução de Exposição à Radiação	399
6. A Utilização Atual dos Estudos de Perfusão do Miocárdio e da Função Ventricular com Radiofármacos dentro do Processo de Decisão Médica	349	12.1. Redução da Radiação por Novas Tecnologias, Qualidade de Imagem e Confiabilidade dos Achados	399
6.1. A Aplicação do Teorema de Bayes na Análise das Imagens de Perfusão do Miocárdio com Radiofármacos	350	13. Avaliação da Atividade Simpática Cardíaca pela Cintilografia com MIBG-¹²³I	401
6.2. Valor do Binômio Diagnóstico – Prognóstico na Avaliação Integrada das Imagens de Perfusão	353	13.1. Introdução	401
6.3. Radiofármacos na Realização de Cintilografia de Perfusão Miocárdica e Gênese das Imagens e dos Defeitos de Perfusão	353	13.2. Cintilografia Cardíaca com MIBG-¹²³I	401
7. Avaliação do Paciente com Potencial de Síndrome Coronariana Aguda – Algoritmos na Unidade de Dor Torácica	354	13.3. Aplicações Clínicas da Cintilografia Cardíaca com MIBG-¹²³I	402
7.1. Introdução	354	13.3.1. Insuficiência Cardíaca	402
7.2. Metas para Avaliação da Dor Torácica Aguda e Participação dos Métodos Não Invasivos na Abordagem da SCA	354	13.3.2. Arritmia Ventricular	405
8. Tomografia por Emissão de Pósitrons em Cardiologia	358	13.3.3. Cardiotoxicidade por Quimioterápicos	406
8.1. Introdução	358	13.3.4. Disfunção Autonômica Cardíaca na Diabetes Mellitus	406
8.2. Princípios Básicos da Emissão de Pósitrons e Principais Indicações	358	13.3.5. Transplante Cardíaco	406
8.3. Traçadores Radioativos para Uso em Princípios Básicos da Tomografia por Emissão de Pósitrons	359	13.3.6. Síndrome de Takotsubo	406
8.4. Uso da PET na Avaliação de Isquemia do Miocárdio	360	13.4. Considerações Finais	408
8.5. Preparo do Paciente, Tipos de Estresse e Dosimetria	360	14. Novas Aplicações em Cardiologia Nuclear	408
		14.1. Introdução	408
		14.2. Endocardite	408
		14.3. Miocardites	409
		14.4. Pericardite	411
		14.5. Sarcoidose Cardíaca	411
		14.6. Amiloidose Cardíaca	411
		14.7. Considerações Finais	413
		Referências	415

Atualização

1. Apresentação

A cardiologia nuclear é modalidade de imagem fisiológica e não anatômica. Por meio do emprego de substâncias radioativas ou radiofármacos é possível estudar *in vivo* vários mecanismos fisiopatológicos das doenças cardiovasculares. Com esta técnica de imagem podemos, também, visibilizar e acompanhar os efeitos fisiológicos da terapia instituída no funcionamento cardíaco a nível celular e bioquímico. Dentre todas as aplicações da medicina nuclear em cardiologia, a cintilografia ou o estudo de perfusão miocárdica com radiofármacos marcados com tecnécio-99m e sincronizada ao eletrocardiograma (Gated SPECT) é o exame mais frequente na prática clínica e, por isso, será a técnica mais abordada nesta Diretriz.

Entretanto, nos últimos anos, verifica-se crescente preocupação da comunidade científica no uso racional e otimizado da radiação ionizante na medicina. Além do mais, a imagem cardiovascular engloba todas as técnicas de imagens funcionais e anatômicas, e neste contexto deve ser usada de modo racional e custo-efetivo. Outras aplicações da medicina nuclear em cardiologia também têm surgido e ganhado destaque nas últimas décadas, em especial o estudo da reserva de fluxo coronário pela técnica PET (tomografia por emissão de pósitrons – *positron emission tomography*), da atividade simpática cardíaca, além da abordagem de processos inflamatórios/infecciosos e amiloidose cardíaca (AC). Todos esses aspectos foram considerados e serão detalhados nos temas desenvolvidos no presente documento.

A adoção das recomendações das Diretrizes é ferramenta de grande valor para a atividade médica de melhor qualidade. O objetivo será servir de apoio e auxiliar os médicos nas decisões referentes aos seus pacientes, elaborando orientações que podem ser úteis dentro do processo de decisão médica. Entretanto, nenhuma Diretriz deve substituir a habilidade, a experiência e o julgamento clínico de profissionais especializados que são soberanos nas suas decisões, frente a cada paciente individualmente.

Em geral, sempre que foi possível e quando aplicável, foram adotadas as classes de recomendação para as indicações de cintilografia cardíaca, apoiadas por níveis de evidência,

segundo recomendação estabelecida em diretrizes clássicas em cardiologia (Tabela 1).

Baseando-se nas evidências atuais, este documento, que não tem caráter substitutivo, vem acrescentar dados importantes e atualizar, de maneira prática e objetiva, a **I Diretriz e a Atualização sobre Cardiologia Nuclear da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)**, ambas publicadas nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, em 2002 e 2005, respectivamente.

Assim como os documentos anteriores, os participantes na elaboração desta Diretriz são considerados especialistas na área e, por isso, foram escolhidos para desenvolvê-la. O envolvimento e empenho de todos os colegas representantes da SBC e da SBMN (Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear) permitiram a elaboração dessa **II Diretriz Brasileira sobre Cardiologia Nuclear**. A grande expectativa é de que seja de grande utilidade, em especial para Cardiologistas, Médicos Nucleares e Clínicos do nosso país. A Comissão Organizadora agradece a colaboração de todos.

2. Adendo Estudo ISCHEMIA

Até o momento da publicação desta diretriz, o estudo ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches*) ainda não foi publicado, apesar dos resultados principais terem sido apresentados no dia 16 de Novembro de 2019 no congresso anual da *American Heart Association (AHA)*, Filadélfia, EUA e estarem disponíveis no site do estudo na internet. Considerando-se a importância do mesmo dentro do processo de decisão médica e as potenciais implicações para a cardiologia nuclear, devem ser ressaltadas algumas observações consideradas pertinentes sobre os resultados até agora disponíveis:

1. O objetivo principal do estudo ISCHEMIA foi avaliar se pacientes (P) com isquemia pelo menos moderada em um exame funcional se beneficiariam de revascularização miocárdica adicionada ao tratamento clínico otimizado. Foram randomizados 5.179 pacientes (P) com doença coronariana estável (DAC) e com isquemia do miocárdio documentada por um de vários métodos

Tabela 1 – Classes de recomendação e níveis de evidência

Classes (graus) de recomendação
Classe I – Condições para as quais há evidências conclusivas, ou, na sua falta, consenso geral de que o procedimento é seguro e útil/ eficaz
Classe II – Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança e utilidade/eficácia do procedimento
Classe IIA – Peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. A maioria aprova
Classe IIB – Segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecida, não havendo predomínio de opiniões a favor
Classe III – Condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial
Níveis de evidência
Nível A – Dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou de metanálise robusta de estudos clínicos randomizados
Nível B – Dados obtidos a partir de metanálise menos robusta, a partir de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais)
Nível C – Dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas

- diferentes (cintilografia de perfusão do miocárdio, ecocardiograma de estresse, ressonância magnética cardíaca, teste ergométrico não associado à imagem cardíaca). Estas metodologias não invasivas foram utilizadas para definição da etiologia da dor torácica e para a estratificação do risco cardiovascular, conduta consagrada na prática clínica e que não é invalidada pelos achados deste estudo. As evidências científicas anteriores apontam que pacientes com menor carga de isquemia tem prognóstico melhor do que indivíduos com isquemia de maiores extensão e intensidade;
- Os resultados do estudo ISCHEMIA demonstraram a ausência de benefício da revascularização miocárdica (Grupo Invasivo – GI) versus terapia médica otimizada (TMO) para redução dos desfechos maiores “morte” e “infarto agudo do miocárdio”. Em que pese as diferenças metodológicas, de certa forma similares aos do estudo COURAGE, destaca-se o fato de que as curvas de mortalidade começaram a se separar após dois anos de seguimento médico, com aparente benefício para o GI e com possíveis implicações futuras de longo prazo, o que justificou o aumento do acompanhamento clínico dos P, em curso no momento. Cabe ressaltar que o GI apresentou melhora na avaliação da qualidade de vida, redução na frequência de angina e menor uso de medicação específica em comparação com o grupo TMO.
 - O ISCHEMIA é um dos mais importantes estudos sobre DAC estável, com importantes mensagens para a prática clínica. Enfatiza-se a validade dos resultados para a amostragem da população avaliada no estudo e para as definições de isquemia e seus graus de gravidade empregados. Entretanto, para as situações de exclusão, como P com lesão de tronco de coronária esquerda, síndrome coronariana aguda recente, angioplastia nos 12 meses precedentes, fração de ejeção < 35% e com sintomas progressivos ou instáveis, o conhecimento prévio se mantém inalterado. Tanto a DAC, bem como a doença isquêmica do coração, representam amplo espectro de pacientes, com inerente heterogeneidade e implicações prognósticas importantes (extensa base de evidências na literatura, descritas em detalhes no documento atual desta diretriz). Foram excluídos da análise final número expressivo de P que apresentaram angina e isquemia pelo menos moderada na ausência de obstruções coronarianas, mostrando a diversidade da doença e o valor da avaliação funcional;
 - A pergunta principal é se o estudo ISCHEMIA avaliou adequadamente número expressivo de P com isquemia moderada/acentuada, objetivando saber se a revascularização do miocárdio traz benefício prognóstico a estes pacientes avaliados pela cintilografia, que não foi método exclusivo de documentação. Houve a inclusão (randomização) de casos com isquemia inexistente ou considerada leve (12% do total randomizado), surpreendente para um estudo que se propôs inicialmente a incluir apenas pacientes com isquemia moderada a acentuada. Também houve mudança de critérios para

inclusão dos P com isquemia acentuada no estudo, com número expressivo destes baseados nos resultados de teste ergométrico, sem imagem, decisão esta levada a efeito após o estudo estar em andamento. Desta modificação, questiona-se o percentual destes P que efetivamente teriam isquemia miocárdica acentuada pela cintilografia;

- Desta forma, o Conselho Editorial desta diretriz entende que a análise definitiva dos resultados só será possível após a publicação formal dos resultados do mesmo.

Conselho Editorial da II Diretriz Brasileira de Cardiologia Nuclear, fevereiro de 2020

3. Aplicação de Técnicas de Medicina Nuclear para Racionalização de Recursos Financeiros Disponíveis para o Atendimento do Paciente Cardiológico no Brasil

3.1. Introdução

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no Brasil e responsáveis por 30% das mortes no mundo a cada ano.¹ Respondem por cerca de 8% do custo total da saúde em nosso país, um valor que vem aumentando ano a ano em paralelo com o envelhecimento populacional.¹ Teich e Araújo estimaram que no ano de 2011, cerca de 200 mil eventos associados a síndromes coronarianas agudas ocorreram no Brasil, implicando em enorme impacto (R\$ 3,88 bilhões) quando são envolvidos somente custos hospitalares e indiretos, associados à perda de produtividade.² Considerando-se tais constatações, as medidas de prevenção têm demonstrado papel crucial na redução da morbidade e da mortalidade cardiovascular e devem ser a prioridade no desenho de políticas nacionais de saúde, com impactos profundos adicionais na redução dos custos e manutenção da produtividade. Porém, outro ponto significativo que contribui para a redução do desfecho “morte cardiovascular” e para a racionalização dos custos, envolve a utilização de ferramentas que permitam o diagnóstico acurado de determinada condição, além de auxiliar os médicos a guiar a conduta a partir dos seus resultados. A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) tem papel relevante na racionalização dos recursos financeiros para o atendimento do paciente com doença cardiovascular estabelecida ou potencial.

3.2. Custo-Efetividade em Comparação ao Cateterismo Cardíaco

Um dos maiores fundamentos da CPM é a sua boa capacidade de identificar pacientes (P) de baixo risco, em que não há necessidade de intervenção invasiva à despeito de doença coronariana estabelecida, como por exemplo, lesões anatômicas na coronariografia.³ Estudos observacionais da década de 1990 demonstraram que a utilização da CPM foi capaz de identificar os grupos de alto risco e baixo risco, resultando em redução nos custos na avaliação e

*Para acessar a bibliografia do adendo, acesse: https://sbc-portal.s3.sa-east-1.amazonaws.com/diretrizes/Publicacoes/2020/Bibliografia-adendo/Bibliografia_ADENDO_PORT_24-01-2020.pdf

Atualização

terapêutica dos P com doença arterial coronariana (DAC) e evitando procedimentos que não estão associados à melhora dos desfechos da saúde dos mesmos. Um grande estudo foi realizado nos Estados Unidos da América (EUA) e recrutou de modo prospectivo 11.372 pacientes com angina estável, que foram referidos para a realização de CPM ou cateterismo cardíaco. Os pacientes foram ajustados quanto ao risco clínico, sendo os custos da estratégia de cateterismo cardíaco direto (*estratégia agressiva*) comparados com a estratégia de cintilografia inicial, seguida de cateterismo seletivamente nos P de alto risco (*estratégia conservadora*). Apesar de ambas as estratégias levarem a desfechos adversos como morte cardíaca e infarto não fatal similares, as taxas de revascularização miocárdica foram maiores (entre 13% e 50%) naqueles que se submeteram a cateterismo de modo direto.⁴ Esse reflexo de revascularizar lesões anatômicas que não determinaram isquemia levou a custos médicos associados desnecessários da ordem de até cinco mil dólares por P neste estudo.⁴ Atualmente, a utilização de recursos médicos em condições que não causam consequências para os P ou que poderiam ser manejadas de modo conservador é denominada de “*overtreatment*” (excesso de tratamento).⁵ O estudo do impacto da CPM na redução dos custos demonstra que a sua principal função é a de evitar que P de risco baixo a moderado pela técnica tomografia por emissão de fóton único – *single photon emission computed tomography* (SPECT) sejam tratados com cateterismo e revascularizações desnecessários. De modo similar ao estudo norte americano, Underwood et al.,⁶ demonstraram que estratégias que incorporam a cintilografia miocárdica na avaliação de pacientes com doença coronariana estável são mais baratas e igualmente efetivas em comparação às estratégias que incorporam a avaliação anatômica invasiva coronariana.⁶ Cerci et al.,⁷ avaliaram o impacto do uso de exames diagnósticos na trajetória de P com DAC em diferentes cenários no Sistema Único de Saúde (SUS). O achado mais relevante do estudo é de que, apesar dos testes funcionais não invasivos serem os exames mais frequentemente solicitados na avaliação de P com DAC suspeita ou conhecida; a maior parte dos custos da saúde para esse tipo de P está relacionada ao procedimento/tratamento invasivo. Ou seja, na realidade nacional os custos dos exames diagnósticos continuam sendo significativamente menores do que os dos procedimentos invasivos e terapêuticos. Dessa maneira, parece lógica a afirmação de que ao disponibilizar o exame de cintilografia para pacientes do SUS, haverá o mesmo impacto de redução de custos, tal como ocorre nos EUA e em países da Europa. Outro dado de relevância se refere ao fato de que a maioria dos P do estudo que foram revascularizados não realizou exames para a documentação da carga de isquemia, sendo utilizadas apenas técnicas diagnósticas anatômicas.⁷

3.3. Custo-Efetividade da Cintilografia de Perfusão Miocárdica em Relação à Angiotomografia de Coronárias

A angiotomografia (angio-TC) de artérias coronárias oferece a avaliação anatômica não invasiva bastante acurada e tem se mostrado excelente técnica para descarte de doença coronariana obstrutiva em pacientes de risco baixo a intermediário. Entretanto, a angio-TC vem apresentando

resultados similares aos do cateterismo cardíaco com relação ao desencadeamento de maior número de revascularizações miocárdicas que não se traduzem necessariamente em redução de desfechos cardiovasculares. Em recente metanálise comparando a angio-TC com os métodos funcionais, não foram observadas diferenças quanto aos desfechos morte ou hospitalização cardíaca, enquanto houve redução de 29% no número de infartos não fatais. Em contrapartida, a utilização dessa metodologia associou-se a taxas de cinecoronariografia e de revascularização miocárdica 33% e 86% maiores, respectivamente. Não se sabe se a redução de infartos não fatais pode ser atribuída ao maior número de revascularizações, o que é improvável frente a outros estudos em DAC estável, ou se pelo maior uso de estatina e aspirina associado ao reconhecimento de lesões coronarianas anatômicas.⁸ Com o objetivo de elucidar o papel da angio-TC na custo-efetividade da abordagem da DAC estável em comparação com a cintilografia miocárdica foi desenvolvido o estudo RESCUE (*Randomized Evaluation of Patients With Stable Angina Comparing Diagnostic Examinations*), com o objetivo de comparar as estratégias de modo prospectivo e randomizado.⁹

Em recente metanálise publicada pela *American Heart Association (AHA)*, os autores reforçaram dois aspectos importantes quando à custo-efetividade:¹⁰

- A importância da realização de exames apropriados como forma de garantir a custo-efetividade dos mesmos, em especial técnicas como a CPM.
- Que os resultados dos exames apropriados levem efetivamente à tomada de conduta adequada no manejo dos pacientes.

4. Indicações da Cintilografia de Perfusão Miocárdica

Nos últimos anos, diversas sociedades médicas têm publicado critérios para definir em quais cenários a cintilografia miocárdica está adequadamente utilizada. Além da classificação tradicional em graus de recomendação e níveis de evidência, mais recentemente critérios de adequação para a solicitação de CPM foram sugeridos, dividindo-se as indicações em apropriadas, possivelmente apropriadas ou raramente apropriadas, resultantes da aplicação de escores construídos a partir de cenários clínicos e metodologia específicos.¹¹ Nessa classificação, indicações com escores de 1 a 3 são consideradas raramente apropriadas; 4 a 6 possivelmente apropriadas e 7 a 9 apropriadas. Os documentos publicados têm como base as evidências oriundas das Diretrizes Americana e Europeia, bem como a Diretriz Brasileira de doença coronária estável, publicada recentemente.¹²⁻¹⁵

Independentemente do tipo de classificação, é consenso que pacientes sintomáticos com risco intermediário para cardiopatia isquêmica são os que mais se beneficiam da CPM para avaliação diagnóstica e prognóstica. Deve ser realizada, preferencialmente, em associação com o exercício físico nos pacientes em condições físicas e clínicas suficientes (habilidade estimada em atividades de vida diária com gasto

metabólico maior de 5 METs), para que também possam ser avaliadas a capacidade funcional, as respostas hemodinâmicas (comportamento da FC e da pressão arterial) e arritmias desencadeadas pelo esforço, entre outras respostas. Sugere-se que pacientes com bloqueio completo de ramo esquerdo, sem considerar a capacidade funcional, realizem CPM com estresse farmacológico (dipiridamol ou adenosina). Da mesma forma e de modo não dependente da probabilidade pré-teste para cardiopatia isquêmica, pacientes com baixa capacidade funcional ou eletrocardiograma (ECG) não interpretável tem indicação para a realização de CPM. No entanto, pacientes com baixa probabilidade para cardiopatia isquêmica, mas com boa capacidade funcional e ECG interpretável não tem indicação de CPM (Tabela 2).

Pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e disfunção sistólica ventricular esquerda ou fibrilação atrial (FA) de recente começo, taquicardia ventricular (TV) ou síncope apresentam indicação apropriada ou possivelmente apropriada de CPM, exceto em pacientes com baixo risco ou probabilidade pré-teste baixa.

Pacientes assintomáticos sem história de cardiopatia isquêmica e sem teste ergométrico (TE) alterado geralmente não se beneficiam da realização da CPM. Em situações específicas, como pacientes com escore de cálcio (EC) elevado (igual ou maior do que 400), diabéticos, com insuficiência renal crônica ou com forte história familiar de cardiopatia isquêmica, a realização de CPM pode agregar valor dentro do processo de decisão médica, com satisfatória custo-efetividade. Pacientes assintomáticos com ECG de esforço alterado, que são reestratificados com o emprego de escores prognósticos, como, por exemplo, o escore de Duke, podem também se beneficiar de investigação complementar com CPM, principalmente se apresentarem escore de risco intermediário ou alto (Tabela 3). Diversos exemplos de situações clínicas citadas na Tabela 3 podem ser encontrados na seção de integração de modalidades diagnósticas.

Nos pacientes com cardiopatia isquêmica estabelecida, devem ser evitados estudos precoces de perfusão miocárdica com radiofármacos em pacientes assintomáticos após procedimentos de intervenção coronária percutânea e/ou revascularização cirúrgica do miocárdio. Nessas condições se observa relação custo-benefício favorável para a aplicação da CPM em seguimentos superiores a dois e cinco anos, respectivamente, mesmo em assintomáticos. Pacientes sintomáticos e em condições clínicas específicas (ou com

manifestações equivalentes) podem se beneficiar do exame antes desse período (Tabela 4).

Em pacientes com exames prévios, frente a manifestações de novos sintomas ou a necessidade de avaliação da repercussão de lesões intermediárias diagnosticadas, bem como na caracterização de artéria com lesão obstrutiva “culpada” pela maior área de miocárdio em risco e na presença de doença multivascular, caracterizam-se indicações apropriadas ou possivelmente apropriadas da CPM. Em pacientes com doença coronariana estabelecida e piora dos sintomas, a CPM pode auxiliar na quantificação da carga isquêmica (extensão e intensidade dos defeitos) e na definição de conduta. Em pacientes com quadro clínico estável e exames prévios realizados há mais de 2 anos, a CPM pode ser apropriada (Tabela 5).

Nos pacientes que apresentam quadro de dor torácica aguda, com suspeita de síndrome coronariana aguda (SCA), ECG normal ou não interpretável (bloqueio de ramo esquerdo antigo ou ritmo de marca-passo) e biomarcadores normais, a cintilografia miocárdica de repouso pode afastar com grande grau de segurança um evento cardiovascular agudo (elevado valor preditivo negativo – VPN), permitindo a liberação do

Tabela 3 – Critérios de indicação da cintilografia de perfusão do miocárdio para pacientes assintomáticos e/ou com exames anteriores

Assintomáticos – detecção de DAC/estratificação de risco	Escore
Baixo risco (critérios ATP III)	1
Risco intermediário (critérios ATP III) – ECG interpretável	3
Risco intermediário (critérios ATP III) – ECG não interpretável	5
Alto risco (critérios ATP III)	7
Alto risco e escore de cálcio (Agatston) entre 100 e 400	7
Escore de cálcio (Agatston) > 400	7
Escore de Duke de baixo risco (> +5)	2
Escore de Duke de risco intermediário (entre -11 e +5)	7
Escore de Duke de risco elevado (< -11)	8

Agatston: escore que define a presença e quantidade de cálcio nas artérias coronárias, caracterizando aterosclerose; ATP III: painel de tratamento em adultos, do programa de detecção, avaliação e tratamento de colesterol elevado em adultos; DAC: doença arterial coronariana.

Tabela 2 – Critérios de indicação da cintilografia de perfusão do miocárdio para pacientes sintomáticos

Avaliação de pacientes com dor torácica não aguda ou equivalente isquêmico	Escore
Baixa probabilidade pré-teste de DAC, com ECG de repouso interpretável e capacidade de exercitar-se	3
Baixa probabilidade pré-teste de DAC, com ECG de repouso não interpretável ou indivíduos com impossibilidade de realizar exercícios	7
Probabilidade pré-teste intermediária de DAC, com ECG de repouso interpretável e capacidade de exercitar-se	7
Probabilidade pré-teste intermediária de DAC, com ECG de repouso não interpretável ou incapacidade de exercitar-se	9
Elevada probabilidade pré-teste de DAC, independente de ECG de repouso interpretável e habilidade em exercitar-se	8

DAC: doença arterial coronariana; ECG: eletrocardiograma de 12 derivações; SCA: síndrome coronária aguda.

Atualização

paciente da sala de emergência. Se o exame for normal, a investigação pode seguir com a realização de provas ambulatoriais que envolvam a realização de estresse físico ou farmacológico, associados ou não a imagens não invasivas ou mesmo, em condições específicas, avaliação anatômica por angio-TC de coronárias. Em pacientes que apresentam SCA e quadro clínico estável, sem angina recorrente ou IC e que não realizaram estudo invasivo, a CPM é útil para a detecção da presença e extensão de isquemia miocárdica (Tabela 6).

A indicação da CPM para avaliação de risco pré-operatório em cirurgia não cardíaca e cirurgia vascular também foi recentemente revisada.¹⁶ Pacientes que serão submetidos à cirurgia de baixo risco não necessitam realizar CPM. Se a cirurgia não for de baixo risco, o que determinará a necessidade ou não da CPM é a capacidade funcional. Na presença de capacidade funcional estimada igual ou maior do que 4 METs e sem sintomas cardíacos, independentemente do risco clínico/cirúrgico, não é sugerida de maneira geral a avaliação não invasiva de isquemia miocárdica. No entanto, frente à baixa capacidade funcional e risco clínico/cirúrgico

elevado há indicação de realizar CPM associada ao estresse farmacológico. São considerados riscos clínicos: a história de cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença cerebrovascular, diabetes *mellitus* (DM) e insuficiência renal (creatinina > 2,0 mg/dl). A ausência destes fatores de risco, de modo independente da capacidade funcional, também permite a realização de cirurgia sem estudo funcional complementar (Tabela 7).

Em pacientes com disfunção ventricular esquerda acentuada que são elegíveis para revascularização miocárdica, o estudo de viabilidade miocárdica pode auxiliar na seleção dos que se beneficiarão do tratamento (Tabela 8).

Portanto, a CPM apresenta indicações apropriadas em diversas apresentações clínicas da doença isquêmica do coração, desde o cenário da dor aguda em sala de emergência, passando pela investigação diagnóstica de pacientes estáveis, auxiliando na tomada de decisão terapêutica por meio das diversas ferramentas que permitem definir a gravidade da doença, bem como na avaliação pré-operatória em situações específicas e na definição do benefício da revascularização em pacientes com viabilidade miocárdica significativa. Cabe ressaltar que na investigação diagnóstica, os pacientes que mais se beneficiarão da CPM são aqueles com probabilidade intermediária de doença isquêmica do coração, sendo raramente apropriado o seu uso em pacientes com baixa probabilidade.

Tabela 4 – Critérios de indicação da cintilografia de perfusão do miocárdio para pacientes submetidos a procedimentos de revascularização (CRM ou ICP)

Procedimentos de revascularização percutânea ou cirúrgica prévia	Escore
Sintomáticos	8
Assintomático, CRM há menos de 5 anos	5
Assintomático, CRM igual ou há mais de 5 anos	7
Assintomático, revascularização percutânea há menos de 2 anos	3
Assintomático, revascularização percutânea igual ou há mais de 2 anos	6

ICP: intervenção coronária percutânea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica.

5. Metodologia da Cintilografia de Perfusão Miocárdica – Tipos de Estresses Cardiovasculares

5.1. Radiofármacos Empregados na Realização da Cintilografia de Perfusão do Miocárdio

No Brasil, os principais radiofármacos disponíveis para a obtenção de imagens do miocárdio incluem o tálio-201 (²⁰¹Tl) e os marcados com tecnécio-99m (^{99m}Tc), entre eles,

Tabela 5 – Critérios de indicação da cintilografia de perfusão do miocárdio para estratificação de risco e avaliação prognóstica em pacientes com doença arterial coronariana estável comprovada e/ou com exames prévios

Assintomáticos ou sintomas estáveis – exame de imagem de estresse prévio "normal"	Escore
Risco intermediário/elevado (ATP III) – exame de imagem de estresse ≥ 2 anos	6
Assintomáticos ou sintomas estáveis – cinecoronariografia (cine) ou exame de imagem anormais, sem CRM prévia	
DAC à cine ou imagem de estresse "anormal" (exame realizado > 2 anos)	5
DAC à cine ou imagem de estresse "anormal" (realizado < 2 anos)	3
Avaliação não invasiva anterior "duvidosa", "discordante", "limitrofe" – DAC obstrutiva como preocupação principal	8
Sintomas novos ou recentes ou progressivos	
Cine anormal ou exame de imagem de estresse anormal	9
Cine normal ou exame de imagem de estresse normal	6
Cinecoronariografia (invasiva ou não invasiva)	
Estenose coronária ou anormalidade anatômica de significado incerto	9

ATP III: painel de tratamento em adultos, do programa de detecção, avaliação e tratamento de colesterol elevado em adultos; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; DAC: doença arterial coronariana; SAC: síndrome coronária aguda.

Tabela 6 – Critérios de indicação da cintilografia de perfusão do miocárdio para estratificação de risco e avaliação prognóstica em pacientes com doença arterial coronariana estável comprovada e/ou com exames prévios

Avaliação de pacientes com dor torácica aguda	Escore
Somente imagem em repouso	
SCA possível – ECG sem alterações isquêmicas ou BRE ou marca-passo; escore TIMI de baixo risco; troponina limitrofe, minimamente elevada ou negativa	8
SCA possível – ECG sem alterações isquêmicas ou BRE ou marca-passo; escore TIMI de alto risco; troponina limitrofe, minimamente elevada ou negativa	7 / 8
SCA possível – ECG sem alterações isquêmicas ou BRE ou marca-passo; troponina inicial negativa. Dor torácica recente (até 2 horas) ou em evolução	7
Avaliação de pacientes pós-SCA (infarto com ou sem elevação do segmento ST)	
Paciente estável pós-IAM com elevação do segmento ST para avaliação de isquemia; cateterismo cardíaco não realizado	8
Paciente estável pós-IAM sem elevação do segmento ST para avaliação de isquemia; cateterismo cardíaco não realizado	9

BRE: bloqueio do ramo esquerdo; DCA: doença arterial coronariana; ECG: eletrocardiograma de 12 derivações; IAM: infarto agudo do miocárdio; SCA: síndrome coronária aguda.

Tabela 7 – Critérios de indicação da cintilografia de perfusão do miocárdio para avaliação pré-operatória de cirurgias não cardíacas

Avaliação pré-operatória em cirurgia não-cardíaca	Escore
Cirurgia de baixo risco	1
Cirurgia de risco intermediário ou cirurgia vascular Capacidade funcional igual ou maior que 4 METs	1
Cirurgia de risco intermediário ou cirurgia vascular Capacidade funcional desconhecida ou menor que 4 METs Sem fatores de risco clínicos	1
Cirurgia de risco intermediário Capacidade funcional desconhecida ou menor que 4 METs Um ou mais fatores de risco clínicos	7
Cirurgia vascular Capacidade funcional desconhecida ou menor que 4 METs Um ou mais fatores de risco clínicos	8

MET: equivalente metabólico.

Tabela 8 – Critérios de indicação da cintilografia de perfusão do miocárdio para avaliação de viabilidade miocárdica

Avaliação de viabilidade miocárdica	Escore
Disfunção ventricular esquerda acentuada Elegível para revascularização miocárdica	9

principalmente, o Sestamibi (2-metoxi-isobutil-isonitrila) ou MIBI e o Tetrofosmin. Por serem os de maior utilização, será apresentada a metodologia específica utilizada para a aquisição das imagens.

Tálio-201 ou ^{201}Tl ¹⁷ é um cátion monovalente com propriedades biológicas análogas ao potássio, que é intracelular e ausente em tecidos cicatriais, sendo assim designado para a diferenciação entre miocárdio isquêmico e fibrose. Apresenta meia-vida física de 73 horas, com diminuição por captura eletrônica para mercúrio-201 (^{201}Hg) e, de modo predominante, os fótons emitidos utilizados para imagem são os raios X (do próprio ^{201}Tl) entre 68 e 80 KeV (quilo elétron volt ou mil elétrons-volt), além de menor

quantidade de radiação gama, em faixa de energia de 135 KeV e 166 KeV. Quando injetado por via intravenosa, a captação inicial pelo miocárdio é proporcional ao fluxo sanguíneo regional, na dependência da integridade da membrana celular. Penetra através da membrana celular por mecanismo de transporte ativo, envolvendo gasto de energia (sistema $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$), com elevada fração de extração de primeira passagem pelo miocárdio (proporção de ^{201}Tl que é extraído do sangue e captado pelo miócito), em torno de 70% a 85%.

A concentração máxima de tálio-201 no miocárdio acontece próximo a 5 minutos após a injeção, que é geralmente realizada no pico do exercício ou durante alterações clínicas e/ou eletrocardiográficas desencadeadas durante TE ou provas farmacológicas. Apresenta rápido desaparecimento ou clareamento do compartimento intravascular. Após a distribuição inicial do radioisótopo pelo miocárdio, relacionada ao fluxo sanguíneo, inicia-se o fenômeno da redistribuição, 10 a 15 minutos após a injeção. Esse é dependente do clareamento ou lavagem do tálio-201 no miocárdio, não mais dependente do fluxo, mas sim, do gradiente de concentração entre os miócitos e níveis sanguíneos. A redistribuição do tálio-201 é mais rápida no miocárdio normal em comparação ao miocárdio isquêmico, resultando em atividades diferentes nestes tecidos (“washout” diferencial).

Devido às características descritas e a capacidade de avaliar a integridade da membrana celular, o tálio-201 apresenta a propriedade adicional de estudar viabilidade miocárdica, relacionada de modo predominante ao miocárdio hibernante (Figura 1).¹⁸⁻²⁰ Esse representa a condição de disfunção ventricular esquerda em repouso, decorrente de hipoperfusão crônica em regiões do miocárdio na qual os miócitos permanecem viáveis (vivos), mas com função e contratilidade cronicamente deprimidas. A hibernação pode também ser considerada como um processo de concordância “fluxo-contração”, com o metabolismo mantendo-se na dependência de fluxo miocárdico residual, suficiente para o aporte mínimo de substrato e para remoção de substâncias inibitórias. Portanto, a condição de hibernação, a despeito da redução do fluxo coronário de repouso, não se associa

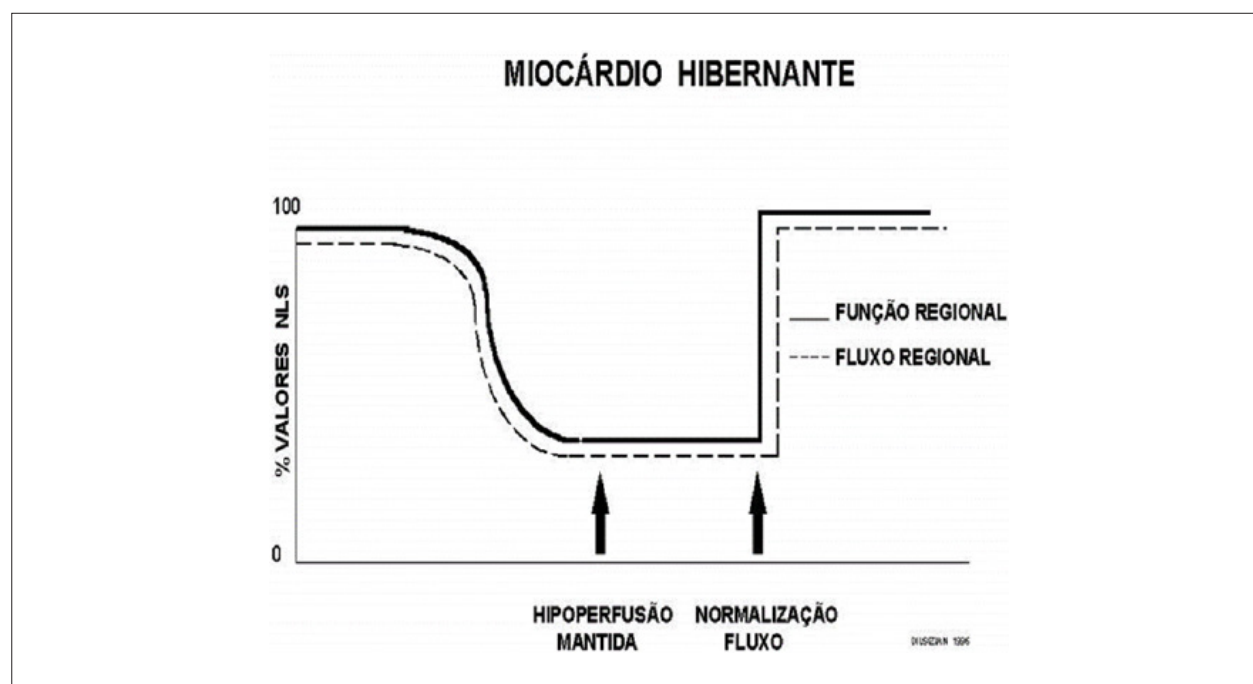


Figura 1 – A hibernação representada como diminuição persistente de fluxo sanguíneo e função contrátil. A recuperação da função é imediata após a restauração do fluxo coronário. % = valores percentuais. Fonte: Modificado de Dilszian.²⁷⁷

necessariamente à presença de isquemia crônica, uma vez que a razão entre oferta e consumo de oxigênio pode estar preservada.^{21,22}

SESTAMIBI ou MIBI marcada com tecnécio-99m (MIBI-^{99m}Tc):^{23,24} Marcador utilizado com maior frequência nos estudos de perfusão do miocárdio, é a 2-metoxi-isobutil-isonitrila, um composto catiônico estável lipofílico pertencente à família das isonitrilas, que tem a propriedade de atravessar a membrana celular (sarcolema) e fixar-se nas mitocôndrias dos miócitos por mecanismo de difusão passiva, na dependência de gradiente eletroquímico transmembrana. Não envolve, portanto, gasto de energia. Tem menor fração de extração de primeira passagem pelo miocárdio em comparação ao tálio-201, em torno de 60%.²⁵

Não apresenta de modo expressivo o fenômeno da redistribuição, permanecendo retido na mitocôndria em sua maioria. Devido a tal propriedade, são necessárias duas injeções separadas do radiofármaco correspondentes às fases de repouso e estresse, realizadas em dias separados ou no mesmo dia. Como a MIBI não é radioativa, deve ser marcada com o tecnécio-99m (^{99m}Tc), que tem meia-vida física de 6 horas e emite fótons gama com energia na faixa de 140 KeV (fotopico). De modo semelhante ao tálio-201, a captação inicial pelo miocárdio é proporcional ao fluxo sanguíneo regional, na dependência da integridade da membrana celular. Dessa maneira, observa-se relação linear entre dose intravenosa do radiofármaco por grama de miocárdio e fluxo sanguíneo por minuto (Figura 2), desde faixas mínimas de fluxo até aproximadamente 2,0 a 2,5 ml por grama. minuto⁻¹, valores estes habitualmente encontrados em testes

ergométricos máximos. Quando níveis muito elevados de fluxo coronário são alcançados, geralmente acima de 3,0 ml por grama.minuto⁻¹, ocorre perda da razão linear entre esta variável e a captação miocárdica, com diminuição da extração sanguínea do radiofármaco, em fenômeno denominado *roll off*.²⁶⁻²⁸ Ainda, pela maior energia emitida (maior fotopico), medida em KeV, apresenta melhor qualidade de imagens em comparação ao tálio-201. Finalmente, a eliminação do MIBI-^{99m}Tc se faz pelo sistema hepatobiliar, enquanto que para o tálio-201 a via renal é a de eleição. De outras isonitrilas aprovadas (FDA) para avaliação de DAC obstrutiva, somente o tetrofosmin, de propriedades semelhantes ao MIBI-^{99m}Tc, está disponível para o uso clínico.

5.2. Cintilografia de Perfusão Miocárdica com Imagens Tomográficas (SPECT)

A evolução tecnológica dos sistemas computadorizados possibilitou a divisão do miocárdio do ventrículo esquerdo (VE) em cortes tomográficos medindo poucos milímetros. Nas gama-câmaras convencionais (cristais de iodeto de sódio) o tamanho de um pixel (menor componente de uma imagem digital) é de 6,4 mm e na tecnologia CZT (semicondutores de cádmio, zinco e telúrio) é de 4 mm, representando os cortes relatados e, conseqüentemente, a resolução espacial do método.²⁹⁻³¹ As imagens resultantes facilitam a separação de regiões vizinhas, melhorando a resolução de contraste e permitindo melhor detecção das diferenças nas concentrações de atividade radioativa no miocárdio. A técnica SPECT permite, também, que regiões isquêmicas, até mesmo de pequeno tamanho, em torno de 2% da massa ventricular

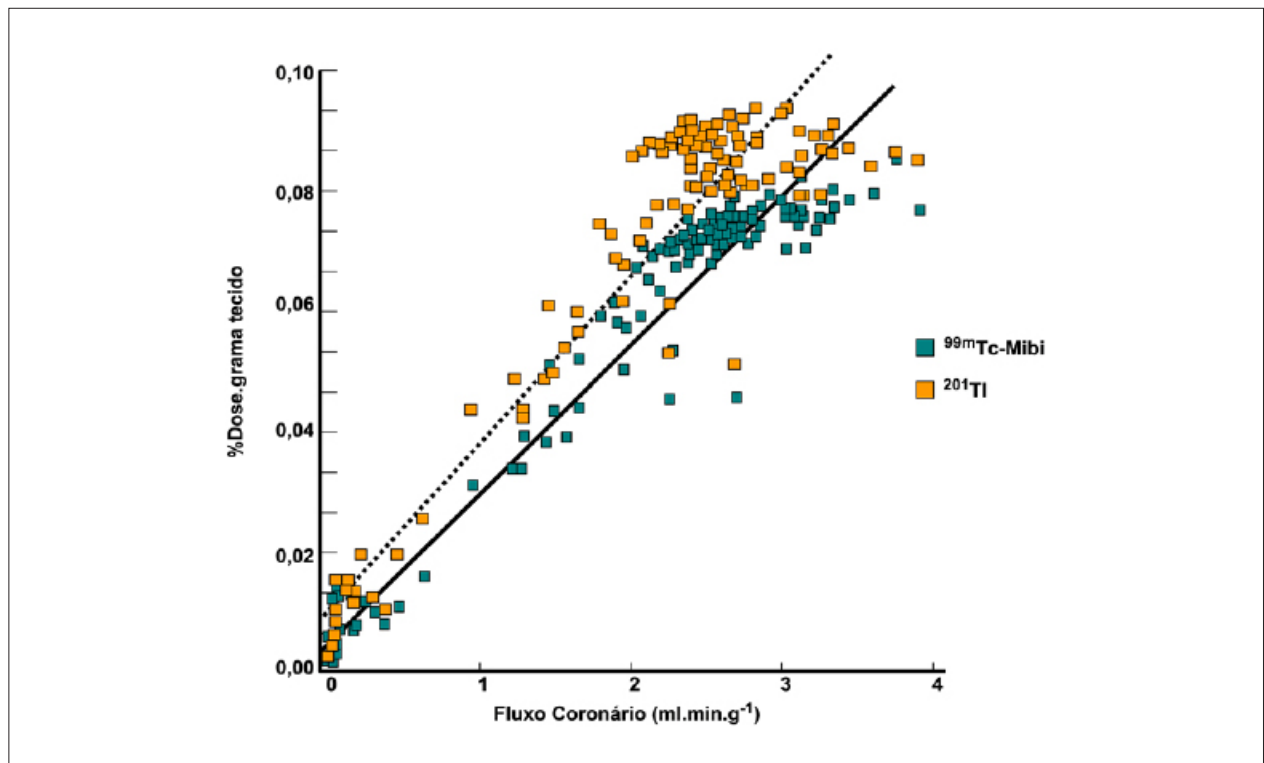


Figura 2 – Relação linear entre dose intravenosa por grama de miocárdio e fluxo sanguíneo por minuto, entre os radiofármacos ^{201}Tl e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI. A partir de fluxos coronários superiores a $2,5 \text{ ml.min.g}^{-1}$ observa-se perda da razão linear (fenômeno de roll off). Fonte: Modificado de Berman DS.¹¹⁶

esquerda, sejam detectadas em meio a um tecido com concentração relativamente normal do traçador.

Protocolos: O preferencial para obtenção de imagens de perfusão do miocárdio e função ventricular esquerda com traçadores marcados com tecnécio-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) é o denominado *protocolo de “um dia”* (Figura 3A), em duas etapas (repouso-estresse ou estresse-repouso). A dose injetada de MIBI- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ da primeira etapa, medida em milicuries (mCi) ou megabequerel (MBq), é três vezes menor do que a administrada na segunda fase, evitando assim o fenômeno de *shine* ou *shining through* ou efeito de atividade residual. Outra opção é o *protocolo de “dois dias”* (Figura 3B), quando cada fase é realizada em um dia, nesta alternativa com doses semelhantes, bem como os parâmetros de aquisição. Torna-se importante enfatizar que nas situações em que as imagens de estresse antecedem as imagens de repouso, mesmo se as imagens de perfusão forem normais, ainda assim é importante a obtenção das imagens de repouso, salvo casos específicos, pois a análise da função ventricular nessas duas situações pode demonstrar informações de relevância. Inclusive com possibilidade de detectar pacientes com distribuição homogênea do traçador devido à coronariopatia grave balanceada. Além disso, a detecção de dilatação transitória do VE também pode ser útil para esse fim e necessita da realização das duas fases. No entanto, em indivíduos assintomáticos de risco intermediário/baixo, sem evidências clínicas de DAC, que realizaram a fase de estresse como etapa inicial da CPM e evidenciaram

imagens normais de perfusão, há possibilidade de ser dispensada a fase de repouso, no protocolo denominado *stress only*. Nessa situação, estudos recentes demonstraram que o valor prognóstico da prova fica mantido, a capacidade diagnóstica semelhante às custas de elevada sensibilidade, bem como o paciente recebe menor dose de atividade radioativa e tem o tempo total de exame diminuído.^{32,33}

5.3. Cintilografia de Perfusão Miocárdica com Imagens Tomográficas Sincronizadas pelo Eletrocardiograma (Gated-SPECT)³⁴⁻⁴¹

As imagens cardíacas devem ser adquiridas de maneira sincronizada com o ECG do paciente, permitindo a análise adicional da função ventricular e de forma simultânea a avaliação da perfusão miocárdica. Tais informações acrescentam dados ao processo de decisão médica, dentro do conhecido valor prognóstico incremental, bem como na melhora da acurácia da prova, em especial nos valores de especificidade. Nesse aspecto, em situações de dúvida entre defeito perfusional persistente e/ou artefatos (por atenuação mamária ou diafragmática), a análise da motilidade e do espessamento das paredes ventriculares pode contribuir na diferenciação dessas duas causas. Quando a hipocaptção relativa aparente do radiofármaco se deve a artefato, a motilidade dessa parede é normal, assim como o espessamento sistólico.

Os resultados da fração de ejeção estimada do ventrículo esquerdo (FEVE) convencionados como normais variam,

Atualização

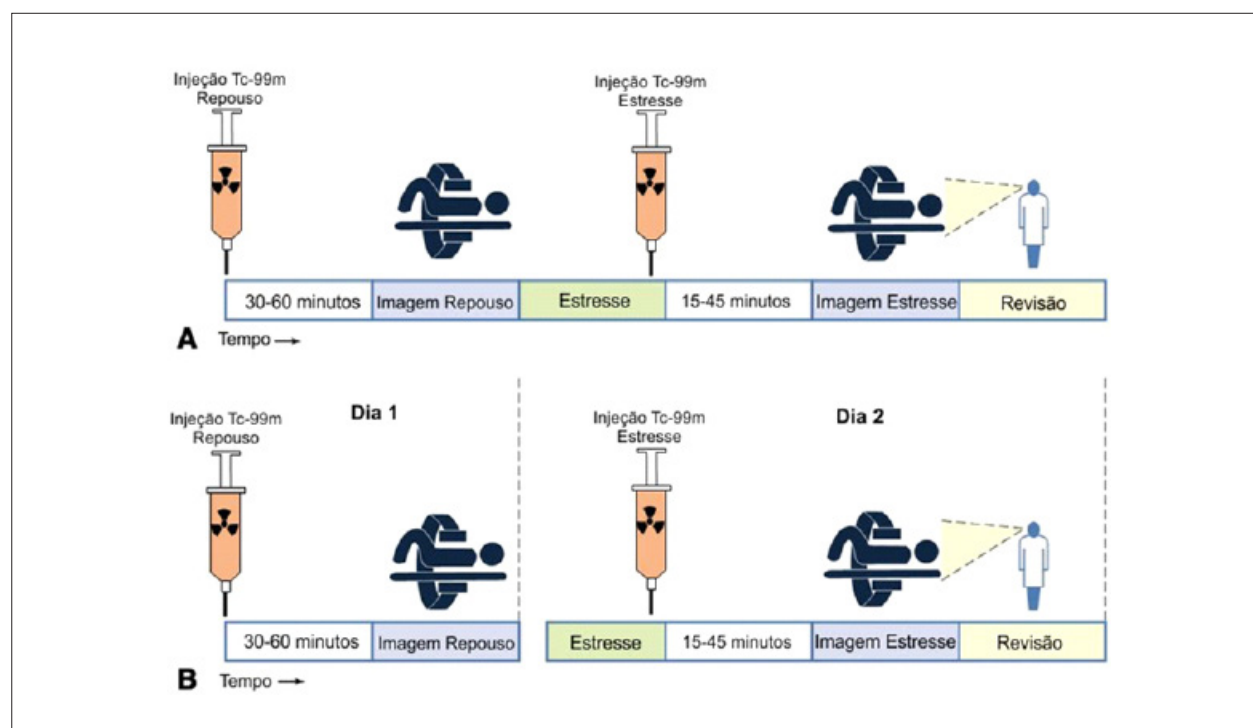


Figura 3 – Aquisição das imagens de perfusão e função do miocárdio com radiofármacos sestamibi (MIBI) ou tetrofosmin marcados com tecnécio-99m ou ^{99m}Tc : protocolos de “um dia” (A) e “dois dias” (B). As legendas “Injeção Tc-99m/Repouso” e “Injeção Tc-99m/Estresse” representam a administração do radiofármaco MIBI- ^{99m}Tc em ambas as etapas, com a dose medida em milicuries (mCi) e estabelecida de acordo ao equipamento e modelo de aquisição empregados, bem como peso do paciente. No protocolo (A) a dose de estresse é 3 vezes maior do que o repouso; no protocolo (B) as doses de repouso e estresse são semelhantes, considerando-se nessa situação a diferença de 24 horas entre as aquisições das imagens.

dependendo da técnica e metodologia empregada. Com a utilização da técnica Gated-SPECT este valor é $\geq 50\%$ para ambos os sexos, com algumas referências a valores diferenciados para homens e mulheres, além de diferentes limites estabelecidos de normalidade. Devido a aspectos específicos relacionados à metodologia utilizada para cálculo da FEVE, os valores encontrados em indivíduos de baixa estatura, com cavidade ventricular pequena e/ou ventrículos hipertróficos, principalmente nas mulheres, podem estar superestimados, ultrapassando por vezes valores de 75% a 80%.

Os cálculos da FEVE e dos volumes ventriculares obtidos pela técnica Gated-SPECT podem ser utilizados para estratificação prognóstica. A FEVE $< 45\%$ e volume sistólico final (VSF) > 70 ml associam-se a risco aumentado para morte cardíaca.^{42,43} A análise pode ser realizada tanto em repouso quanto após o estresse, mas preferencialmente em ambas as etapas, considerando-se que disfunções transitórias do VE induzidas pelo próprio exercício físico ou estresse farmacológico podem ser detectadas.

Arritmias cardíacas dificultam a aquisição das imagens sincronizadas pelo ECG, podendo influenciar de forma significativa nos resultados obtidos para a fração de ejeção, inclusive produzir artefatos nas imagens de perfusão miocárdica. Define-se tecnicamente uma janela temporal de variação dos intervalos RR, geralmente em torno de 20%, acima da qual os batimentos passam a ser rejeitados. Tal

situação significa que se houver arritmia que produza variação entre os intervalos RR acima desses limites estabelecidos, como por exemplo, FA persistente, haverá rejeição dos dados correspondentes ao ciclo cardíaco específico e, consequentemente, menor estatística de contagens. Nesses casos, as imagens devem ser adquiridas de modo não sincronizado pelo ECG, para evitar a ocorrência de artefatos.

5.4. Estresses Cardiovasculares

O princípio básico de realizar o estresse cardiovascular associado às imagens de perfusão miocárdica consiste em criar heterogeneidade de fluxo sanguíneo entre territórios vasculares irrigados por artérias coronárias normais e com estenoses obstrutivas significantes.^{44,45} Essa heterogeneidade de fluxo regional pode ser visibilizada com o emprego de agentes de perfusão miocárdica.

Na prática, de todos os estresses cardiovasculares existentes, somente o TE e as provas farmacológicas têm sido utilizados.

As duas modalidades de estresses, quer exercício físico ou vasodilatação farmacológica, mostram sensibilidade e especificidade semelhantes para a detecção de DAC pela análise das imagens de perfusão.⁴⁶⁻⁴⁸

Estresse físico: O TE é o método associado de escolha pelos valores diagnóstico e prognóstico já bem estabelecidos em função das variáveis clínicas, hemodinâmicas e

eletrocardiográficas obtidas ao esforço, que adicionam valor incremental aos dados do estudo de perfusão miocárdica. Testes de esforço tem maior chance de alteração em pacientes com doença arterial obstrutiva mais grave e extensa. Angina e/ou diminuição da pressão arterial sistólica (PAS) com carga baixa de exercício são achados de grande importância que se associam a prognóstico adverso e doença coronária de múltiplos vasos. Outros marcadores de mau prognóstico incluem infradesnível do segmento ST de grande magnitude, com aspecto horizontalizado (retificado) ou descendente, de aparecimento precoce em baixas cargas de trabalho ou recuperação tardia após o interromper do esforço, presente em múltiplas derivações, entre outros (Tabela 9).

Alguns estudos têm incorporado variáveis do teste de esforço em escores diagnósticos e prognósticos,⁴⁹ sendo o mais difundido em nosso meio o prognóstico de Duke. Utilizando análise de regressão de Cox, Mark DB et al. propuseram⁵⁰ e validaram⁵¹ o referido escore para esteira ergométrica e emprego do protocolo de Bruce. É calculado pela fórmula:

$$ED = TE (\text{min.}) - (5 \times ST) - (4 \times IA)$$

ou

Escore de Duke = tempo de exercício (em minutos) - (5 × desvios de ST em milímetros) - 4 × índice da angina ao esforço

O índice de angina tem valor 0 (zero) se não houver o sintoma durante o exercício, valor 1 (um) se ocorrer dor torácica ao esforço, mas não limitante, e valor 2 (dois) se a dor for impeditiva (intensidade crescente) ao prosseguir do exercício. Assim, são caracterizados a partir dos resultados da equação de regressão:

- **Grupo de alto risco:** aquele com escore ≤ -11 , com taxa anual de mortalidade cardiovascular $\geq 5\%$.
- **Grupo de baixo risco:** pacientes com escore ≥ 5 , com taxa anual de mortalidade cardiovascular $< 1\%$. Na prática clínica, naqueles considerados de alto risco, *a priori* estaria reforçada a indicação de estudo invasivo objetivando o manejo médico e direcionamento do tratamento, quer intervencionista ou não, mas considerando-se sempre

a possibilidade de melhora da morbimortalidade e da qualidade de vida. Nos com resultados intermediários, com valores do escore entre > -11 e $< +5$, exames complementares associados de imagem podem ser necessários para a reclassificação de risco, como:

- Cintilografia de perfusão do miocárdio (CPM) com TE ou vasodilatadores.
- Ressonância cardíaca de estresse com vasodilatadores (técnica associada com o exercício impossibilitada).
- Ecodopplecardiograma de estresse ou mesmo e em condições específicas.
- Angiotomografia computadorizada das artérias coronárias.

Finalmente, nos considerados de baixo risco a conduta se volta primordialmente à prevenção. No entanto, com base crescente de evidências, tais metodologias,⁵² em especial a CPM, revestem-se de importância primordial na quantificação de área isquêmica, mesmo nos pacientes considerados de alto risco, objetivando o auxílio ao direcionamento da conduta médica a ser adotada,⁵³⁻⁵⁸ ainda que não estejam publicadas informações de estudos randomizados como o denominado *Ischemia*, que poderá auxiliar de modo definitivo o melhor manejo para pacientes com áreas extensas de miocárdio em risco.⁵⁹

Ainda, torna-se clara a ênfase dada ao exercício como opção principal na escolha do agente produtor de estresse no sistema cardiovascular, por ser o método mais fisiológico para o desencadeamento de isquemia do miocárdio, a partir da estimulação simpática e aumento dos principais determinantes do consumo de oxigênio do miocárdio (MVO_2), como a FC, pressão arterial e contratilidade miocárdica. Da mesma maneira, o exercício produz vasodilatação coronária por mecanismos bioquímicos, resultando em elevação do fluxo sanguíneo ao miocárdio e maior oferta de oxigênio, suprimindo as necessidades da demanda imposta durante a aplicação de trabalho externo. Tal capacidade de elevação do fluxo coronário, que alcança até três a quatro vezes os valores basais no pico do exercício, na ausência de lesão coronária obstrutiva significativa, representa conceitualmente o fenômeno

Tabela 9 – Parâmetros do teste ergométrico associados a prognóstico adverso e doença coronária de múltiplos vasos

- ECG:
 - Infradesnível do segmento ST ≥ 2 mm, de morfologia descendente, aparecimento precoce (carga metabólica $< 5 - 6$ METs *), envolvendo múltiplas derivações, persistindo por tempo prolongado na fase de recuperação (habitualmente ≥ 5 minutos)
 - Elevação do segmento ST induzida por esforço, em derivações sem onda "Q" patológica
 - Taquicardia ventricular reprodutível sintomática ou sustentada (> 30 s)
- Carga metabólica $< 5 - 6$ METs*
- Incompetência cronotrópica
- Pressão arterial sistólica: incapacidade de alcançar valores ≥ 120 mmHg, ou diminuição sustentada de ≥ 10 mmHg, ou cair a valores inferiores aos de repouso durante exercício progressivo
- Sintomas: angina pectoris frente à pequena quantidade de trabalho total realizado, geralmente no início do exercício, quando protocolos convencionais são aplicados

ECG: eletrocardiograma; MET: equivalente metabólico. *1 MET = consumo de oxigênio em condições de repouso supino, equivalente a $3,5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$).

Atualização

da “reserva coronária”, característica principal da CPM com radiofármacos. Ainda, respeitando-se as limitações e contraindicações da metodologia,⁶⁰ a análise conjunta de ambos os exames, teste de esforço e imagens cardíacas, terá papel fundamental dentro do processo de decisão médica, mas à luz das informações clínicas prévias ou probabilidade pré-teste de DAC obstrutiva.

Entre os aspectos metodológicos principais destacam-se:

- Acesso venoso prévio em um dos membros superiores, com formato em Y (vias separadas), para injeção do radiofármaco no pico do exercício e *flush* sequencial com solução salina, respectivamente.
- Critérios de realização, segurança e interrupção do esforço segundo diretrizes estabelecidas, reafirmando-se a necessidade de prova máxima.⁶¹
- Após administração intravenosa do radiofármaco estimular a continuidade do esforço por mais um minuto.
- Se o radiofármaco for o MIBI-^{99m}Tc (preferência absoluta no Brasil) a aquisição das imagens segue os protocolos convencionais (30 a 60 minutos após o interromper do esforço). Variações no início do tempo de aquisição dependem do tipo de paciente (obesidade, cirurgia abdominal prévia, atividade extracardíaca proeminente nas imagens da fase de repouso, entre outros).
- Se o radioisótopo for o tálio-201 e considerando-se o fenômeno da redistribuição, as imagens devem ser adquiridas até no máximo 10 a 15 minutos após o interromper do esforço.

Provas farmacológicas: Representam ótimas alternativas para avaliação de pacientes com limitação física ou impedimento clínico para se submeterem a testes ergométricos eficazes. Condições mais frequentes encontram-se na Tabela 10. Compreendem em torno de 20% a 30% de todos os casos encaminhados à cintilografia e aproximadamente 50% dos idosos,⁶² sendo os fármacos empregados nessas circunstâncias o dipiridamol, a adenosina, o regadenoson e a dobutamina. Esses induzem vasodilatação máxima e

aumento do fluxo coronário, permitindo a avaliação da reserva coronariana, com poder diagnóstico e prognóstico semelhantes ao exercício^{63,64} que se estende recentemente às populações de idosos e mulheres.^{65,66}

No bloqueio do ramo esquerdo do feixe de His ou marca-passo artificial com estimulação ventricular, deve-se realizar como primeira opção a prova farmacológica com dipiridamol ou adenosina, objetivando evitar os resultados denominados falso-positivos (alterações da captação relativa do radiofármaco, na ausência de lesão obstrutiva). Esses são ocasionados pela movimentação atípica do septo interventricular que ocorre nessas situações, acentuada quando a cintilografia miocárdica é realizada com o TE. Nesses pacientes, frequentemente, se observa hipocaptação do radiofármaco relacionada de modo mais frequente à região septal, que pode se exacerbar com o teste de esforço, pois o aumento da FC aumenta o movimento paradoxal do septo e, consequentemente, reduz a perfusão nessa parede.^{67,68}

Fármacos que induzem vasodilatação primária:

Dipiridamol, adenosina e regadenoson (não disponível em nosso meio para a prática clínica rotineira) provocam aumento importante do fluxo coronário nas artérias normais e pequeno ou inexistente nas com estenose funcionalmente significativa, resultando, então, na heterogeneidade relativa de fluxo entre as paredes do VE. Durante a vasodilatação máxima, quando injetado o radioisótopo, também será observada a diferença na captação relativa do radiofármaco pelas paredes do VE, possibilitando o diagnóstico de doença coronária:

- **Dipiridamol:** para o dipiridamol a dose total é de 0,56 mg.kg⁻¹ até uma dose máxima de 60 mg ou seis ampolas (uma ampola de 2 ml = 10 mg), com administração intravenosa, preferentemente, em bomba de infusão no tempo de 4 minutos, diluída em 50 ml de soro fisiológico (SF). Pode, alternativamente, ser injetado manualmente (seringa de 20 ml), utilizando-se o mesmo diluente. É possível também utilizar-se dose total mais elevada de 0,84 mg.kg⁻¹ em casos selecionados. O radiofármaco é administrado no momento de hiperemia ou vasodilatação

Tabela 10 – Principais indicações para a realização do estresse farmacológico em pacientes com alguma contraindicação ou limitação em realizar o teste ergométrico^{24,46}

- Sequelas motoras de insuficiência vascular cerebral e patologias musculoesqueléticas degenerativas ou inflamatórias
- Insuficiência cardíaca congestiva compensada
- Doença pulmonar obstrutiva crônica com restrição funcional importante, mas sem quadros de hiperreatividade recentes
- Baixa capacidade funcional
- Outras condições não cardíacas que resultem em inabilidade na realização de exercício eficaz
- Hipertensão arterial grave
- Arritmias ventriculares complexas desencadeadas pelo esforço
- Avaliação cardiológica pré-operatória de cirurgia vascular abdominal de grande porte
- Presença de distúrbios da condução intraventricular pelo ramo esquerdo
- Estratificação de risco na evolução recente do infarto do miocárdio
- Uso de fármacos que interfiram na elevação do consumo de oxigênio
- Na presença de estimulação elétrica artificial

máxima, 2 a 4 minutos após o término do dipiridamol (Figura 4). O dipiridamol inibe a ação da enzima adenosina deaminase, que degrada a adenosina endógena, além de bloquear a recaptação da adenosina pela membrana celular, com consequente aumento da concentração extracelular e vasodilatação coronária resultante. Sua meia-vida biológica é de aproximadamente 45 minutos.

- **Adenosina:** a dose habitual é de $140 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, administrada obrigatoriamente em bomba de infusão contínua por 6 minutos, diluída em 50 ml de SF, sendo a injeção do radiofármaco realizada no terceiro minuto por outra via intravenosa de acesso (Figura 5). Há, ainda, a possibilidade da injeção da solução pelo tempo de 4 minutos, com a aplicação do radiofármaco no segundo minuto.⁶⁹ Como as xantinas bloqueiam o efeito vasodilatador, deve-se orientar o paciente a suspender por 24 horas, na prova agendada com dipiridamol e por 12 horas quando a adenosina for a opção, o uso de fármacos ou quaisquer produtos, bebidas ou alimentos que contenham metilxantinas e teofilinas, incluindo café, chá, refrigerantes, chocolate, bebidas energéticas, medicamentos analgésicos compostos que contenham cafeína, em especial para tratamento de dores musculares e cefaleia de origem vascular (enxaquecas), entre muitos outros. Listas referenciais podem ser disponibilizadas para consulta.⁷⁰ A adenosina induz vasodilatação coronária por ativação específica dos receptores A_{2A} da membrana celular, resultando em aumentos do fluxo coronário até 4 a 5 vezes os valores de repouso.

A acurácia para a detecção de DAC empregando a CPM é comparável entre os dois fármacos. Vale relembrar

que nos estudos que empregam dipiridamol e adenosina é relativamente menor a ocorrência de modificações do segmento ST, mesmo em pacientes com DAC obstrutiva. Por vezes, apenas a diferença relativa de fluxo observada em pacientes com diferentes graus de obstrução luminal e de reserva coronária é que determina os defeitos perfusionais, sem a presença obrigatória de isquemia. Para essa condição há a necessidade de circulação colateral, que ocasiona o fenômeno de roubo de fluxo, com consequente alteração da contratilidade. Mesmo assim, a sensibilidade das imagens cintilográficas associadas ao emprego dos agentes farmacológicos ou do teste de esforço é semelhante. Os efeitos adversos à utilização dos fármacos ou “paraefeitos”^{23,71} ocorrem em aproximadamente 50% quando o dipiridamol é empregado e em até 80% dos pacientes quando a opção é a adenosina, sendo comuns a cefaleia, tontura, rubor facial, calor, dor torácica, alterações de ST, entre outros (Tabelas 11 e 12).⁷² Tais manifestações são, geralmente, de curta duração e revertidas na sua maioria com a administração de aminofilina intravenosa na dose de 1 a 2 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ou 72 mg (3 ml) a 240 mg (10 ml ou uma ampola) após 2 minutos da injeção do radiotraçador, quando a CPM é associada ao dipiridamol. Para a adenosina não há a necessidade da injeção de antagonistas, considerando-se a sua meia-vida plasmática ultracurta, de dois a 10 segundos, sugerindo-se apenas a interrupção da infusão da solução. Quando há impossibilidade médica da realização de ambas as modalidades, estresse físico ou vasodilatação farmacológica com dipiridamol ou adenosina, a administração intravenosa de solução de dobutamina pode representar a associação de escolha para a avaliação da reserva de fluxo coronário,

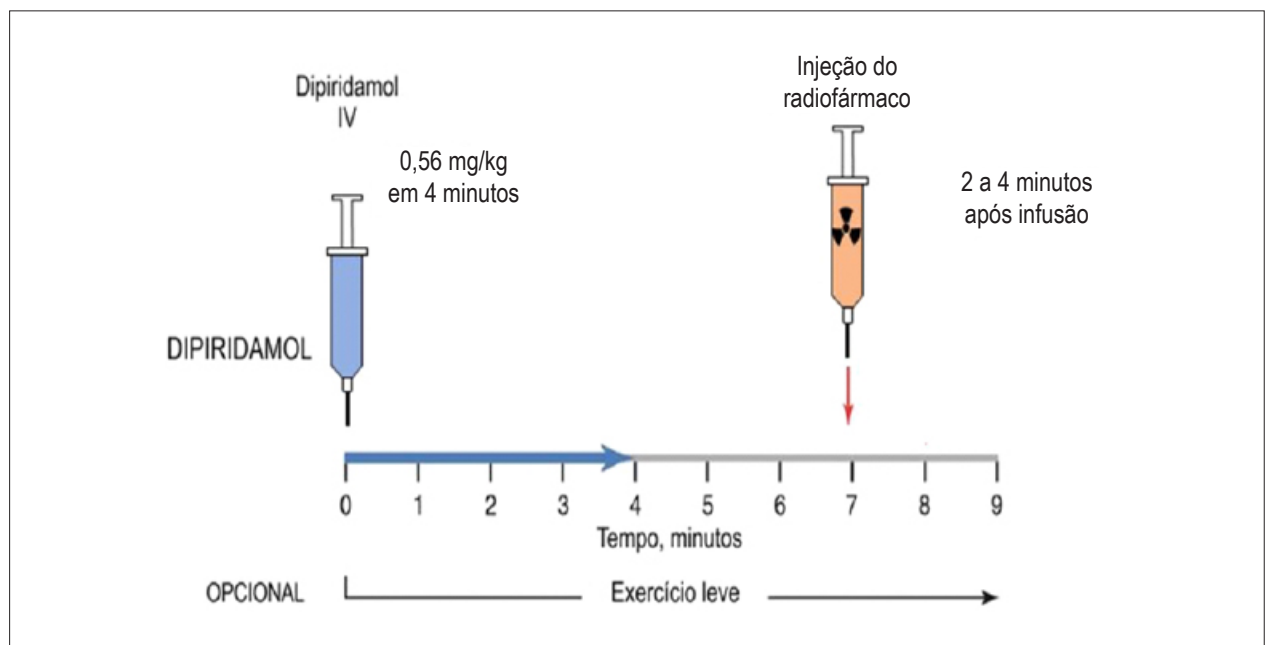


Figura 4 – Cintilografia de perfusão do miocárdio associada à injeção de dipiridamol. O momento de vasodilatação ou hiperemia coronária máxima ocorre entre 2 a 4 minutos após o término da administração intravenosa (seta azul, 4 minutos) do dipiridamol, sendo então injetado o radiofármaco (tetrofosmin- ^{99m}Tc ou MIBI- ^{99m}Tc , seringa laranja). A observação clínica deve ser contínua durante toda a prova, com registros de pressão arterial, frequência cardíaca e eletrocardiograma a cada 2 minutos ou de acordo à decisão médica, em tempo total habitual de 9 a 10 minutos.^{24,46}

Atualização

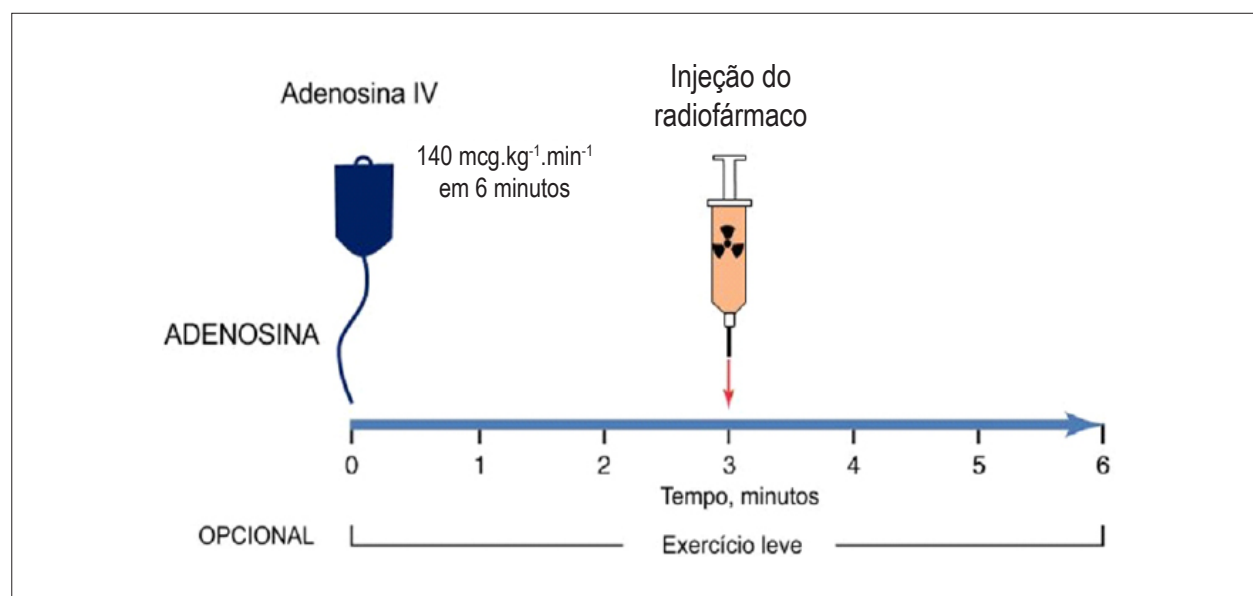


Figura 5 – Cintilografia de perfusão do miocárdio associada à injeção de adenosina. A necessidade de administração intravenosa contínua da solução se faz devido à meia-vida plasmática ultracurta (2 a 10 segundos) do fármaco, objetivando a manutenção da hiperemia coronária, que é máxima próxima ao terceiro minuto. Nesse momento é injetado o radiofármaco (MBI-^{99m}Tc). Após o término da solução aos 6 minutos, são mantidos os controles habituais de pressão arterial, frequência cardíaca e registros eletrocardiográficos por tempo variável de 4 a 6 minutos.^{24,46}

Tabela 11 – Efeitos adversos ou “paraefeitos” relacionados à administração intravenosa de dipiridamol para realização da cintilografia de perfusão miocárdica^{24,46}

Efeitos adversos ou paraefeitos	%
Dor torácica	20
Cefaleia	12
Tontura	12
Alterações de ST	8
Extrassístoles ventriculares	5
Náusea	5
Hipotensão arterial	5
Rubor facial	3
Bloqueio atrioventricular	2
Infarto do miocárdio fatal ou não	Extremamente raro
Qualquer evento menor	50

Tabela 12 – Efeitos adversos ou “paraefeitos” relacionados à administração intravenosa por bomba de infusão de adenosina para realização da cintilografia de perfusão miocárdica^{24,46}

Efeitos adversos ou paraefeitos	%
Rubor facial	35 a 40
Dor no peito	25 a 30
Falta de ar	20
Tontura	7
Náusea	5
Sintomas de hipotensão	5
Bloqueio atrioventricular	8
Alterações de ST	5-7
Fibrilação atrial	Relatos de casos
Crise convulsiva	Relatos de casos
AVC hemorrágico/isquêmico	Relatos de casos
Qualquer evento menor	80

AVC: acidente vascular cerebral.

frente à elevação do MVO_2 . As contraindicações ao uso do dipiridamol e da adenosina estão listadas na Tabela 13.

Finalmente, torna-se importante ressaltar que, tanto para dipiridamol como adenosina não se observa elevação significativa do MVO_2 , traduzido na prática clínica pelo produto da frequência cardíaca (FC) $\times$ pressão arterial sistólica (PAS) ou duplo produto. Durante o estímulo farmacológico verifica-se geralmente queda dos valores de PAS próxima a 10% e elevação da FC na mesma proporção, de modo aproximado, sem consequente aumento do MVO_2 .

Fármacos que promovem a elevação do consumo de oxigênio miocárdico: Representam alternativa para os pacientes que não podem submeter-se ao TE ou provas farmacológicas com *dipiridamol* ou *adenosina*. Por exemplo, pacientes com alguma contraindicação ou limitação para a prova de esforço que tem doença pulmonar obstrutiva com crises recentes de hiperreatividade brônquica, hipotensão

Tabela 13 – Contraindicações para o uso da adenosina e do dipiridamol^{24,46}

Absolutas
- Doença Broncoespástica em atividade, crises de hiperreatividade recentes (< 3 meses), estado de mal asmático - Bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau, na ausência de marca-passo - Hipotensão arterial (pressão arterial sistólica < 90 mmHg) - Ataque isquêmico transitório ou acidente cerebrovascular recente (< 2 meses) - Uso recente (menor que 24 horas) de dipiridamol para os pacientes que irão receber adenosina
Relativas
- História de doença pulmonar reativa, sem crises recentes (> 3 meses) - Doença do nó sinusal - Bradicardia sinusal acentuada - Doença carotídea grave bilateral

arterial (PAS < 90 mmHg), lesões obstrutivas significativas nas artérias carótidas de ambos os lados. Ainda como modalidade alternativa em pacientes com indicação para dipiridamol ou adenosina que tenham ingerido substâncias derivadas de cafeína ou metil-xantinas (antagonistas competitivos) nas últimas 24 e 12 horas, respectivamente. O mais utilizado é a *dobutamina*, que exerce ação nos receptores beta1 (β -1) adrenérgicos, com estimulação

inotrópica e cronotrópica dependente da dose infundida, além de efeitos diretos sobre os beta-2 (β -2) receptores, com resposta de vasodilatação periférica. Verifica-se o aumento do débito cardíaco, da FC e da PAS, levando ao aumento do MVO_2 e, conseqüentemente, à vasodilatação coronariana.

Protocolo: inicia-se a administração venosa da solução (250 mg de dobutamina diluída em 250 ml de solução fisiológica - 1 mg para cada 1 ml) por bomba de infusão na dose de $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ por 3 minutos (primeira etapa), seguindo-se $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ por 3 minutos (segunda etapa) e acrescentando-se a cada três min $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (terceira e quarta etapas) até o máximo de $40 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (Figura 6).^{73,74} Nos pacientes que não alcançarem a FC submáxima e sem evidências de isquemia, pode-se associar atropina intravenosa (0,25 a 2 mg) e realizar esforço isométrico com manobras de *hand grip* (p. ex., compressão contra uma bola de tênis). Estudo nacional demonstrou que o uso precoce de atropina (após a primeira fase de infusão de dobutamina) é seguro, reduz o tempo de infusão e as queixas durante o estresse, sem afetar a precisão diagnóstica.⁷⁵ Adicionalmente, a presença de defeitos perfusionais induzidos pelo estresse farmacológico e anormalidades desencadeadas da motilidade agregam valor prognóstico incremental à prova, validadas recentemente com a utilização de câmaras ultrarrápidas (tecnologia CZT).⁷⁶ As contraindicações para o uso da dobutamina encontram-se na Tabela 14. Os pacientes em uso de betabloqueador devem descontinuar a medicação de 48 a 72 horas antes da prova. Especial atenção deve ser direcionada aos pacientes com broncoespasmo que estejam realizando a CPM associada à dobutamina, que tem meia-vida plasmática em torno

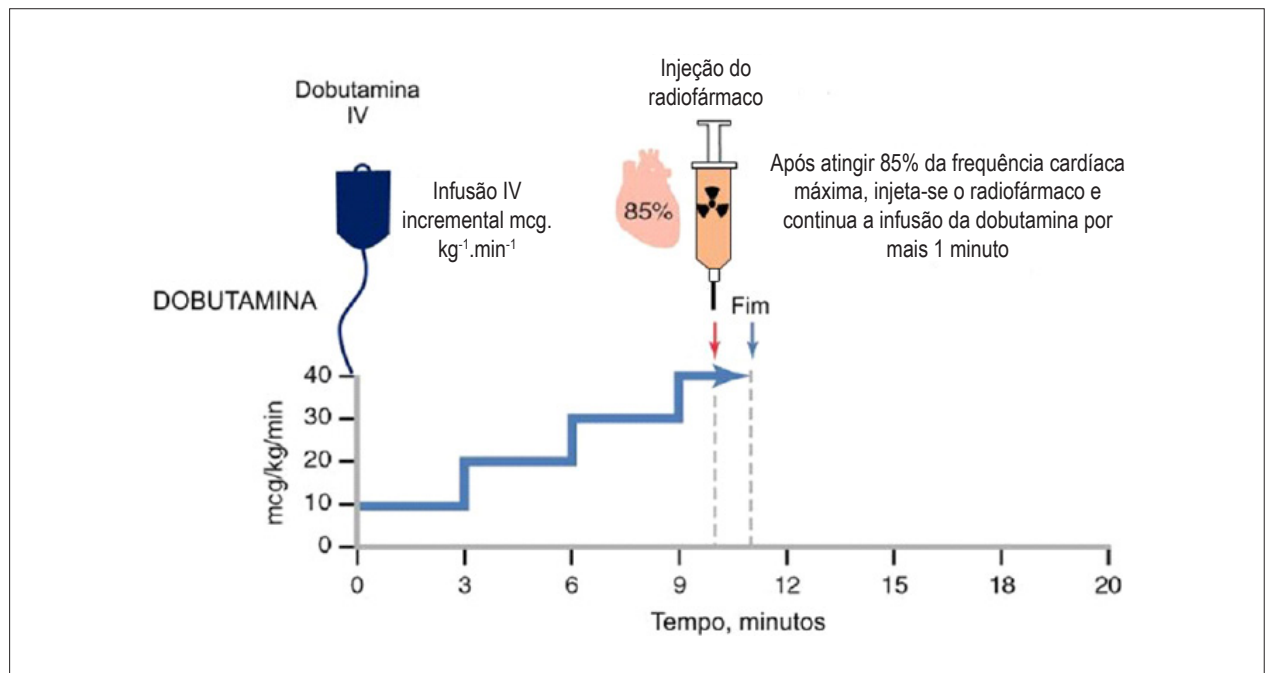


Figura 6 – Cintilografia de perfusão do miocárdio associada à administração intravenosa de solução de dobutamina (250 mg ou uma ampola diluída em 250 ml de soro fisiológico). Pode-se iniciar com dose alternativa inicial de $5 \text{ mcg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, por 3 minutos, e sequencialmente doses crescentes a cada 3 minutos, até $40 \text{ mcg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ou atingir 85% da frequência cardíaca máxima (explicação na figura e no texto), quando então o radiofármaco ($\text{MIBI-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ ou $\text{tetrofosmin-}^{99\text{m}}\text{Tc}$) é injetado. Em caso de elevação inadequada da frequência cardíaca e na ausência de contraindicações (glaucoma, hipertrofia prostática), atropina é recomendada adicionalmente, de modo precoce ou a partir da terceira etapa, bem como manobras de "hand grip" para potencializar o aumento da FC.^{24,26}

Atualização

de 2 a 3 minutos, considerando-se que o antagonista da mesma é o metoprolol na dose intravenosa de 5 mg e que é contraindicado na presença de doença pulmonar obstrutiva. Os eventos adversos ou paraefeitos mais frequentes com a administração da solução de dobutamina encontram-se na Tabela 15. Para a reversão dos mesmos, além do metoprolol, outro betabloqueador de ação curta, via intravenosa, como o esmolol (0,5 mg.kg) é disponível, devendo ser injetado após o primeiro minuto da injeção do radiotraçador.

Estresse combinado: A associação de exercício dinâmico com baixa carga de trabalho (p. ex., até o segundo estágio do protocolo de Bruce ou até sensação de ligeiro cansaço, equivalente à numeração “13” da escala de percepção subjetiva do esforço de Borg) aos vasodilatadores têm evidenciado a redução da atividade subdiafragmática (hepática) e melhora da razão de atividade de radiação emitida entre órgão-alvo e vísceras (*background*), com consequente melhora na qualidade das imagens.⁷⁷ Da mesma forma, observa-se diminuição da ocorrência e intensidade dos efeitos adversos decorrentes da infusão de dipiridamol ou adenosina,

bem como da incidência de bloqueios atrioventriculares. Esse protocolo é ideal para pacientes que conseguem exercitar-se, mas estão em uso de medicações que impedem o aumento da FC (betabloqueadores, antiarrítmicos, entre outros).

Novos fármacos: Existem três tipos de receptores da adenosina (Tabela 16). A utilização de agonistas seletivos específicos dos receptores A_{2A} tem evidenciado hiperemia coronariana adequada e menor intensidade de efeitos sistêmicos, especialmente dor torácica e bloqueio atrioventricular. Estudo multicêntrico,⁷⁸ duplo-cego, randomizado (regadenoson ou adenosina) envolvendo 784 pacientes mostrou que as informações diagnósticas foram semelhantes e não houve efeitos adversos sérios, porém, o uso de regadenoson foi melhor tolerado que a adenosina. Bloqueio atrioventricular de segundo grau ocorreu em três pacientes com adenosina e em nenhum com regadenoson. A curta meia-vida biológica do regadenoson minimiza e limita a duração dos efeitos adversos, diminuindo o tempo de monitoração. É administrado em bolus e não requer ajuste da dose para o peso corporal (Figura 7). Seu uso é promissor em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. A incidência de complicações sérias⁷⁹ com a realização dos estresses cardiovasculares estão referidas na Tabela 17.

Tabela 14 – Contraindicações para o uso de dobutamina^{24,46}

Absolutas	
• Arritmias cardíacas incluindo fibrilação atrial e taquicardia ventricular (sustentada e não sustentada)	
• Estenose aórtica grave e cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva	
• Hipotensão arterial sistólica (< 90 mmHg), hipertensão arterial sistólica não controlada (sistólica > 200 mmHg), hipertensão grave ou estágio III	
• Angina instável ou infarto do miocárdio recente	
• Aneurismas ou dissecação da aorta	
• Insuficiência vascular cerebral sintomática	
• Presença de cardiodesfibrilador implantado	
• Alterações no metabolismo de potássio	
Relativas	
• Aneurisma de aorta abdominal (> 5 cm de diâmetro)	
• Presença de trombos em ventrículo esquerdo	
• Fração de ejeção de ventrículo esquerdo < 25% (devido ao aumento de risco de arritmias ventriculares)	

Tabela 15 – Efeitos adversos relacionados à infusão de dobutamina para realização da cintilografia de perfusão miocárdica^{24,46}

Efeitos adversos	%
Alterações de ST	33
Dor precordial	31
Palpitação	29
Cefaleia	14
Rubor facial	14
Dispneia	14
Arritmias significativas (supraventriculares e ventriculares)	8 a 10

5.5. Gênese das Imagens e dos Defeitos de Perfusão à Cintilografia do Miocárdio com Radioisótopos

O fluxo coronário em repouso é de 1 ml.g.min⁻¹, elevando-se de 3 a 5 vezes durante vasodilatação ou hiperemia máximas, em estresse físico ou provas farmacológicas (Figura 8).²⁸ Na presença de lesão coronária obstrutiva, o fluxo coronário em repouso diminui a partir de estreitamentos superiores a 80%, por esgotamento da reserva coronária. Quando a aplicação de estresse físico ou farmacológico é realizada, observa-se esgotamento precoce da reserva de fluxo coronário, que passa a exibir queda, geralmente a partir de lesões com estreitamento luminal de 50%.⁸⁰ Tais informações encontram validação na atualidade com base nas medidas invasivas da reserva de fluxo coronário (RFC), reserva de fluxo fracionado (FFR) e reserva de fluxo instantânea (IFR), consideradas como “padrão” para a caracterização de isquemia miocárdica, algumas reproduzidas também de modo não invasivo por metodologia PET.⁸¹⁻⁸⁶ Considera-se que as provas de estímulo farmacológico com dipiridamol ou adenosina associadas à CPM, frequentemente, resultam em fluxos coronários na faixa de 4 ml por grama de miocárdio por minuto,⁸⁷⁻⁸⁹ gerando padrões homogêneos de captação relativa dos

Tabela 16 – Tipos de receptores existentes na membrana celular e de respostas aos estímulos

Tipo	Efeitos resultantes
A1	Bloqueio atrioventricular
A2a	Vasodilatação arteriolar coronária
A2b	Vasodilatação periférica, broncoespasmo
A3	Broncoespasmo

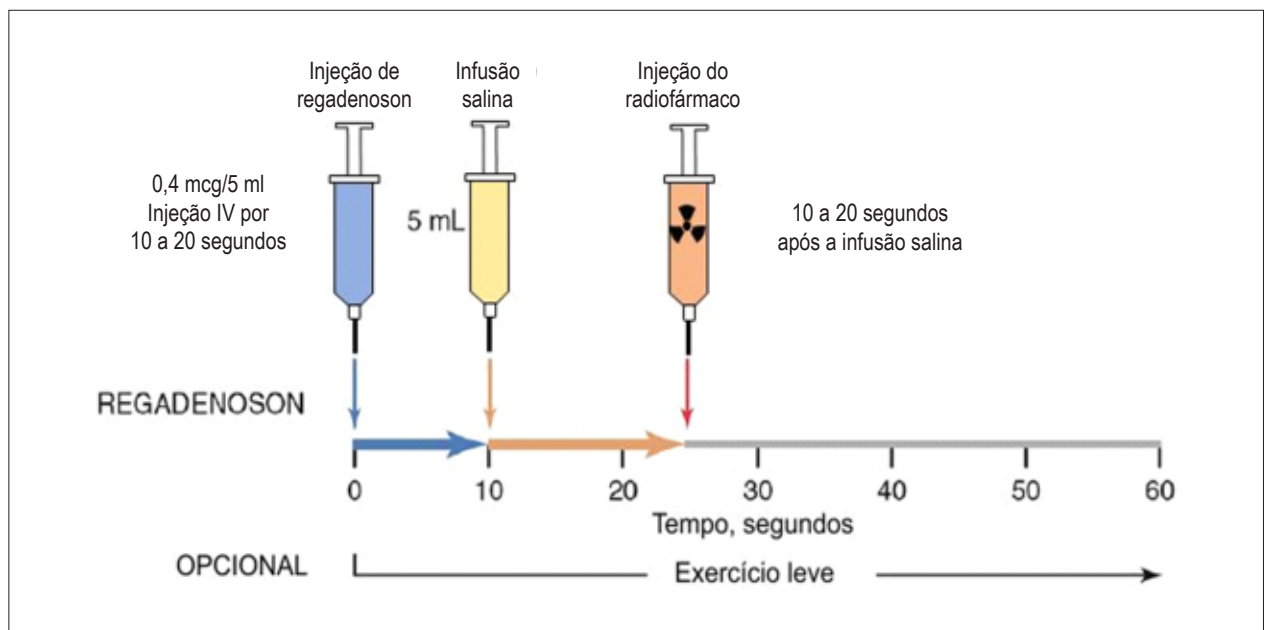


Figura 7 – Cintilografia de perfusão do miocárdio associada à administração intravenosa de regadenoson, agonista específico dos receptores de adenosina A2A da membrana celular. A ativação do receptor produz vasodilatação coronária com consequente aumento do fluxo, semelhante ao dipiridamol e adenosina. A concentração plasmática máxima é alcançada de 1 a 4 minutos após a injeção, com meia-vida biológica da primeira fase de 2 a 4 minutos. Seguem-se mais duas fases, intermediária e tardia, com duração aproximada de 30 minutos (perda dos efeitos farmacodinâmicos) e 2 horas (declínio da concentração plasmática). A injeção do radiofármaco MIBI-99mTc ou tetrofosmin-99mTc é realizada em momento de hiperemia máxima, próximo a 30 segundos após a injeção do regadenoson.

Tabela 17 – Eventos adversos sérios relacionados aos estresses cardiovasculares (taxa de eventos observada por 1.000 indivíduos)⁷⁹

Eventos sérios	TE	Dobuta	Dipi	Adeno	Regad.
Algum evento	0,1 a 3,46	2,988	0,714 a 2,6	0,97	RC
Morte	0 a 0,25	RC	0,5	RC	RC
FV/TV	0 a 25,7	0,6 a 1,35	NR	NR	NR
IAM	0,038	0,3 a 3	1	0,108	RC
Ruptura cardíaca	Desc.	RC	NR	NR	NR
BAV alto /ASS	Desc.	NR	RC	RC	RC
Broncoespasmo	Desc.	NR	1,5	0,76	RC
AVC/AIT	Desc.	RC	NR	Nr	RC
FA	Desc.	5 a 40	NR	Nr	RC
Convulsão	Desc.	RC	NR	1,5	RC

ASS: assistolia; AVC/AIT: acidente vascular cerebral/ataque isquêmico transitório; BAV: bloqueio atrioventricular; Desc.: desconhecido; FA: fibrilação atrial; FV/TV: fibrilação ventricular/taquicardia ventricular; IAM: infarto agudo do miocárdio; NR: não referido; RC: relato de caso; TE: teste ergométrico; Dobuta: dobutamina; Dipi: dipiridamol; Adeno: adenosina; Regad: regadenoson.

radioisótopos no miocárdio e imagens cintilográficas consideradas normais, quando as artérias coronárias estão isentas de processo aterosclerótico. No entanto, há situações específicas em pacientes com doença multiarterial balanceada (lesões em três artérias com reserva coronária semelhante) no qual as imagens de perfusão apresentam-se com distribuição aparente homogênea do radiofármaco.⁹⁰

Sob o ponto de vista conceitual deve-se ter a compreensão que as imagens cintilográficas têm sua gênese baseada

na captação relativa do radiofármaco, injetado por via intravenosa durante exercício físico ou provas farmacológicas, de modo predominante pelo miocárdio ventricular esquerdo. A comparação da captação do radiofármaco entre as paredes ventriculares é expressa nas imagens a partir de uma escala de cores, criadas por programas específicos de computador que, além de permitir a análise subjetiva da perfusão, possibilitam a avaliação semiquantitativa e quantitativa da área de miocárdio acometido.

Atualização

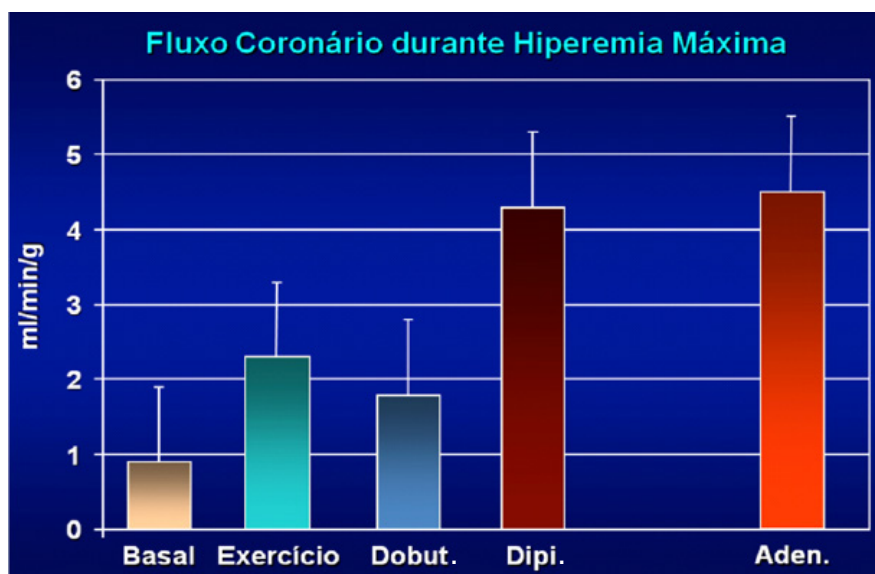


Figura 8 – Atuação das diferentes provas de estresse e de estímulo sobre a elevação do fluxo coronário e valores alcançados durante hiperemia máxima. Basal: fluxo coronário em repouso - 1 ml.min.g⁻¹; Exercício: valor alcançado em torno de 2,5 a 3,5 vezes em relação ao fluxo basal; Dobut. (dobutamina) - valor alcançado em torno de 2,0 a 2,5 vezes em relação ao fluxo basal; Dipi. (dipiridamol) e Aden. (adenosina): - valor alcançado até 5,0 vezes o fluxo coronário basal.²⁸

5.6. Possibilidade de Resultados das Imagens Cintilográficas, Empregando as Análises Qualitativa, Semiquantitativa e Quantitativa

Análise qualitativa ou visual: Pela simples inspeção das imagens, resultantes de um estudo tomográfico de perfusão e função ventricular (técnica de Gated-SPECT), pode-se avaliar indiretamente o fluxo sanguíneo e a contratilidade regional do miocárdio ventricular esquerdo. As imagens tomográficas são reconstruídas como múltiplos cortes orientados ao longo do eixo anatômico do VE, definindo-se as regiões correspondentes e respectivas relações com os territórios coronários. Os cortes são realizados nos eixos menor, maior vertical e maior horizontal (Figura 9). A caracterização da captação do radiofármaco MIBI-^{99m}Tc ou Tetrofosmin-^{99m}Tc, nas duas etapas do exame (repouso e estresse, protocolo de 1 dia) e do tálio-201 nas fases de estresse e redistribuição volta-se às regiões anterior, septal, inferior, lateral e apical do VE (Figura 9). Na projeção em eixo menor são utilizados cortes tomográficos transversais ao VE, com varredura desde o ápice ou porção distal, meio de cavidade, até porção basal. Cada região e subdivisões são identificadas numericamente, de acordo com sistemas de escores estabelecidos, objetivando a padronização da análise segmentar do miocárdio do VE para o estudo da perfusão. Aceita-se de modo consensual a divisão em 17 segmentos, resultando em menor subjetividade na interpretação (Figura 10 e Tabela 18). Os diferentes padrões de captação e retenção dos radiofármacos permitem a diferenciação de tecidos normais, isquêmicos e fibróticos. O miocárdio normal apresenta captação semelhante nas duas fases, estresse e repouso/redistribuição; o miocárdio isquêmico apresenta hipocaptação relativa nas imagens de

estresse e captação normal nas de repouso/redistribuição. O tecido fibrótico, por sua vez, apresenta hipocaptação relativa nas duas fases do estudo. Se o tecido fibrótico coexistir com miocárdio isquêmico, mas viável, observar-se-á hipocaptação relativa na fase de estresse com melhora parcial na fase de repouso/redistribuição. O miocárdio hibernante também pode apresentar-se como hipocaptação persistente, ou seja, hipocaptação semelhante tanto na fase de estresse como na fase de repouso. Para fazer a diferenciação com tecido fibrótico, pode-se realizar a pesquisa de miocárdio viável com tálio-201, sendo, por vezes, necessário acrescentar outra fase ou etapa, a da redistribuição tardia ou a da reinjeção, interpretando-se da mesma forma.

Análise semiquantitativa: Objetivando avaliar numericamente a intensidade da captação do radiofármaco (perfusão), dentro da padronização estabelecida (modelo de 17 segmentos) para o miocárdio VE e a menor subjetividade na interpretação, desenvolveram-se escores específicos: **a) perfusão** – considera uma escala numérica: **0** = normal; **1** = tênue ou discreta hipocaptação do radiofármaco; **2** = moderada hipocaptação; **3** = acentuada hipocaptação; **4** = ausência de captação do radiofármaco. Habitualmente, os escores 3 ou 4 associam-se à estenose coronariana > 90%. Portanto, quanto maior for o número de segmentos acometidos, maior a extensão do processo e quanto maior a soma dos escores, maior a gravidade, com inquestionável valor prognóstico em portadores de DAC. Calcula-se o somatório dos valores atribuídos a cada segmento, representativo da fase de estresse e denominada **SSS** (*summed stress score* ou somatório do escore de estresse), repetida na fase basal ou de redistribuição, recebendo o nome de **SRS** (*summed rest/*

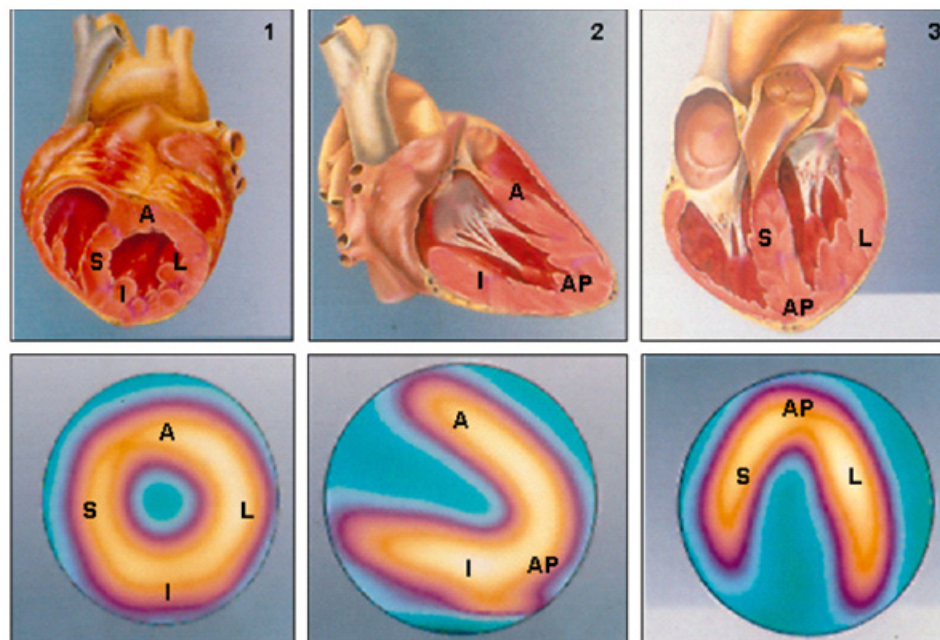


Figura 9 – Reconstrução bidimensional das imagens cintilográficas representando padrão normal de perfusão (imagens inferiores), segundo os cortes em eixo menor (1), maior vertical (2) e maior horizontal (3) e respectiva correspondência dos cortes anatômicos (imagens superiores). A: anterior; AP: apical; I: inferior; L: lateral; S: septal. Modificado de Mastrocola LE.¹⁹⁵

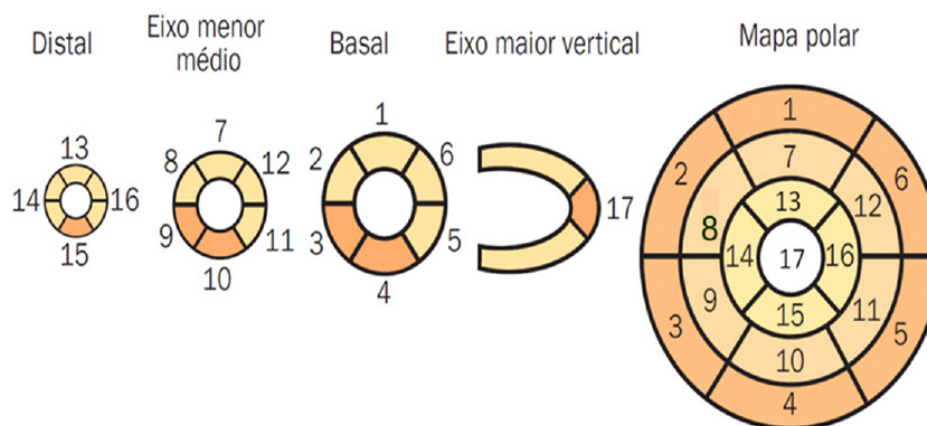


Figura 10 – Modelo de segmentação numérica do miocárdio ventricular esquerdo em 17 partes, considerando-se os cortes tomográficos nos eixos menor e maior vertical (porções distal ou apical, média e basal ou proximal), representando as regiões miocárdicas; adicionalmente, visualiza-se a correspondência dos segmentos na apresentação sob a forma de mapa polar, que traduz a distribuição do radiofármaco pelo miocárdio ventricular esquerdo sob a forma de um círculo, em que o centro corresponde ao ápice e as partes periféricas às porções basais. A correspondência entre a classificação numérica e respectivos segmentos encontra-se descrita na Tabela 18.

redistribution score ou somatório do escore de repouso). A diferença entre o **SSS** e o **SRS** mede o grau de reversibilidade ou de hipocaptção transitória, chamada de **SDS** (summed difference score ou somatório da diferença dos escores de

estresse e repouso). De acordo com Hachamovitch et al.^{56,57} valores numéricos de **SSS** < 4 são considerados normais, entre 4 e 8 discretamente anormais, entre 9 e 13 moderadamente anormais e > 13 francamente anormais. Ressalta-se que

Atualização

Tabela 18 – Classificação numérica da divisão segmentar do miocárdio ventricular esquerdo em 17 partes, nos cortes em eixo menor e maior vertical

	Porção distal/apical	Porção média	Porção proximal/basal
Anterior	13	7	1
Anterosseptal	–	8	2
Inferosseptal	–	9	3
Septal	14	–	–
Inferior	15	10	4
Inferolateral	–	11	5
Anterolateral	–	12	6
Lateral	16	–	–
Ápice	17	–	–

Obs: a região apical compreende o ápice (17) e a porção distal ou apical de todas as paredes (13, 14, 15, 16)

valores de **SSS** < 4, não necessariamente zero, são entendidos como normais, pois existem regiões do miocárdio que evidenciam menor concentração do radiofármaco por si só e, consequentemente, podem ter valor atribuído diferente de zero.

Análise quantitativa: Mapas polares: são reconstruções bidimensionais ou tridimensionais do VE, elaboradas inicialmente com o propósito de englobar, em apenas uma imagem, a distribuição relativa do radiofármaco por todo o coração. São apresentados sob forma circular, assemelhando-se a um alvo, recebendo também a denominação de *Bull's Eye*. A captação do radiofármaco, representativa da perfusão, é demonstrada por uma escala de cores, sendo que o ápice do VE ocupa o centro do “alvo” e a periferia do círculo a base do coração (Figura 10). Os programas que permitem reconstruir tais imagens possibilitam a quantificação porcentual da área hipocaptante, quando são comparadas imagens de um banco de dados de indivíduos normais do mesmo sexo e idade. Os defeitos de perfusão podem também ser quantificados pelo número de pixels de determinada região e os desvios padrão existentes de afastamento em relação às áreas de perfusão normal.

Podem também ser obtidos mapas polares com parâmetros relativos à função ventricular, tais como motilidade e espessamento sistólico das paredes do VE. Tais métodos de análise quantitativa servem como complementação para auxílio na análise visual qualitativa ou semiquantitativa.

Avaliação da função ventricular com agentes de perfusão:

De maneira análoga à descrita no estudo de perfusão, a análise segmentar contrátil do VE emprega escores de motilidade e espessamento sistólico para cada segmento, considerando-se também a divisão em 17 segmentos, visibilizados nos cortes em eixo menor (regiões distal, meio da cavidade e proximal) e eixo maior vertical (regiões anteroapical e inferoapical). Valores numéricos são atribuídos. A análise da motilidade das paredes do VE é feita diretamente no monitor do computador, visibilizando-se o contorno subendocárdico, sendo que a

análise do espessamento sistólico deve ser direcionada à escala de cores escolhida para um grupo de imagens. Na presença de espessamento dentro dos limites normais, observa-se incremento nas cores, em direção ao fundo de escala. Adicionalmente, pode-se obter o porcentual de espessamento de cada região. Para os cortes distais e médios do eixo menor, bem como para o ápice, o espessamento médio normal é em torno de 40%, com **escore zero (0)**. Espessamentos entre 30% e 40% são interpretados como **limitrofes**, de 20% a 30% são considerados como **escore 1** (redução discreta), de 10% a 20% **escore 2** (redução moderada a acentuada) e menos de 10% **escore 3** (ausência de espessamento). No corte proximal (ou basal) do eixo menor, o espessamento considerado normal é em torno de 20%, não se usando **escore 1**, mas somente 2 e 3. Geralmente anormalidades de motilidade e espessamento caminham em paralelo, com pequenas diferenças na graduação entre ambos (Tabela 19) e nos somatórios resultantes. Em alguns casos observa-se discordância de resultados, como por exemplo, após cirurgia de revascularização e na presença de bloqueio do ramo esquerdo, em que a motilidade do septo interventricular está comprometida, mas não o espessamento.

Sempre que possível, a análise da função ventricular deve ser feita na fase basal e após estresse, no sentido de se detectar alterações adicionais indicativas de miocárdio atordado ou hibernante, recomendando-se a utilização dos escores validados, descritos anteriormente. Para efeito de análise global da função ventricular esquerda sistólica, a fração de ejeção (FEVE) é o parâmetro de grande confiabilidade, sendo os escores voltados predominantemente à análise segmentar.

Adicionalmente à avaliação subjetiva ou qualitativa das imagens quanto aos resultados relacionados ao estudo da perfusão do miocárdio já descritos (*distribuição homogênea ou captação normal do radiofármaco no miocárdio; hipocaptação transitória ou sugestiva de isquemia; hipocaptação fixa ou sugestiva de fibrose; hipocaptação parcialmente reversível ou sugestiva de isquemia associada à fibrose*), deve-se levar em conta a presença de artefatos:

- Técnicos, resultantes de processamento inadequado das imagens.
- De movimento.

Tabela 19 – Análise segmentar da motilidade e espessamento sistólico do ventrículo esquerdo pela tomografia computadorizada por emissão de fóton único sincronizada com o ECG (Gated-SPECT)

Escores (pontos)	Motilidade	Espessamento
0	Normal	Normal
1	Hipocinesia discreta	Redução discreta
2	Hipocinesia moderada	Redução moderada/acentuada
3	Hipocinesia acentuada	Ausência de espessamento
4	Acinesia	–
5	Discinesia	–

- De atenuação por interposição de tecido mamário ou diafragma (alças intestinais), fatores estes interferentes na especificidade do exame.

6. A Utilização Atual dos Estudos de Perfusão do Miocárdio e da Função Ventricular com Radiofármacos Dentro do Processo de Decisão Médica

A CPM com a injeção de radiofármacos associada ao TE ou à administração de vasodilatadores coronários é método estabelecido para o diagnóstico e estratificação de risco da coronariopatia obstrutiva (DAC)⁹¹⁻¹⁰⁰ objetivando orientar o manejo clínico mais efetivo do paciente dentro do processo de decisão médica.^{101,102} Atualmente, se integra a outras técnicas de imagem cardiovascular não invasiva, como a ecodopplercardiografia com mapeamento de fluxo em cores, o EC, a angio-TC de coronárias, a PET e a ressonância magnética (RM) cardíaca, na caracterização do risco e da expressão funcional da doença aterosclerótica,¹⁰³ com a acurácia do método baseada até recentemente na cinecoronariografia invasiva, considerada como padrão para tal comparação. Destacam-se como aspectos de grande relevância e considerados de importância primordial para a modalidade de:

- A obtenção de variáveis e parâmetros fundamentais para a caracterização prognóstica incremental na DAC, como por exemplo e adicionalmente à resposta eletrocardiográfica ao exercício, a capacidade funcional, as respostas cronotrópica e da pressão arterial, entre outras. Das formas de estresse ou estímulo associadas à CPM o teste ergométrico é, sem dúvida, o que adiciona o maior número de informações.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶
- Na análise das imagens de perfusão, a possibilidade da quantificação da área de isquemia miocárdica ou de miocárdio em risco avançou muito nas últimas décadas, participando de modo inquestionável na estratificação de risco e tomada de decisão médica na DAC estável, quando fornece subsídios para a escolha entre a manutenção do tratamento clínico ou intervencionista.¹⁰⁷ Mesmo na ausência de estudos randomizados publicados até o momento, que reafirmem tais informações (Adendo Estudo ISCHEMIA – reportar-se ao item 2 desta diretriz)¹⁰⁸ as evidências acumuladas e disponíveis na atualidade documentam a melhor evolução naqueles pacientes com cargas isquêmicas acentuadas que são submetidos à revascularização do miocárdio.¹⁰⁹⁻¹¹²
- Na análise das imagens de função ventricular, a observação indireta do espessamento e da motilidade das paredes do VE, bem como a comparação das frações de ejeção em repouso e exercício, melhorando sobremaneira a especificidade do método na caracterização de isquemia verdadeira e agregando valor prognóstico incremental com a definição de marcadores de gravidade, como a dilatação transitória aparente da cavidade ventricular esquerda, na tradução de disfunção ventricular e ou isquemia subendocárdica induzidas pelo estresse aplicado.
- A capacidade de inferir reserva de fluxo coronário frente a um estresse ou estímulo aplicados com elevada acurácia, superior aos outros métodos convencionais, à exceção da PET, dentro da compreensão que é o parâmetro fisiológico de maior importância na caracterização de isquemia e no processo de tomada de decisão, hoje disponível na prática clínica com as medidas diretas invasivas de FFR e IFR. Softwares atuais em desenvolvimento para o cálculo da reserva coronária, associados à metodologia SPECT e a outros métodos não invasivos, agregarão provavelmente em um futuro breve, valor inquestionável para a escolha adequada do tratamento clínico ou intervencionista, englobando não só a doença aterosclerótica obstrutiva, mas condições fisiopatológicas que incluem a doença microvascular e disfunção endotelial, no cenário da doença isquêmica do coração.^{85,113-115}

As aplicações principais e de melhor relação de custo-efetividade são demonstradas em pacientes com probabilidade pré-teste intermediária de DAC, estimada a partir da integração de variáveis clínicas estabelecidas e documentadas em diretrizes nacionais e internacionais, com respectivas recomendações e níveis de evidências (Tabelas 20 a 22 e Figura 11), sendo que as capacidades diagnóstica e prognóstica ideais têm sido consideradas por décadas frente a lesões coronárias graves. Embora a prova ergométrica seja

Tabela 20 – Recomendações para a abordagem de risco cardiovascular considerando-se a presença ou a ausência de fatores de risco conhecidos. Diretriz Europeia de prevenção de doença cardiovascular na prática clínica¹²⁰

Recomendações	Classe de recomendação	Nível de evidência
História familiar prematura, dislipidemia familiar, fatores maiores de risco (tabagismo, HAS, DM, lipídios elevados), comorbidades específicas que aumentem o risco CV	I	C
Repetir abordagem de risco a cada 5 anos ou menos em indivíduos com risco próximo a tratamento obrigatório	I	C
Considerar abordagem de risco CV em homens > 40 anos e mulheres > 50 anos ou pós-menopausa com fatores de risco desconhecidos	IIb	C
Abordagem de risco CV em homens < 40 e mulheres < 50 anos com fatores de risco desconhecidos – avaliação não recomendada	III	C

C: nível de evidência baseado em consenso de especialistas e/ou pequenos estudos, registros, estudos retrospectivos; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; I, IIb e III: graus clássicos de recomendação.

Atualização

Tabela 21 – Probabilidade percentual de doença arterial coronariana obstrutiva considerando-se a presença de dor torácica, sexo e idade. Modificado de Diamond GA, Forrester JS e III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico^{117,118}

Idade	Dor não anginosa		Angina atípica		Angina típica	
	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher
30-39	4	2	34	12	76	26
40-49	13	3	51	22	87	55
50-59	20	7	65	31	93	73
60-69	27	14	72	51	94	86

Tabela 22 – Probabilidade percentual de doença arterial coronariana obstrutiva considerando-se a presença de dor torácica, sexo e idade. Comparação entre pacientes de BR e AR. Modificado de Gibbons RJ et al e III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico^{117,119}

Idade	Dor não anginosa				Angina atípica				Angina típica			
	Homem		Mulher		Homem		Mulher		Homem		Mulher	
	BR	AR	BR	AR	BR	AR	BR	AR	BR	AR	BR	AR
35	3	35	1	19	8	59	2	39	30	86	10	78
45	9	47	2	22	21	70	5	43	51	92	20	79
55	23	59	4	25	45	79	10	47	80	95	38	82
65	49	69	9	29	71	86	20	51	93	97	56	84

AR: alto risco (tabagismo, diabetes ou dislipidemia); BR: baixo risco (sem tabagismo, diabetes ou dislipidemia); DAC: doença arterial coronariana.

indicada como a associação ideal e preferencial à cintilografia do miocárdio, considerando-se a natureza fisiológica da forma aplicada de exercício e o valor clínico estabelecido das variáveis obtidas durante e após o esforço.¹¹⁶⁻¹¹⁹

As provas farmacológicas realizadas na cardiologia nuclear representam boas alternativas para a avaliação de pacientes com limitação física ou impedimento clínico para se submeterem a testes ergométricos eficazes. Compreendem em torno de 20% a 30% de todos os casos encaminhados à cintilografia e aproximadamente 50% dos idosos,¹²¹ sendo os fármacos empregados nessas circunstâncias o dipiridamol, a adenosina^{69,122,123} e o regadenoson.¹²⁴ (Detalhes adicionais descritos em *Metodologia*.)

Da mesma forma, quando comparam-se na prática os algoritmos convencionais empregados para o estabelecimento da probabilidade de DAC e eventos maiores adversos em pacientes estáveis com dor torácica ou assintomáticos, como escore de risco de Framingham (FRS), PROCAM, SCORE, Diamond Forrester¹²⁵ ou Risco Global¹²⁶ verifica-se que a prevalência estimada (PE) de doença é significativamente maior do que a prevalência observada (PO), quando a angio-TC de coronárias é utilizada para a caracterização de obstrução luminal $\geq 50\%$ e $\geq 70\%$, respectivamente. Nessa situação, em estudo multicêntrico internacional (CONFIRM)¹²⁷ de 14.048 pacientes consecutivos com suspeita de aterosclerose coronária obstrutiva que se submeteram à angio-TC, em todas as categorias de idades e sexo, as diretrizes para cálculo de probabilidade superestimaram prevalência na população geral (51% PE $\times$ 18% PO para lesões $\geq 50\%$ e 42% PE $\times$ 10% PO

para obstruções $\geq 70\%$, $p < 0,001$), direcionadas pelas diferenças acentuadas entre pacientes com angina típica (86% PE $\times$ 29% PO para lesões $\geq 50\%$) e angina atípica (47% PE $\times$ 15% PO para lesões $\geq 50\%$). Considerando-se tais informações como verdadeiras, outras evidências surgem na literatura na busca de novos marcadores que agreguem valor e auxiliem na reestratificação mais objetiva e real do risco cardiovascular, com diretrizes específicas abordando¹²⁸ questões críticas como “qual evidência de contribuição à abordagem ou reclassificação de risco quando novos marcadores são adicionados aos escores tradicionais, destacando-se entre estes a Capacidade Funcional e o EC (Tabela 23).

6.1. A Aplicação do Teorema de Bayes na Análise das Imagens de Perfusão do Miocárdio com Radiofármacos

Mesmo que a análise isolada das imagens seja empregada na descrição dos achados perfusionais, bem como na interpretação dos dados e elaboração dos relatórios, os comentários e as conclusões médicas devem ser resultado da integração de todos os dados clínicos disponíveis pré-teste e dos obtidos durante a realização da prova de estresse ou estímulo associada, dentro do denominado valor prognóstico incremental. Nesse sentido, a teoria das probabilidades condicionais de Bayes ou a aplicação dos princípios Bayesianos auxiliam na tomada de decisão, estabelecendo que o risco da ocorrência de um evento após um teste é influenciado pela sensibilidade e especificidade do método aplicado, bem como pela prevalência pré-teste da doença, todos incorporados na estimativa da probabilidade

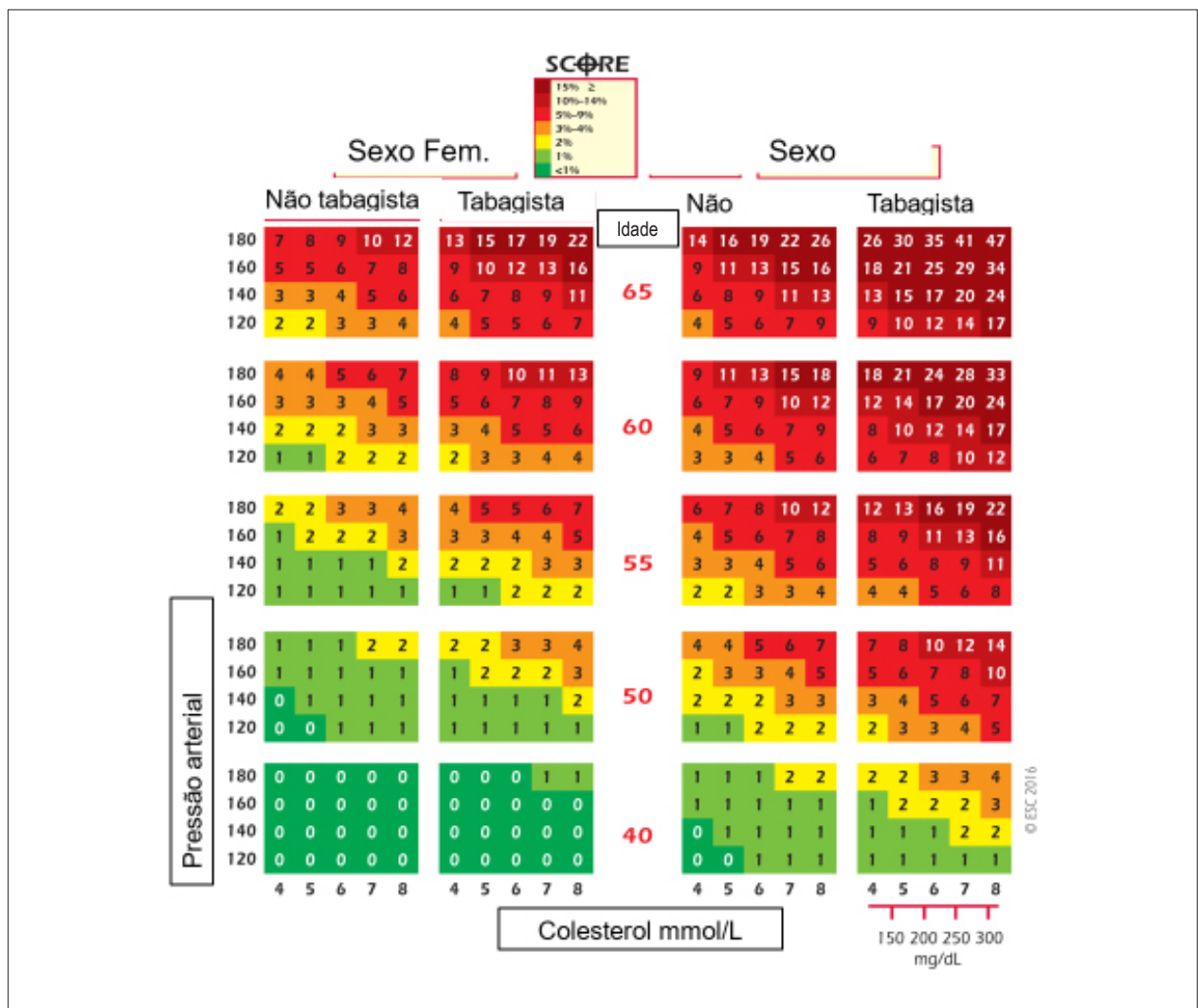


Figura 11 – Cálculo do risco de evento cardiovascular fatal em 10 anos, em populações de países em elevado risco cardiovascular, considerando-se os fatores idade, sexo, tabagismo, colesterol total, pressão arterial sistólica. Tabela do Estudo SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). A escala de cores variando do vermelho ao verde corresponde aos percentuais de risco em 10 anos, detalhados na parte superior da Tabela. Modificado de Piepoli MF et al.¹²⁰

Tabela 23 – Novos marcadores para reclassificação do risco cardiovascular

- PCR de alta sensibilidade
- Apoliproteína B
- Taxa de filtração glomerular
- Microalbuminúria
- Índice tornozelo braquial
- História familiar
- Capacidade funcional
- Espessura média/intima – carótida
- Escore de cálcio coronário

PCR: proteína C reativa.

pós-teste da caracterização de isquemia miocárdica e consequentemente da DAC (Figura 12).^{129,130}

Dessa maneira, a capacidade diagnóstica de um teste é relacionada ao tipo de população selecionada, podendo-se criar vícios ou vieses, por exemplo, quando seletivamente encaminham-se pacientes com resultados “positivos”, “alterados” ou “isquêmicos” para estudo cinecoronariográfico e poucos indivíduos com testes negativos, aumentando a chance de resultados falsos-positivos em relação a verdadeiros negativos. Essa seria uma metodologia equivocada na avaliação da acurácia de um teste, diminuindo artificialmente a especificidade ou a capacidade do método em selecionar os indivíduos saudáveis de uma população.^{131,132} Por outro lado, a sensibilidade elevar-se-á expressivamente naqueles encaminhados com alta prevalência de sintomas.

Atualização

Inúmeras possibilidades podem se apresentar para manejo médico dentro de diferentes prevalências para DAC clinicamente estimadas, ressaltando-se que o poder diagnóstico de testes ergométricos convencionais ou associados à CPM é máximo quando a probabilidade pré-teste de DAC é intermediária. No entanto, para uma dada probabilidade pré-teste, a probabilidade pós-teste torna-se progressivamente maior quanto mais graves forem as alterações encontradas, como a quantidade de miocárdio em risco ou o somatório da extensão e intensidade (carga isquêmica) das modificações perfusionais às imagens de perfusão com radiofármacos. No caso extremo de um estudo com anormalidades graves, a probabilidade pós-teste será agora elevada de modo independente da probabilidade pré-teste (Figura 13).¹³⁰

Ainda, não só a análise Bayesiana, mas técnicas estatísticas que empregam a análise multivariada para a estimativa de risco pós-teste podem também fornecer

informações diagnósticas de importância, com vantagens: não requerem que os testes sejam independentes entre si ou que os índices diagnósticos (sensibilidade e especificidade) sejam mantidos constantes em populações com diferentes prevalências de doença. Assim, na condição de testes diagnósticos de escala contínua devem ser levadas em consideração mudanças nos percentuais de sensibilidade e especificidade quando os valores de corte para classificação de doentes e não doentes variam. Alguns resultados podem até ser expressos como a soma da sensibilidade e especificidade para um valor de corte “ótimo”. Mas, pelo fato de um valor de corte ótimo não ser relevante para uma aplicação específica, torna-se recomendável a plotagem desses índices sobre uma faixa ou escala de valores de interesse, distribuídos geralmente na curva ROC (receiver operating characteristics), expressa em um gráfico de dois eixos, onde “Y” representa sensibilidade e X = 1 - especificidade, para valores variáveis de corte (Figura 14).¹³³

$$\text{Prob. pós-teste} = \frac{\text{Sensibilidade} \times \text{Prob. Pré-Teste}}{\text{Sensibilidade} \times \text{Prob. Pré-Teste} + (1 - \text{Especificidade}) \times (1 - \text{Prob. Pré-Teste})}$$

Figura 12 – Fórmula para o cálculo da probabilidade pós-teste de doença segundo o teorema de Bayes.

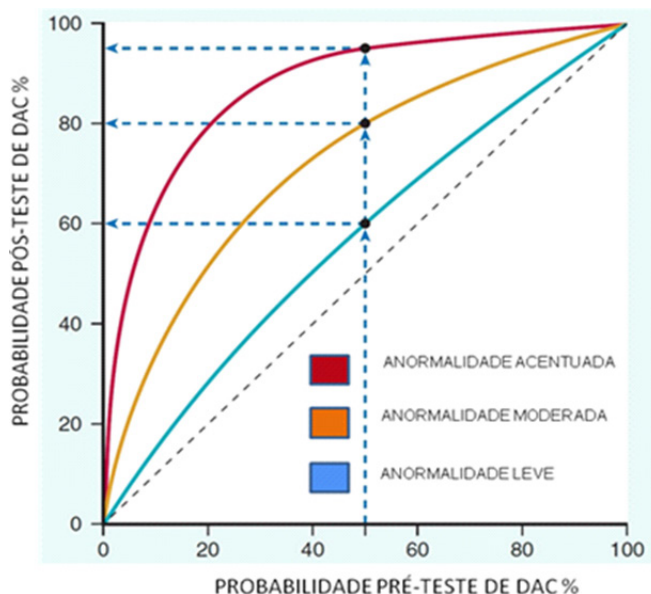


Figura 13 – Importância da quantidade de miocárdio em risco (extensão e intensidade da isquemia) às imagens de perfusão do miocárdio com radiofármacos (sestamibi /MIBI-^{99m}Tc ou tálcio-201) na probabilidade pós-teste de doença arterial coronariana (DAC). Para uma dada probabilidade pré-teste (50% assinalada no gráfico), as probabilidades pós-teste serão significativamente maiores de acordo aos achados das imagens. Na condição de isquemia de alto risco ou extensão > 20% de miocárdio isquêmico, as implicações clínicas para a tomada de decisão tornam-se praticamente independentes da probabilidade pré-teste de DAC. Fonte: Modificado de Udelson JE et al.¹³⁰

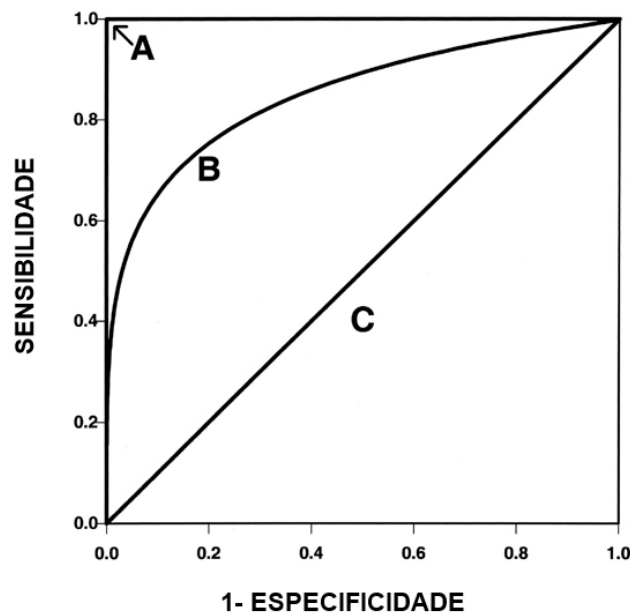


Figura 14 – Exemplos hipotéticos de curvas ROC, com: a área sob a curva (AUC) representativa da acurácia diagnóstica máxima ou perfeita do padrão utilizado (letra A; AUC = 1); área sob a curva “real” representativa de boa eficiência do método empregado e encontrada por vezes na prática clínica (letra B; AUC = 0,85); a linha diagonal de 45 graus corresponde a chance ao acaso ou aleatória (letra C; AUC = 0,50), sendo a área sob a curva ROC demonstrativa das médias da acurácia diagnóstica sobre um espectro de valores de corte. Em raras ocasiões a AUC estimada é menor que 0,5, indicando que o teste sob avaliação tem desempenho pior do que chance ao acaso. Modificado de Zou KH et al.¹³³

6.2. Valor do Binômio Diagnóstico - Prognóstico na Avaliação Integrada das Imagens de Perfusão

A presença de defeitos transitórios ou reversíveis de captação do radiofármaco refletem isquemia, que por si só se associa à maior incidência de eventos futuros, quando são comparadas imagens normais ou com defeitos persistentes de perfusão. Assim, em pacientes com suspeita ou doença coronária crônica comprovada, a estimativa da quantidade de miocárdio em risco, avaliada por análises semi e quantitativa do número, extensão, intensidade e grau de reversibilidade dos defeitos existentes, bem como a medida da FEVE pós-estresse físico ou após provas farmacológicas provocativas, têm valor prognóstico, indicando risco de eventos no seguimento clínico.¹³⁴⁻¹³⁸ Outros marcadores cintilográficos de gravidade podem ainda ser destacados, como a dilatação transitória aparente do VE, induzida ou acentuada por exercício ou provas farmacológicas,^{139,140} podendo traduzir isquemia subendocárdica extensa, além de hiper captação pulmonar, na tradução de disfunção ventricular esquerda. Adicionalmente, o aumento da captação nas paredes do ventrículo direito (VD) em pacientes multiarteriais, com predomínio de lesões em território de coronária esquerda, pode sugerir desbalanço das perfusões entre os ventrículos.^{141,142}

Considerando-se a abrangência e a experiência acumulada da CPM com radioisótopos nos diversos cenários clínicos dentro da DAC, diretrizes e consensos têm sugerido as principais aplicações, baseadas em níveis de evidência na literatura e criando escores que graduam numericamente em

indicações não apropriadas; possíveis, mas questionáveis; e apropriadas^{143,144} (detalhes adicionais descritos na seção de Indicações).

6.3. Radiofármacos na Realização de Cintilografia de Perfusão Miocárdica e Gênese das Imagens e dos Defeitos de Perfusão

A cardiologia nuclear está ligada à abordagem da fisiologia cardiovascular, abrangendo na atualidade metabolismo, inervação, perfusão miocárdica, função ventricular e sincronismo. Há a capacidade para a detecção precoce de alterações fisiopatológicas cardiovasculares, possibilitando intervenções que possam interromper ou reverter a condição de doença antes que alterações estruturais se estabeleçam de forma definitiva, evolutiva e irreversível. Para representar a fisiologia cardíaca, imagens são formadas utilizando-se o princípio dos radiotraçadores ou traçadores,²⁹ em que a troca de átomos estáveis pelos seus isótopos radioativos não altera as propriedades biológicas do organismo no qual estão sendo obtidas as imagens.

A marcação radioativa é realizada com quantidades mínimas de substâncias químicas, resultando em um radiofármaco que pode ser usado para representar verdadeiramente o estado fisiológico ou bioquímico da molécula não marcada. Dessa maneira, não são verificadas as alterações na fisiologia avaliada ou efeitos de toxicidade, características estas não compartilhadas por outras modalidades de imagem que incluem elevadas concentrações de substâncias químicas

Atualização

para criar contraste suficiente e, consequentemente, obter imagens da situação funcional e aspecto anatômico do órgão sob estudo.¹⁴⁵ As imagens na especialidade são digitais ou utilizam o “pixel” como unidade de medida de resolução ou transformadas em uma matriz digital, ressaltando-se que os valores de “pixel” nas imagens do miocárdio ventricular são diretamente proporcionais aos parâmetros fisiológicos cardiovasculares. No entanto, devem ser considerados fenômenos físicos como o “efeito de espalhamento Compton”, o “efeito fotoelétrico” e as distorções geométricas,¹⁴⁶ que tendem a interferir nessa proporcionalidade direta, mas de modo decrescente com a evolução tecnológica dos equipamentos e das técnicas de reconstrução das imagens. Adicionalmente, um dos fatores relacionados à aceitação e à preferência da cardiologia nuclear para a detecção de defeitos da perfusão miocárdica é a elevada e superior resolução de contraste (permite diferenciar perfusão normal e diminuída) em comparação a outros métodos de imagem,^{147,148} mesmo considerando-se a menor resolução espacial. Há ainda o aspecto peculiar de que o miocárdio (órgão de interesse) apareça com destaque pelo maior brilho em comparação às estruturas subjacentes (*background* ou fundo) e, consequentemente, propicia excelente sinal, o que facilitou o desenvolvimento de algoritmos computadorizados e integrados para as técnicas de SPECT e PET. Tais programas, que automaticamente processam e quantificam objetivamente as imagens, são de boa compreensão, bem validados e de utilização intercontinental.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ Sob o ponto de vista conceitual deve-se ter a compreensão que as imagens cintilográficas têm sua gênese baseada na captação relativa do radiofármaco pelo miocárdio de VE, quando injetado por via intravenosa durante exercício físico ou provas farmacológicas. A comparação da captação do radiofármaco entre as paredes ventriculares é expressa nas imagens a partir de uma escala de cores, criadas por programas específicos de computador que, além de permitir a análise subjetiva da perfusão, possibilitam a avaliação semiquantitativa e quantitativa da área de miocárdio acometido. Na avaliação visual das imagens cintilográficas são considerados os padrões de distribuição homogênea ou captação normal do radiofármaco no miocárdio, a hipocaptação transitória ou sugestiva de isquemia, a hipocaptação fixa ou sugestiva de fibrose e a hipocaptação parcialmente reversível ou sugestiva de isquemia associada à fibrose^{24,152} (exemplos na seção de *Metodologia e Casos Tutoriais*).

7. Avaliação do Paciente com Potencial de Síndrome Coronariana Aguda - Algoritmos na Unidade de Dor Torácica

7.1. Introdução

A dor torácica continua é um dos sintomas mais frequentes nas unidades de emergência (UE), respondendo por cerca de 8 milhões de atendimentos por ano nos EUA.¹⁵³ Embora aproximadamente 50% dos pacientes sejam admitidos para definição diagnóstica, somente 30% do total dos atendimentos representarão quadros com síndrome coronária aguda (SCA). Entre estes últimos,

2% a 4% são liberados inadequadamente do hospital (Figura 15), acarretando sérios riscos de eventos graves, além de problemas médico-legais. Considerando-se tais implicações e o receio da liberação de pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM), a abordagem dos pacientes nas UE com dor torácica atípica tem enfatizado a admissão para posterior esclarecimento e estratificação de risco. Com o desenvolvimento de biomarcadores cardíacos mais sensíveis em conjunto com exames não invasivos mais precisos e parâmetros clínicos validados, a identificação precoce de pacientes de baixo risco tem sido efetuada com mais rapidez. Nesse processo de avaliação diagnóstica e prognóstica, desempenham importante papel o ECG de repouso, as enzimas cardíacas e os exames não invasivos como o TE, CPM, ecodopplercardiograma e a angio-TC coronariana, além da ressonância cardíaca em casos específicos. A escolha da modalidade de imagem recomendada deve ser baseada na disponibilidade do procedimento, na experiência institucional local e no quadro clínico apresentado. O exame de maior acurácia diagnóstica e VPN irá oferecer estratificação de risco mais precisa, fundamental para a tomada de decisão quanto a necessidade de admissão no hospital ou a liberação da unidade de emergência com segurança.

Adicionalmente às duas condições fisiopatológicas descritas (IAM com supradesnível de segmento ST – IM SST e IAM sem supradesnívelamento de ST – IM SSST) destaca-se adicionalmente a angina instável (AI), que não tem como consequência inicial a necrose miocárdica.^{155,156} No entanto, a placa instável e os fenômenos evolutivos de erosão e rotura podem progredir ao infarto e complicações relacionadas, como arritmias graves, disfunção ventricular e morte. Além disso, as condições de vasoespasmo, em artérias coronárias epicárdicas ou com doença microvascular, têm sido implicadas em quadros de SCA sem trombose e infarto do miocárdio, na ausência de lesões obstrutivas.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ Finalmente, torna-se importante destacar que nos pacientes com SCA documentada e nos de intermediário a alto risco a cinecoronariografia invasiva e revascularização percutânea representam a abordagem inicial de maior frequência, reservando-se as modalidades não invasivas com imagem para as situações clínicas estáveis de risco intermediário a baixo, objetivando reclassificação de risco, diagnóstico e estratificação em fase pós-evento.^{160,161}

7.2. Metas para Avaliação da Dor Torácica Aguda e Participação dos Métodos Não Invasivos na Abordagem da SCA^{154,162,163}

- Diagnóstico preciso para a conduta apropriada na AI ou IAM, seja por meio do tratamento clínico ou da estratégia invasiva por cateterismo e angioplastia.
- Alta hospitalar precoce com segurança se os dados clínicos e os exames não mostrarem anormalidades. Probabilidade de eventos cardíacos de natureza grave < 1% em 30 dias de evolução após a liberação da UE ou alta hospitalar.

Após avaliação seriada do ECG, sem modificações, além de enzimas cardíacas normais e quadro clínico caracterizado como de baixo a intermediário risco, os exames funcionais

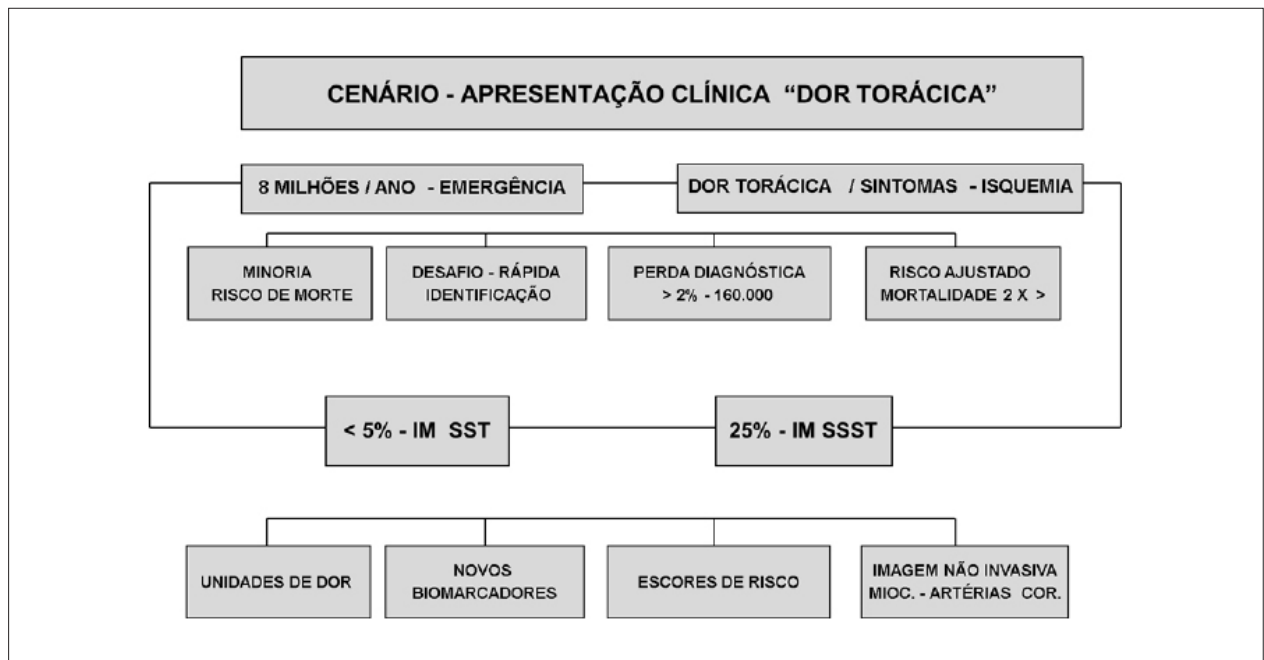


Figura 15 – Espectro da dor torácica nas unidades de emergência, com implicações clínicas, formas de apresentação da síndrome coronária aguda e metodologias disponíveis para investigação e estratificação de risco. Cor.: coronárias; IM SSST: infarto do miocárdio sem supradesnível de segmento ST; IM SST: infarto agudo do miocárdio com supradesnível de segmento ST; MIOC.: miocárdio. Fonte: Modificado de Amsterdam EA.¹⁵⁴

não invasivos podem representar importante papel na estratificação de risco do paciente com dor torácica aguda, sendo que a escolha de cada um, quer CPM, ressonância cardíaca ou angio-TC, dependerá do objetivo e da questão clínica a ser respondida.

Teste ergométrico: Sua realização constitui estratégia importante na avaliação de pacientes com suspeita de SCA, após estabilização, auxiliando no prognóstico e na conduta terapêutica. Pacientes com dor torácica no setor de emergência, identificados como de baixo risco, podem ser submetidos ao TE, cujo resultado normal confere risco anual baixo de eventos cardiovasculares, permitindo a alta hospitalar mais precoce e segura.¹⁶⁴ Diretrizes nacionais e internacionais recomendam o TE como exame de primeira escolha para a estratificação de risco em pacientes que possam realizar exercício, por ser procedimento de baixo custo, ter larga disponibilidade e com baixa frequência de intercorrências, semelhantes aos testes conduzidos em condições habituais.¹⁶⁵ Podem ser empregados a esteira rolante ou cicloergômetro, utilizando protocolos adequados às condições clínicas do paciente como os de rampa, Naughton ou Bruce modificado. No entanto, a logística relacionada à realização do TE na UE torna-se prejudicada em função da disponibilidade de pessoal operacional e infraestrutura fora dos horários habituais (p. ex., fins de semana e períodos noturnos).

Resumo das indicações do TE na SCA (caracterizar baixo risco após estratificação clínica inicial)

- ECG basal e biomarcadores (necrose) sem alterações.
- Ausência de sintomas (dor precordial ou dispneia).

- Estabilidade hemodinâmica e condições adequadas para o esforço físico.

Se o resultado do TE for normal e o paciente evidenciou boa capacidade funcional, outros procedimentos podem não ser necessários em virtude do alto VPN da prova.¹⁶⁵

Sumário das Recomendações e Evidências

Grau de recomendação I. Nível de evidência: B

- Pacientes de risco baixo (clínica e ECG) e com biomarcadores normais devem ser encaminhados para teste ergométrico após 9 a 12 horas. Dentro das rotas da unidade de dor torácica (UDT) estes exames podem ser feitos como critério de alta.
- Na impossibilidade de realização do TE ou ECG não interpretável, o paciente pode ser submetido a exames provocativos de isquemia associados à imagem não invasiva.

Ecodoplercardiograma (ECO): Fundamental na avaliação do paciente com dor torácica aguda¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ e na evolução da SCA, considerando-se inicialmente informações da FEVE, alterações contráteis segmentares e presença de trombos, além de complicações mecânicas (rotura de septo interventricular, de músculos papilares) resultando em eventos graves, como parada cardiorrespiratória. Ainda, dores torácicas de etiologia não coronariana como doença pericárdica, miocardiopatia hipertrófica, dissecção aórtica na presença de insuficiência renal que impossibilite a realização de angio-TC, entre outras, podem ser bem avaliadas pelo método, que, adicionalmente, à avaliação da presença e extensão da disfunção ventricular, consegue quantificar

Atualização

a gravidade de anormalidades valvares que podem estar presentes e associadas à etiologia isquêmica.

Sumário das Recomendações e Evidências

Recomendação classe I

- O ECO transtorácico está indicado frente à suspeita clínica de doenças de aorta e do pericárdio, embolia pulmonar e valvopatias (nível de evidência: C).
- Nos casos de complicações decorrentes de SCA instável, como comunicação interventricular e insuficiência mitral (nível de evidência: C).
- A ecocardiografia de estresse é considerada alternativa ao teste ergométrico em pacientes com impossibilidade de se exercitarem (nível de evidência: B).

Recomendação classe IIa

- Pacientes em vigência de dor torácica – ECG em repouso para determinar a origem isquêmica ou não da dor (nível de evidência: B).
- Pacientes com IAM não complicado de parede anterior, com o objetivo de determinar o tamanho exato da lesão isquêmica (nível de evidência: B).

Em pacientes estáveis em evolução de SCA a ecocardiografia associada ao estresse farmacológico pré-alta hospitalar pode identificar isquemia induzida, auxiliar a estratificação de risco e o manejo médico no seguimento mediato (6 a 12 semanas), especialmente se os valores de FEVE estiverem abaixo de 40%.

Angiotomografia coronariana: Diversos estudos têm demonstrado que a angio-TC das artérias coronárias é importante ferramenta na avaliação da dor torácica aguda, especialmente nos pacientes de baixo a intermediário risco.¹⁶⁹⁻¹⁷² É procedimento seguro para o diagnóstico de SCA, podendo reduzir o tempo de seguimento intra-hospitalar e contribuir para a redução dos custos. No Estudo ROMICAT II (Rule Out Myocardial Infarction by Cardiac Computed Tomography II) a duração da permanência hospitalar foi significativamente menor nos pacientes estratificados pela angio-TC quando comparado ao grupo submetido à avaliação convencional ($23,2 \pm 37$ horas vs. $30,8 \pm 28$ horas).¹⁷³ Houve também aumento significativo do percentual dos que receberam alta diretamente da unidade de emergência, no grupo estratificado pelo método (46,7% vs. 12,4% $p < 0,001$), a despeito do custo mais elevado associado à realização da angio-TC e de maior tendência ao encaminhamento para cateterismo e revascularizações.

Com base em publicações recentes, pacientes com dor torácica aguda de risco baixo a intermediário, ECG não diagnóstico e marcadores de necrose negativos têm grau de recomendação Classe I e nível de evidência A para realização de angio-TC, considerando-se especialmente o VPN do método. Contudo, na presença de IM SST e IM SSST (Figura 16) há limitações (exceção à dissecação coronária), bem como frente à DAC conhecida ou revascularização prévia, em que a existência de próteses intracoronárias (STENT) e cálcio podem influenciar negativamente na especificidade do exame para o

fim proposto, restando as possibilidades de avaliação funcional e repercussão global. Finalmente, deve-se considerar a exposição a doses elevadas de radiação e qualidade menor das imagens na exclusão da tríade embolia pulmonar, dissecação aórtica ou SCA (*triple rule – out*).¹⁷⁴

Cintilografia de perfusão miocárdica (CPM): Destacamos, entre a abrangência de suas aplicações (*ver capítulo Indicações*), a avaliação indireta da reserva coronária e, conseqüentemente, a estimativa do significado funcional das estenoses coronarianas, a avaliação da eficácia de intervenções terapêuticas e a estratificação do risco na SCA. Dentre as principais indicações da CPM nas 12 primeiras horas do início dos sintomas, destaca-se a tomada de decisão para a internação ou não do paciente com dor torácica e suspeita de DAC, que apresenta ECG normal ou com alterações inespecíficas. A CPM em repouso, realizada em fase precoce do atendimento e que é considerada de baixo risco, determina baixo índice de eventos cardíacos futuros. Estudos recentes demonstraram que na suspeita de SCA o emprego das imagens de perfusão com radiofármacos em repouso^{175,176} também está associado à menor permanência hospitalar e menor custo, além de poder reduzir internações desnecessárias.^{177,178} Adicionalmente, inúmeras avaliações observacionais demonstraram alto VPN para imagens normais de perfusão, em repouso, com o objetivo de descartar IAM ou eventos cardíacos em curto prazo.¹⁷⁹ No estudo de Schaeffer et al.,¹⁸⁰ 479 pacientes foram submetidos à CPM em repouso e seguidos por 16 meses. Desses, 434 apresentaram CPM de repouso “normal” e 45 CPM de repouso “anormal”. No grupo normal, apenas três (0,7%) pacientes apresentaram eventos cardíacos graves, com o VPN de 99,3%.¹⁸⁰ Igualmente, múltiplas avaliações demonstraram a eficácia e a segurança da CPM com a técnica SPECT na abordagem dos pacientes na unidade de emergência com dor torácica.¹⁸¹⁻¹⁸³ No entanto, as amostras populacionais envolvidas foram mais heterogêneas e com maior número de fatores de risco para a DAC. A CPM efetivamente previu quais pacientes precisariam realizar angiografia coronária. Nabi et al. relataram que 38,3% dos pacientes com CPM anormal foram submetidos à revascularização, enquanto que apenas 0,9% dos pacientes com CPM normal posteriormente se submeteram à intervenção coronária. Dos pacientes com área de miocárdio em risco (isquemia) envolvendo > 10% de extensão nas imagens de perfusão, 55% foram submetidos à revascularização.^{182,183}

O estudo de N Better et al.,¹⁸⁴ (PREMIER trial) avaliou o desempenho da CPM em repouso na investigação da dor torácica na sala de emergência em 356 pacientes de baixo a intermediário risco, provenientes de 8 países em desenvolvimento, incluindo dois centros brasileiros. O desfecho primário considerado incluiu eventos compostos de morte, IAM não fatal, angina recorrente e revascularização coronária aos 30 dias, com os resultados reafirmando a associação entre imagens normais e bom VPN (= 99,3%) para eventos graves (morte ou IAM).¹⁸⁴ Adicionalmente, ressalta-se que a presença de alterações perfusionais em repouso (cintilografia anormal) foi a única variável que associou-se, de modo independente, ao desfecho primário (OR ajustada = 8,19, 95% IC 4,10 - 16,40, $p = 0,0001$), de maior expressão quando somente os pacientes injetados

durante episódios de dor foram considerados (OR ajustada = 17,35). Por outro lado, resultados considerados de alto risco indicaram pior prognóstico para eventos cardíacos futuros (morte, IAM, revascularização miocárdica cirúrgica ou intervenção percutânea).^{185,186}

No estudo *Emergency Room Assessment of Sestamibi for Evaluation of Chest Pain* (ERASE), no qual foram avaliados pacientes com SCA e ECG normal ou não diagnóstico ainda na sala de emergência, observou-se taxa de admissão de 54% para os que realizaram CPM e de 63% para os demais, sugerindo ser a estratégia inicial com cintilografia de repouso satisfatória, pela demonstração de boa capacidade de estratificação de risco.^{184,186}

Diretrizes internacionais recomendam o emprego da imagem de perfusão miocárdica em repouso na dor torácica aguda como classe I e nível de evidência A para estratificação de risco em pacientes com suspeita de SCA e ECG não diagnóstico.^{187,188}

Momento de injeção do radiofármaco: As principais aplicações da CPM dentro das primeiras horas da chegada do paciente ao hospital são:

- *Injeção do radiofármaco* (sestamibi / MIBI ou tetrofosmin marcados com tecnécio-99m, ou sestamibi-^{99m}Tc e tetrofosmin-^{99m}Tc) *em repouso, durante o episódio de dor torácica, com ECG normal ou inespecífico*, objetivando rápida definição diagnóstica.
- *Injeção do radiofármaco em repouso, na ausência de dor torácica, com ECG normal ou inespecífico*, com cessação do sintoma há menos que 6 horas, mas preferencialmente dentro das 2 horas precedentes. Wackers et al.,¹⁷⁹ demonstraram nos casos de injeção realizada até 6 horas da dor na SCA que a incidência de anormalidades de perfusão foi de 84%, diminuindo para 19% quando a administração intravenosa do radiofármaco ocorreu entre 12 e 18 horas do último episódio doloroso. Kontos et al.,¹⁷⁶ não encontraram redução da sensibilidade para a identificação de pacientes que evoluíram para IAM ou revascularização quando a injeção foi realizada no momento da dor ou em até 6 horas após o término do sintoma.

De modo global, as imagens de perfusão com radiofármacos na avaliação da dor torácica aguda não apresentam contraindicações formais, são bem toleradas pela maioria dos pacientes, sendo a avaliação quantitativa da isquemia informação de especial importância no processo de decisão clínica.

PET: Em estudo retrospectivo realizado com mais de 7.000 pacientes que se apresentaram à UE com dor torácica,¹⁸⁹ 92,5% dos pacientes com PET de estresse ou repouso positivo foram diagnosticados com SCA, seja por cateterismo cardíaco, alterações eletrocardiográficas ou biomarcadores cardíacos positivos. Dos pacientes com defeitos de perfusão reversíveis em repouso ou no estresse (PET positivo) que se submeteram à cateterismo cardíaco, 87% foram considerados como portadores de DAC significativa. Para pacientes sem anormalidades reversíveis de perfusão e classificados como exame negativo, não foram notificadas mortes por período de seguimento de 30 dias. O PET tem resolução espacial

significativamente melhor e maior sensibilidade quando comparado à CPM. No entanto, os custos elevados e a pouca disponibilidade desta tecnologia em nosso meio para pacientes com SCA são fatores limitantes para seu uso rotineiro.

AI e IM SSST: Pacientes com quadro clínico de alto risco para IAM ou AI devem se submeter a estudo hemodinâmico. Para os de baixo a intermediário risco e com AI clinicamente estabilizada, a CPM mostrou importante valor na estratificação de risco,¹⁹⁰ adicionalmente ao auxílio ao diagnóstico e manejo médico. Recomenda-se sua realização dentro das primeiras horas de chegada do paciente ao hospital, considerando-se candidatos os casos com história de dor torácica, mas marcadores bioquímicos sem alterações e ECG normal ou não diagnóstico. Quando o paciente está sintomático ou imediatamente após a cessação dos sintomas, a administração intravenosa de sestamibi-^{99m}Tc ou tetrofosmin-^{99m}Tc é realizada em repouso preferencialmente, seguindo-se as aquisições das imagens logo após ou em até 6 horas da injeção do radiofármaco. Para a realização da CPM associada ao estresse físico ou fármacos vasodilatadores em pacientes apropriados (risco baixo ou intermediário), sugere-se aguardar o controle dos sintomas ou estabilização da angina por pelo menos 48/72 horas.¹⁹¹ Os pacientes sem isquemia ou infarto e função do VE preservada apresentam bom prognóstico e podem ser conduzidos de forma conservadora, enquanto os pacientes com isquemia significativa induzida durante as provas associadas devem ser encaminhados para estudo invasivo.

A informação simultânea da perfusão miocárdica e da função ventricular mediante cintilografia sincronizada com o ECG (Gated-SPECT) é de importância fundamental, pois tanto o valor absoluto da FEVE como a extensão e intensidade dos defeitos de perfusão guardam valor prognóstico para ocorrência de eventos cardíacos futuros.

Finalmente, com o advento das unidades de dor torácica (UDT) ou UE na avaliação dos pacientes com suspeita de SCA e dentro das novas ferramentas disponíveis, quer escores clínicos de risco, biomarcadores e multimodalidades (exames não invasivos), sugerem-se algoritmos de apoio à investigação e tratamento aos diferentes cenários clínicos de apresentação (Figura 16). Tal implementação objetiva a melhor custo-efetividade e menor morbidade e mortalidade no manejo desta subpopulação, dentro do espectro da doença isquêmica do coração.

Recomendações e evidências

Classe I

- CPM em estresse e repouso como alternativa aos casos de limitação para o TE (nível de evidência: C).

Classe II

- Pacientes em vigência de dor torácica podem ser avaliados pela CPM em repouso para determinar a origem isquêmica ou não da dor (nível de evidência: A).

IM SSST: A cinecoronariografia é indicação prioritária no atendimento inicial do paciente com SCA e supradesnivelamento do segmento ST, visto que a reperfusão coronária é o objetivo principal. Entretanto, nos casos em

Atualização

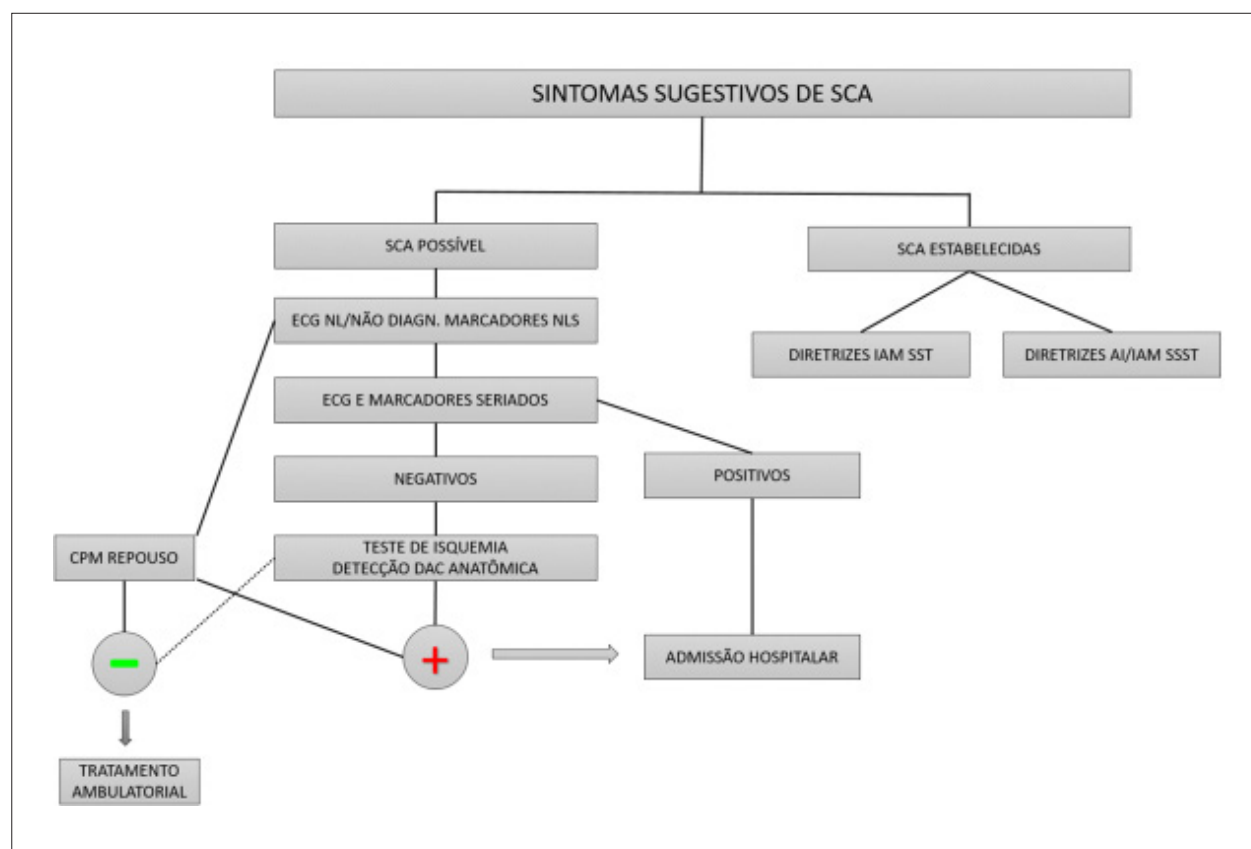


Figura 16 – Cenários clínicos de pacientes que se apresentam com dor torácica nas unidades de emergência. As situações de SCA diagnosticadas como IAM SST e AI/IAM SSST tem as orientações estabelecidas pelas diretrizes pertinentes. Na condição de SCA possível ou suspeita sugerem-se as sequências de investigação diagnóstica e de estratificação acima descritas. AI: angina instável; CPM: cintilografia de perfusão do miocárdio; DAC: doença arterial coronária; IAM SSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnível de segmento ST; IAM SST: infarto agudo do miocárdio com supradesnível de segmento ST; NL: normal; NLS: normais; SCA: síndrome coronariana aguda.

que o quadro clínico, o ECG e os marcadores bioquímicos não são conclusivos a CPM pode agregar valor diagnóstico e prognóstico incremental. Em geral, tais situações são caracterizadas por quadro clínico atípico em pacientes com alterações eletrocardiográficas inespecíficas do segmento ST, bloqueio do ramo esquerdo e, principalmente, nos que são atendidos precocemente ou mais tardiamente em relação ao início do quadro, já fora do período ideal para a dosagem dos marcadores bioquímicos.

Recomendações e evidências da CPM de estresse e repouso após IM SSST

Classe I

- Antes da alta hospitalar nos pacientes estáveis não submetidos à cinecoronariografia, para avaliação de risco e decisão terapêutica (nível de evidência B).
- Avaliação complementar após cinecoronariografia, nos casos de dúvida, com vistas à definição e quantificação de isquemia para eventual revascularização miocárdica (nível de evidência B).

8. Tomografia por Emissão de Pósitrons em Cardiologia

8.1. Introdução

Os defeitos de perfusão miocárdica avaliados pela utilização de radiofármacos e induzidos por estresse estão bem estabelecidos como técnica capaz de diagnosticar e prognosticar a identificação de doença coronária com limitação de fluxo. Na CPM sua interpretação tem sido primariamente qualitativa, semiquantitativa e quantitativa, avaliando a perfusão regional em termos relativos.^{95,102,121,192-196}

8.2. Princípios Básicos da Emissão de Pósitrons e Principais Indicações

A PET, consiste em metodologia específica de medicina nuclear, diferente da amplamente utilizada gama-câmara ou câmara Anger, empregada na CPM, técnica comumente denominada SPECT. A PET, diferentemente da SPECT, utiliza emissores de pósitrons, partículas semelhantes ao elétron (exceto pelo fato de ter carga elétrica positiva), de meia-vida

muito curta. O princípio do PET consiste na detecção de dois fótons (raios gama) que são emitidos diametralmente opostos por ocasião da aniquilação do pósitron no choque com um elétron na periferia do átomo. Essa detecção se dá por meio de uma série de cristais dispostos ao longo de 360 graus, em um detector em forma de anel, que circunda o paciente. Essa detecção de dois fótons emitidos em direção diametralmente oposta, a exatos 180° graus, com um circuito de coincidência existente no equipamento PET, diferencia este do SPECT, que trata de fótons únicos.¹⁹⁷

Desde que as câmeras PET passaram a utilizar colimação eletrônica, não houve mais a necessidade de colimadores mecânicos de chumbo, permitindo maior sensibilidade que os sistemas SPECT. Os sistemas PET atuais 3D têm 5 vezes a sensibilidade dos mais antigos PET 2D. Por outro lado, existe mais atenuação nos estudos de PET do que pela técnica SPECT, fazendo com que a correção de atenuação seja uma necessidade na reconstrução das imagens da PET. Os sistemas mais atuais, que dispõem de um recurso denominado *time of flight* (TOF) baseiam-se na velocidade da luz para localizar o evento de aniquilação em um raio direcional muito menor que as câmeras PET convencionais, resultando em aumento de resolução espacial.

A metodologia já está bem estabelecida como método padrão na avaliação da viabilidade miocárdica (seção de Viabilidade Miocárdica) com o uso de um análogo da glicose marcado com flúor-18 (FDG-¹⁸F), técnica esta que, apesar de sua pequena utilização na prática clínica nacional, seria amplamente viável na maioria dos serviços de medicina nuclear que dispõem de PET no Brasil. Seu uso na avaliação da perfusão miocárdica não é necessariamente uma técnica nova, data de mais de 30 anos e vem evoluindo desde então.¹⁹⁸⁻²⁰⁰ Contudo, sua utilização clínica ficou restrita por muitos anos em razão de sua complexidade metodológica, dos altos custos operacionais e da pequena disponibilidade de aparelhos e traçadores. Recentes avanços tecnológicos permitiram redução dos custos, e o seu emprego cada vez mais frequente na oncologia resultou no aumento da disponibilidade de

aparelhos. Hoje já é possível e validada¹⁹⁷ a estimativa do fluxo coronário absoluto e da reserva de fluxo de modo não invasivo por essa técnica. Já na realidade brasileira o cenário é oposto, a despeito de pequena experiência por meio de protocolo de pesquisa, não sendo disponível a metodologia na prática clínica. Mesmo com a existência de câmaras PET distribuídas pelo país há falta de outros radiotraçadores para a modalidade e de viabilidade econômica.

8.3. Traçadores Radioativos para Uso em Princípios Básicos da Tomografia por Emissão de Pósitrons

Diferentes radiotraçadores disponíveis permitem identificar em nível molecular processos vasotativos, metabólicos ou neurológicos presentes em diversas miocardiopatias e na aterosclerose. As imagens adquiridas permitem avaliar o sistema cardiovascular em diferentes níveis, incluindo: perfusão,²⁰¹⁻²⁰³ metabolismo,²⁰⁴⁻²⁰⁷ inervação simpática^{208,209} e inflamação;²¹⁰⁻²¹² dependendo do traçador utilizado. Estudos de perfusão miocárdica através da PET podem ser realizados com diferentes traçadores, cada um com características específicas, vantagens e desvantagens (Tabela 24).

O rubídio-82 (⁸²Rb) e a amônia marcada com nitrogênio-13 (¹³NH₃) são aprovados para uso clínico pelo U.S. *Food and Drug Administration* (FDA), sendo mais comumente utilizados nos EUA. Já a água marcada com oxigênio-15 (H₂O-¹⁵O) tem sido utilizada, principalmente, para pesquisa nos EUA, pois se difunde livremente entre o sangue e o miocárdio, o que a torna ideal para medidas quantitativas de fluxo. Na América do Sul e no Brasil, os custos associados, principalmente aos traçadores, limitam sua utilização. Experiências iniciais com perfusão miocárdica empregando PET e ⁸²Rb têm sido conduzidas no Instituto do Coração de São Paulo (InCor).²¹³ O ⁸²Rb, sendo o único desses traçadores produzidos em sistema de gerador, a partir do estrôncio-82, apresenta vantagem em relação aos demais, cuja produção depende de ciclotron. Esses geradores podem ser transportados, e no caso específico do Brasil, com importação específica para esta finalidade. A meia-vida física curta, de 76 segundos, constitui

Tabela 24 – Principais características dos radiotraçadores de perfusão miocárdica marcados com emissores de pósitrons

	Rubídio-82 (⁸² Rb)	Amônia marcada com Nitrogênio-13 (¹³ NH ₃)	Água marcada com Oxigênio-15 (H ₂ O- ¹⁵ O)	Flurpiridaz- ¹⁸ F
Meia-vida física	1,27 min	9,97 min	2,04 min	110 min
Fração de extração (fluxo)	40% a 70%	94% a 98%	95% a 100%	> 90%
Método de produção	Gerador de estrôncio-rubídio 82 (⁸² Sr/ ⁸² Rb)	Ciclotron	Ciclotron	Ciclotron
Vantagens	• Comercialmente disponível na forma de gerador • Capacidade de avaliar fluxo quantitativamente • Meia-vida curta para testes rápidos • Baixa radiação	• Alta resolução de contraste • Capacidade de avaliar o fluxo quantitativamente • Potencial para uso com exercício	• Ideal para quantificação de fluxo • Meia-vida curta para testes rápidos • Baixa Radiação	• Alta resolução de contraste • Capacidade de avaliar o fluxo quantitativamente • Potencial para uso com exercício • Pode ser distribuído por produção central
Desvantagens	• Meia-vida muito curta não permite exercício • Menor resolução	• Necessita de ciclotron no local • Heterogeneidade Distribuição	• Necessita de ciclotron no local • Meia-vida muito curta não permite exercício	• Não disponível comercialmente

Atualização

outro ponto favorável, uma vez que implica em dosimetria muito baixa para o paciente, com exposição estimada menor que 2 mSv, em protocolo de estresse e repouso, incluindo a tomografia para correção de atenuação. Por outro lado, torna o estresse com exercício inviável considerando-se o elevado custo, possível apenas para centros de alto volume, realizando cerca de 40 exames semanalmente.²¹⁴ As tabelas para pagamento de procedimentos médicos no Brasil, até o presente momento, restringem o pagamento do PET para indicações oncológicas, o que dificulta a utilização para a cardiologia. O uso da $^{13}\text{NH}_3$ requer um ciclotron, com instalação de altíssimo custo, mas fornecendo imagens de alto contraste devido a alta fração de extração de primeira passagem. Oferece boa acurácia na medida absoluta do fluxo sanguíneo miocárdico (FSM) e a meia-vida relativamente longa, aproximada de 10 minutos, permite sua utilização com o exercício físico.²¹⁵

O flurpiridaz- ^{18}F é um novo traçador, que apesar de necessitar de um ciclotron para sua produção, a sua marcação com flúor-18 permite que se utilizem os sistemas de produção e distribuição já amplamente disponíveis para o uso oncológico do PET. Devido à meia-vida relativamente mais longa, de 110 minutos, é adequado para o uso associado ao teste ergométrico. Sua alta fração de extração de primeira passagem também o torna ideal para a quantificação de fluxo. Atualmente seu uso está sob avaliação em estudo de Fase III.²¹⁶⁻²²⁰

8.4. Uso do PET na Avaliação de Isquemia do Miocárdio

Apresenta vantagens sobre a técnica SPECT convencional, entre elas as maiores resolução espacial e taxa de contraste, maior sensibilidade que os traçadores classicamente utilizados na CPM (tálio-201 e radiofármacos marcados com tecnécio-99m) e maior especificidade considerando-se o sistema de correção de atenuação baseado na TC acoplada, que resulta em melhor capacidade de diferenciar defeitos de perfusão verdadeiros de artefatos de atenuação.^{201,221-223} Essas vantagens se aplicam notadamente para algumas populações especiais, como pacientes obesos e mulheres com mamas volumosas, em que a atenuação dos raios gama em tecidos moles pode ser um fator de maior importância na qualidade final das imagens cardíacas.

O objetivo em avaliar a perfusão miocárdica com o PET é a detecção de estenoses coronárias fisiologicamente significantes, auxiliando o manejo clínico em pacientes com DAC conhecida ou suspeita; e naqueles sem doença conhecida, porém com fatores de risco, de modo a avaliar a progressão da aterosclerose. Também, determinar a causa de sintomas isquêmicos e recomendar tratamento clínico ou revascularização, além de estimar o potencial para futuros eventos adversos e melhorar a sobrevida dos pacientes. Uma de suas potencialidades é a de ser a modalidade não invasiva de escolha para quantificar acuradamente o FSM. Permite a quantificação em termos absolutos da ordem de *ml.min por grama* de miocárdio nas fases de estresse e repouso. A razão entre os dois fluxos é dita reserva de fluxo miocárdico (RFM), um parâmetro valioso que permite superar uma das limitações atualmente existente nas imagens de perfusão do SPECT convencional, quando da avaliação de pacientes com

DAC multi-arterial.

Resultados de estudos invasivos (FAME-1 e FAME-2) que analisaram a FFR demonstraram seu valor na avaliação do significado funcional de estenoses de um único vaso.^{224,225} Alguns trabalhos evidenciaram correlação entre a RFM regional e a FFR medida invasivamente, sem, no entanto, compará-las diretamente.^{113,226}

As medidas quantitativas do PET (FSM) em termos absolutos representam uma mudança de paradigma na avaliação e no manejo de pacientes com DAC, desvinculando-se do padrão-ouro anatômico (cinecoronariografia) previamente estabelecido há décadas e voltando-se à abordagem funcional. Ainda, permitem a expansão do uso das imagens de perfusão do atual cenário final de detecção de lesões epicárdicas com limitação de fluxo, para estágios mais precoces da aterosclerose, disfunção microvascular (Figura 17) e avaliação de redução balanceada de fluxo na doença triarterial. Oferecem a oportunidade de monitorar respostas às mudanças de estilo de vida ou fatores de risco e intervenções terapêuticas.^{227,228}

Recentemente, duas metanálises que avaliaram a metodologia apontaram para acurácia diagnóstica superior da PET em comparação à técnica SPECT. A primeira comparou os métodos PET e SPECT sincronizado com o ECG e associado à correção de atenuação. Em análise da curva ROC, a área sob a curva para o PET e SPECT foi respectivamente 0,95 e 0,90 ($p < 0,0001$), mostrando discreta superioridade para o PET. A segunda apontou o ^{82}Rb como o traçador mais utilizado, resultando em maior sensibilidade do PET. Já a especificidade, apesar de superior, não foi estatisticamente significativa.²²²

Quanto ao prognóstico, assim como no SPECT, em que os dados são abundantes, robustos e bem estabelecidos, a perfusão miocárdica no PET quando normal é indicativa de bom prognóstico, com eventos cardíacos maiores variando de 0,09% a 0,9% no seguimento de 1 ano, a depender da população analisada. Por outro lado, os eventos adversos aumentam de acordo com a extensão dos defeitos de perfusão na PET. Em registro recentemente publicado, incluindo mais de 7.000 pacientes, demonstrou-se que o risco potencial (hazard ratio - HR) de morte cardíaca aumenta a cada incremento de 10% na extensão do defeito de perfusão, classificado em leve, moderado e acentuado, respectivamente, HR: 2,3 (intervalo de confiança 95% IC: 1,4-3,8; $p = 0,001$); HR: 4,2 (95% IC: 2,3-7,5; $p < 0,001$) e HR: 4,9 (95% IC: 2,5-9,6; $p < 0,0001$) em relação ao exame normal.²²¹

8.5. Preparo do Paciente, Tipos de Estresse e Dosimetria

O preparo inclui jejum de 6 horas com exceção de água, evitar bebidas com cafeína e alimentos ou medicamentos contendo xantinas (teofilina, teobromina) por pelo menos 24 horas. Os protocolos de estresse são de modo geral genéricos para todos os tipos de agentes perfusionais, guardando semelhança com aqueles da CPM pela técnica SPECT, sendo as diferenças específicas em função dos protocolos de aquisição.

A dosimetria atual para estudos com rubídio-82 (^{82}Rb) em adultos, considerando-se a atividade máxima administrada por dose de 60 mCi, pode variar de 1,1 a 3,5 mSv de dose

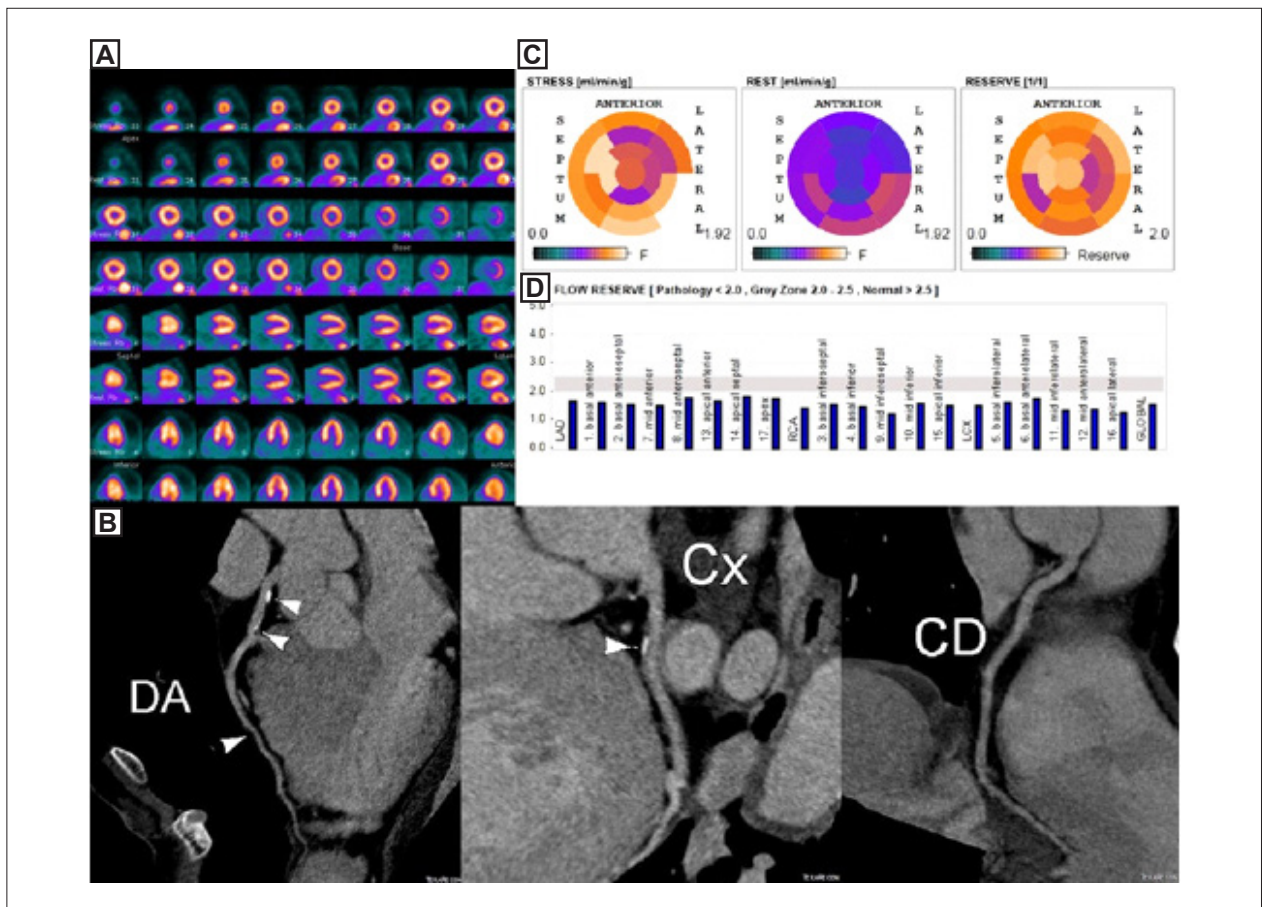


Figura 17 – Paciente de 53 anos, pardo, portador de insuficiência renal crônica em hemodiálise, hipertrofia ventricular esquerda. Avaliação pré-transplante renal. Sentido anti-horário: A) Perfusão com PET rubídio-82 sem defeitos segmentares de captação nas diferentes paredes do ventrículo esquerdo. B) Tomografia de coronárias com evidência de cálcio parietal nas artérias descendente anterior (DA) e circunflexa (CX), mas sem lesões obstrutivas. C) Quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico e D) Reserva de fluxo, difusamente reduzida em todos os territórios coronários (no gráfico de barras são considerados valores anormais fluxos coronários $< 2,0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{grama}^{-1}$ de miocárdio; zona cinzenta entre 2,0 e $2,5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{grama}^{-1}$; e valores normais $> 2,5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{grama}^{-1}$) apesar da ausência de doença obstrutiva epicárdica, indicando doença microvascular. Fonte: INCOR, FMUSP, SP.

efetiva total. Com os atuais avanços de instrumentação das câmaras PET, podem ser adquiridos estudos de boa qualidade diagnóstica, com atividades injetadas que variam de 20 a 40 mCi por dose de repouso e esforço, resultando em exposições ainda menores. Nos estudos com amônia marcada com nitrogênio-13 ($^{13}\text{NH}_3$) a atividade habitual é de 10 a 20 mCi por dose (que corresponderia a 1,48 mSv por dose), podendo ser usada até 25 a 30 mCi em pacientes com índice de massa corporal (IMC) elevado, com dosimetria relativamente mais baixa em função da meia-vida mais curta e a baixa energia de seu pósitron.

A evolução dos sistemas de imagem tem permitido o desenvolvimento do PET/TC com capacidade de realizar imagens híbridas, ou seja, utilizar a TC não apenas para correção de atenuação, mas também para quantificação do EC e de aquisição da angio-TC de coronárias, além de permitir a fusão dessas imagens, facilitando a integração das informações anatômicas e funcionais. Outro grande avanço foi representado por sistemas PET incorporados à PET/RM. Essa nova modalidade de imagem híbrida tem enorme potencial

na avaliação estrutural, funcional, caracterização tecidual e redução da exposição à radiação.²²⁹⁻²³¹ Amplia-se, assim, a possibilidade do desenvolvimento de novos trabalhos, objetivando expandir os dados sobre as aplicações clínicas e benefícios diagnósticos e prognósticos do PET nos estudos das mais diversas condições cardiovasculares.

Sem dúvida, as medidas objetivas da reserva de fluxo coronário poderão ser estendidas à metodologia CPM-SPECT, evidenciando a habilidade da medicina nuclear em realizar a quantificação do FSM e permitindo um parâmetro adicional para avaliar a perfusão, assim como a reserva miocárdica, com o resultante impacto no manejo clínico dos pacientes, orientando de modo objetivo a decisão sobre a revascularização (Figura 18).²³²

Desde que superadas as barreiras da disponibilidade e redução dos custos, tanto dos sistemas de imagem, quanto dos traçadores, especialmente para países em desenvolvimento como o Brasil, delineia-se de modo promissor a aplicação crescente desta nova metodologia em cardiologia.

Atualização

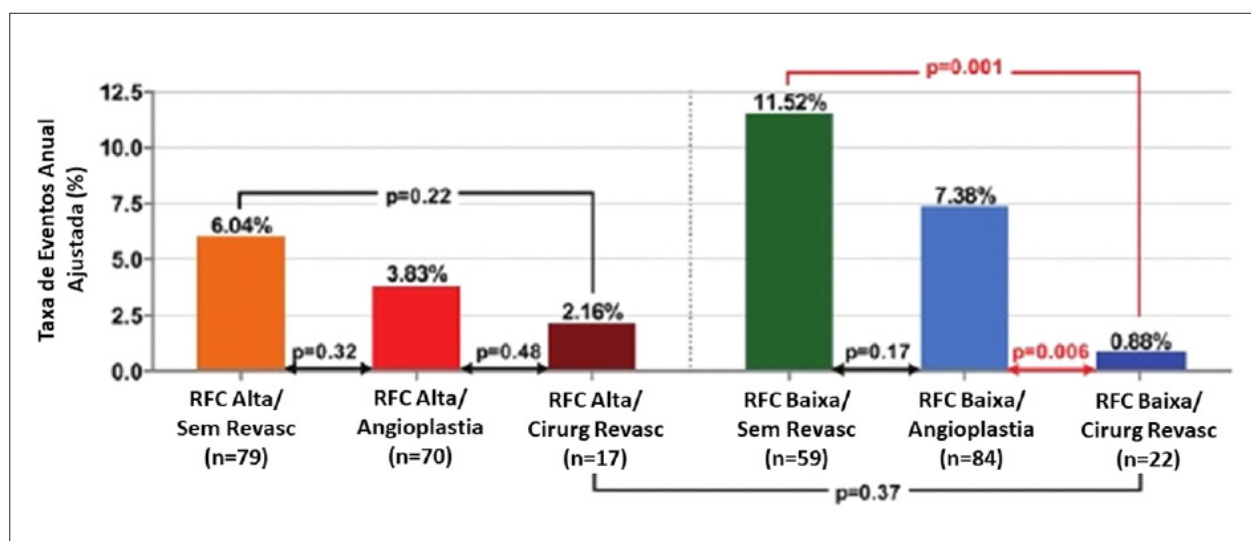


Figura 18 – Reserva de fluxo coronário (RFC). À esquerda: Nos pacientes com RFC alta, não houve diferenças estatisticamente significativas na taxa ajustada de eventos anuais, apesar da redução aparente observada nos pacientes submetidos à angioplastia ou cirurgia revascularização. À direita: no pacientes com RFC baixa, o benefício em reduzir eventos é significativo para ambos os procedimentos. Fonte: Adaptado de Taqueti VR et al.²³²

9. Integrando Modalidades Diagnósticas em Cardiologia – Casos Tutoriais

9.1. Introdução

A evolução tecnológica tem facilitado o desenvolvimento de excelentes ferramentas para estabelecer tanto o diagnóstico quanto estimar o prognóstico da DAC. Esses avanços nos permitem avaliar de forma não invasiva diferentes aspectos da anatomia e fisiologia do coração com grande acurácia. De maneira mais importante, dispomos hoje de métodos que auxiliam a estabelecer o melhor curso de tratamento, nas mais diversas situações clínicas de pacientes com doenças suspeitas ou conhecidas, sejam sintomáticos ou assintomáticos. Essa grande oferta de alternativas também impõe um desafio adicional ao médico. Definir a melhor estratégia e a sequência complementar de avaliação que seja a mais racional possível na utilização de recursos para cada uma das diversas situações clínicas, garantindo não só a melhor assertividade na avaliação, mas o melhor benefício considerando os custos assistenciais. Geralmente os médicos devem procurar orientar a investigação inicial objetivando o emprego do menor número de exames diagnósticos para uma avaliação eficaz. Entretanto, na era de multimodalidades, a realização de mais de um exame, se faz necessário antes da tomada da melhor decisão terapêutica. Muitas vezes torna-se necessária a avaliação combinada de fenômenos diferentes do coração, como por exemplo, definir a repercussão fisiológica de uma determinada lesão anatômica.

Duas perguntas vinculadas às bases da semiologia médica e à essência da medicina referem-se a **quem é o paciente e qual é a informação que o médico procura?** Nessa abordagem, tornam-se claras a aplicação das boas técnicas em medicina clínica, como anamnese e exame físico completos, possibilitando ao médico a elaboração

do perfil inicial de seu paciente e o estabelecimento das hipóteses diagnósticas mais prováveis. Implícita e não menos importante é a estimativa conjunta da probabilidade pré-teste da doença²³³ e o conhecimento da acurácia do teste determinando a probabilidade pós-teste de um resultado verdadeiro ou falso (Teorema de Bayes). A aplicação deste princípio básico, associado ao conhecimento sobre o que as diferentes ferramentas diagnósticas podem oferecer, permite a elaboração da melhor estratégia de investigação. A confirmação ou a exclusão da presença de DAC do ponto de vista anatômico ou, alternativamente, a busca da repercussão fisiológica da isquemia do miocárdio induzida por provas de estresse, têm implicações distintas para o manejo do paciente. A procura de uma ou da outra resposta dependerá do paciente em questão e qual a pergunta que o médico quer responder.

9.2. Integrando a Fisiologia (Teste Ergométrico e a Cardiologia Nuclear) e a Anatomia (Escore de Cálcio e a Angiotomografia Coronariana)

TE, também denominado teste de esforço ou de exercício, que evidencia bom desempenho (alta carga de trabalho) e resultado normal, bem como CPM com ausência de isquemia não representam, da mesma forma, ausência de DAC. Entretanto, traduzem que mesmo na presença de DAC, esses achados estão associados a melhor prognóstico em relação aos pacientes com isquemia, sendo sua utilização extremamente útil para a estratificação de risco dos pacientes com ou sem a doença. Por outro lado torna-se importante saber que as metodologias baseadas em anatomia das artérias coronárias, como a angio-TC coronariana, também podem estratificar o risco, mas a presença de aterosclerose detectada por essa modalidade não implica em prognóstico necessariamente ruim e muito menos significa que o paciente será beneficiado por procedimentos de revascularização do miocárdio. Pode representar apenas que o prognóstico é

pior do que de um indivíduo sem aterosclerose. Reafirma-se, portanto, a necessidade do médico ter conhecimento global de seu paciente e também de claramente delinear a estratégia de investigação para o que busca, estando implícitos o conhecimento básico sobre os prós e contras da propedêutica disponível, aproveitando ao máximo a evolução tecnológica que foi verificada nos últimos anos. Em princípio, todas as modalidades que estão sendo comentadas podem ser usadas para diagnóstico e prognóstico. Mas é evidente também que todas elas têm pontos fortes e também limitações, não sendo, necessariamente, uniformes para todos os pacientes, ou seja, há determinadas características do paciente em que um teste pode ser superior ou inferior ao outro (Tabela 25).

Após responder as duas perguntas iniciais: quem é o paciente e qual a principal hipótese diagnóstica, o médico precisa responder a terceira pergunta – **qual o teste mais adequado para este paciente e para a pergunta que quero responder?** Para isso, é essencial que se conheçam as principais vantagens e desvantagens dos exames, integrando os resultados no teorema de Bayes e definindo, assim, a probabilidade pós-teste. Da mesma forma, deve-se identificar quando será necessária a avaliação continuada ou complementar, para a obtenção de informações adicionais antes do melhor manejo (Figura 19).

Das técnicas que vem sendo abordadas, a angio-TC é a mais recente, evidenciando grande evolução tecnológica notadamente nos últimos 10 anos. Dados de estudos clínicos importantes vêm consolidando e reconhecendo o valor desta modalidade e como integrá-la às demais ferramentas disponíveis. Antes do advento da angio-TC, a pesquisa da anatomia do paciente apresentava maior dificuldade, principalmente obtida por meio do cateterismo cardíaco, com todas as limitações, complicações e custos associados às intervenções invasivas. O desenvolvimento de uma técnica não invasiva e de relativa simplicidade e rapidez na aquisição de imagens, permitiu em anos recentes o resgate do papel da avaliação anatômica do coração como ferramenta para diagnóstico e prognóstico, integrando, assim, a angio-TC ao cenário das multimodalidades. Já os testes que permitem a avaliação da fisiologia cardíaca,

como o TE e a cardiologia nuclear com a CPM, vêm sendo utilizados na rotina há muitas décadas, e por serem não invasivos foram empregados em um número enorme de pacientes com DAC suspeita ou conhecida. Muito se aprendeu sobre a capacidade destas ferramentas para o diagnóstico e, principalmente, para estabelecer prognóstico, assim definindo o melhor curso de tratamento.

Desde os primórdios do TE, inicialmente nos anos 1950, seguido da CPM nos anos 1970, as informações obtidas destacam o grande valor da fisiologia, em especial na avaliação da reserva de fluxo coronário, com dados de grande consistência para a estratificação do risco de morte cardíaca em um paciente com DAC conhecida ou suspeita. Diferentes variáveis fisiológicas auxiliam na caracterização de indivíduos em baixo, intermediário ou alto risco. Mas nem sempre os resultados dessas provas são concordantes, tanto quando comparamos testes fisiológicos entre si (TE com CPM) ou anatômicos (angio-TC e cateterismo). Mais frequentes são as potenciais “discordâncias” e situações que podem gerar dúvidas quando são comparadas anatomia e fisiologia, em especial nos momentos atuais com a expansão da utilização da angio-TC.

O escopo deste texto não é a revisão de detalhes em relação às variáveis envolvidas, mas sim, a integração de informações obtidas das diferentes ferramentas não invasivas disponíveis, em especial as inter-relações da CPM, angio-TC e o TE. De modo resumido, as principais variáveis do TE que representam *alto risco* são: a baixa capacidade funcional, a maior magnitude do infradesnível de ST, a ocorrência em múltiplas derivações, o aspecto descendente de ST, o supradesnível de ST em derivações sem onda “Q”, a resposta cronotrópica deprimida, a queda da pressão arterial ao esforço, a presença de arritmia ventricular complexa, a manifestação de angina em carga baixa, entre outros. Na CPM os *marcadores principais de gravidade* são: os defeitos de perfusão extensos e de intensidade acentuada, em especial os transitórios (hipocaptação transitória) em mais de 1 território e os padrões mistos de fibrose associados à isquemia (hipocaptação persistente associada à transitória), a dilatação do VE induzida pelo estresse, a captação do traçador no VD e ou nos pulmões,

Tabela 25 – Principais vantagens e desvantagens do teste ergométrico (TE), cintilografia de perfusão do miocárdio (CPM) e angiotomografia coronariana (angio-TC) na avaliação de doença arterial coronariana (DAC)

	Vantagens	Desvantagens
TE	• Amplamente disponível • Relativa baixa complexidade • Relativo baixo custo • Não envolve radiação	• Necessita capacidade de exercitar-se • ECG pode ser não interpretável • Acurácia limitada • Não detecta DAC inicial
CPM	• Localiza e quantifica isquemia • Avalia perfusão e função de VE associada a exercício • Avalia isquemia em incapacitados de exercitar-se • Permite monitorar tratamento	• Complexidade tecnológica • Usa radiação • Artefatos de atenuação • Não detecta DAC inicial
Angio-TC	• Exclui DAC com grande acurácia • Detecta DAC em fase inicial • Permite avaliação anatômica (p. ex., coronárias anômalas) • Exame rápido	• Pode superestimar obstruções • Limitado uso em DAC conhecida • Limitada para aspectos fisiológicos • Usa radiação

ECG: eletrocardiograma; VE: ventrículo esquerdo. Fonte: Adaptado de Vitola JV.²³⁴

Atualização

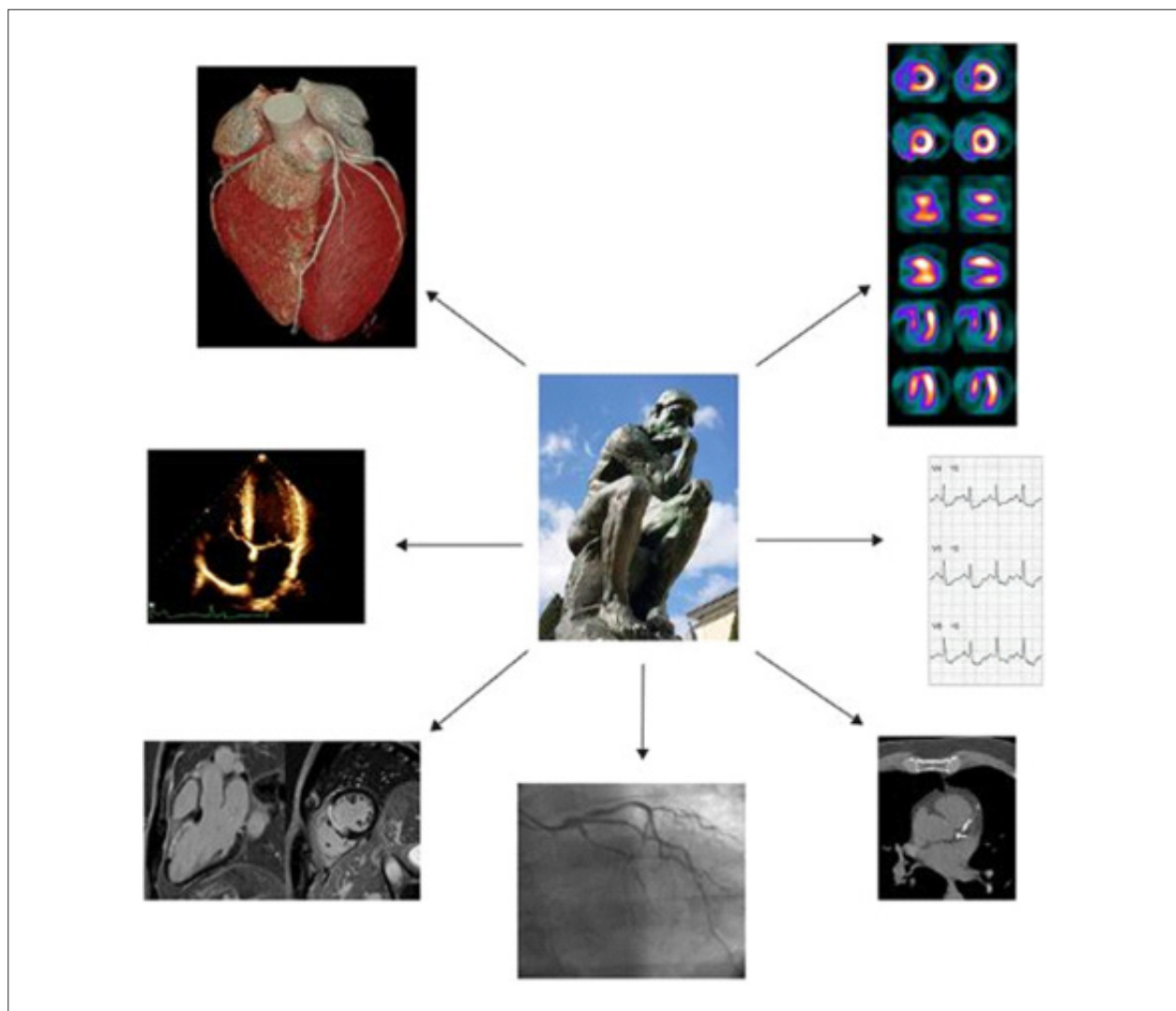


Figura 19 – A importância do médico integrando informações de diferentes modalidades diagnósticas em uma era de multimodalidades. De forma geral as modalidades diagnósticas mais utilizadas no Brasil são: o teste ergométrico, o ecocardiograma, a cintilografia de perfusão miocárdica, a angiotomografia para avaliação da anatomia coronariana e do escore de cálcio, a ressonância magnética cardíaca e, finalmente, a cineangiocoronariografia invasiva (cateterismo cardíaco). Neste cenário o médico é central no estabelecimento da melhor estratégia de investigação e deve fazer as seguintes perguntas: (1) qual o perfil clínico do meu paciente? (2) qual a informação que procuro para as hipóteses clínicas que levantei? (3) qual teste fornecerá esta informação? (4) necessito de outras informações para tomada de decisão e manejo do paciente? Fonte: Vitola JV.²³⁴

a baixa FEVE e a disfunção de VE com ou sem dilatação transitória associada ao esforço. Igualmente, de modo inverso, os aspectos associados a *baixo risco no TE* são representados por alta capacidade funcional, ausência de infradesnível importante de segmento ST e de angina ao esforço, a boa resposta hemodinâmica, com elevação adequada da FC e da pressão arterial, além de ausência de arritmias ventriculares complexas. No caso da CPM os marcadores de *bom prognóstico* estão associados à perfusão miocárdica normal e a função ventricular preservada de VE. Na maior parte das vezes, principalmente, nos casos de maior gravidade, as modalidades diagnósticas são concordantes, ou seja, um paciente com achados de alto risco ao TE, provavelmente, evidenciará defeitos importantes

na CPM, correspondendo à anatomia coronária compatível com DAC avançada. Entretanto, há diferentes cenários com discordâncias de resultados que impõem desafios ao melhor manejo do paciente.

Os casos expostos a seguir têm a intenção de integrar dados clínicos com a utilização de multimodalidades, estendendo a discussão dentro do processo de decisão médica, entendendo, interpretando e sugerindo como conduzir as concordâncias e, principalmente, as discordâncias. A Figura 20 ilustra um conceito em que o médico começa a avaliação empregando a propedêutica médica de anamnese e exame físico em *fase inicial (I)*, elaborando as principais hipóteses diagnósticas, aspectos fundamentais para definir a melhor estratégia

de investigação. Em seguida, dependendo das perguntas que foram formuladas, são obtidos testes diagnósticos relativamente simples ou mais *básicos* (II), como por exemplo: o ECG de repouso, o TE, o ECO de repouso e, eventualmente, EC. Em seguida, conforme a necessidade de informações adicionais e dependendo das hipóteses diagnósticas consideradas, podem ser consideradas a aplicação de tecnologias de imagem não invasiva mais *avançada* (III), como a angio-TC, a CPM e, potencialmente, a ressonância magnética cardíaca (RMC). Com o conhecimento científico sobre o valor diagnóstico e prognóstico, tanto dos testes básicos quanto das tecnologias mais avançadas de imagens não invasivas, é possível estabelecer filtros para a seleção dos pacientes que realmente necessitam de um teste invasivo como o cateterismo cardíaco (IV), visualizando notadamente o planejamento da revascularização do miocárdio.

9.3. Exemplos Práticos de Integração de Modalidades

1. Paciente com TE anormal, escore de Duke caracterizado como risco intermediário e CPM normal

História clínica: mulher de 50 anos, hipertensa e dislipidêmica, com sintomas atípicos e TE limítrofe. Encaminhada à CPM (Figuras 21 e 22).

Achados: paciente exercitou-se 8,5 minutos no protocolo de Bruce, com respostas satisfatórias de FC e pressão arterial. Reproduz os achados do TE que motivaram a solicitação da CPM, com infradesnível de segmento ST que oscila de 1 a 1,5 mm após 80 mm do ponto J, de aspecto variável entre ascendente lento a horizontalizado, em várias derivações (Figura 21). Negou precordialgia, mas houve manifestação de desconforto cervical e mandibular. O cálculo do escore

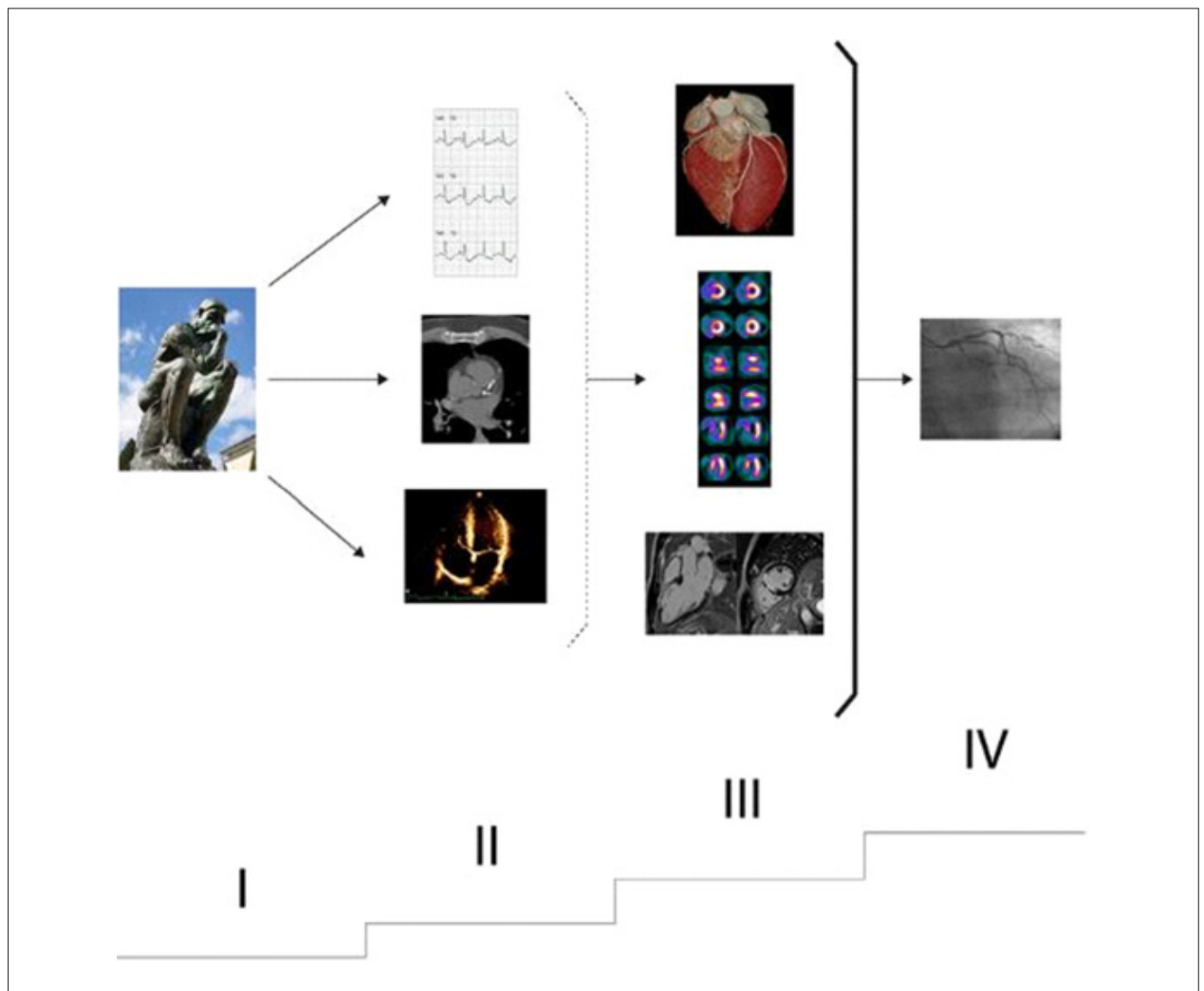


Figura 20 – Conceito de uma estratégia racional na avaliação e integração de modalidades em sequência lógica de investigação para pacientes estáveis. Inicia-se com o melhor raciocínio para formulação de hipóteses diagnósticas (I), partindo em seguida para testes mais básicos (II), como o TE, o ECO e o ECG, passando, conforme necessário, para modalidades de imagens não invasivas mais avançadas (III), como a angio-TC, a CPM e a RMC. Os testes não invasivos, sejam eles os básicos ou avançados, devem servir como "filtros" para o teste invasivo, o cateterismo cardíaco (IV), que deve servir para planejamento de tratamento avançado apenas em pacientes em que a revascularização do miocárdio está sendo considerada.²³⁴

Atualização

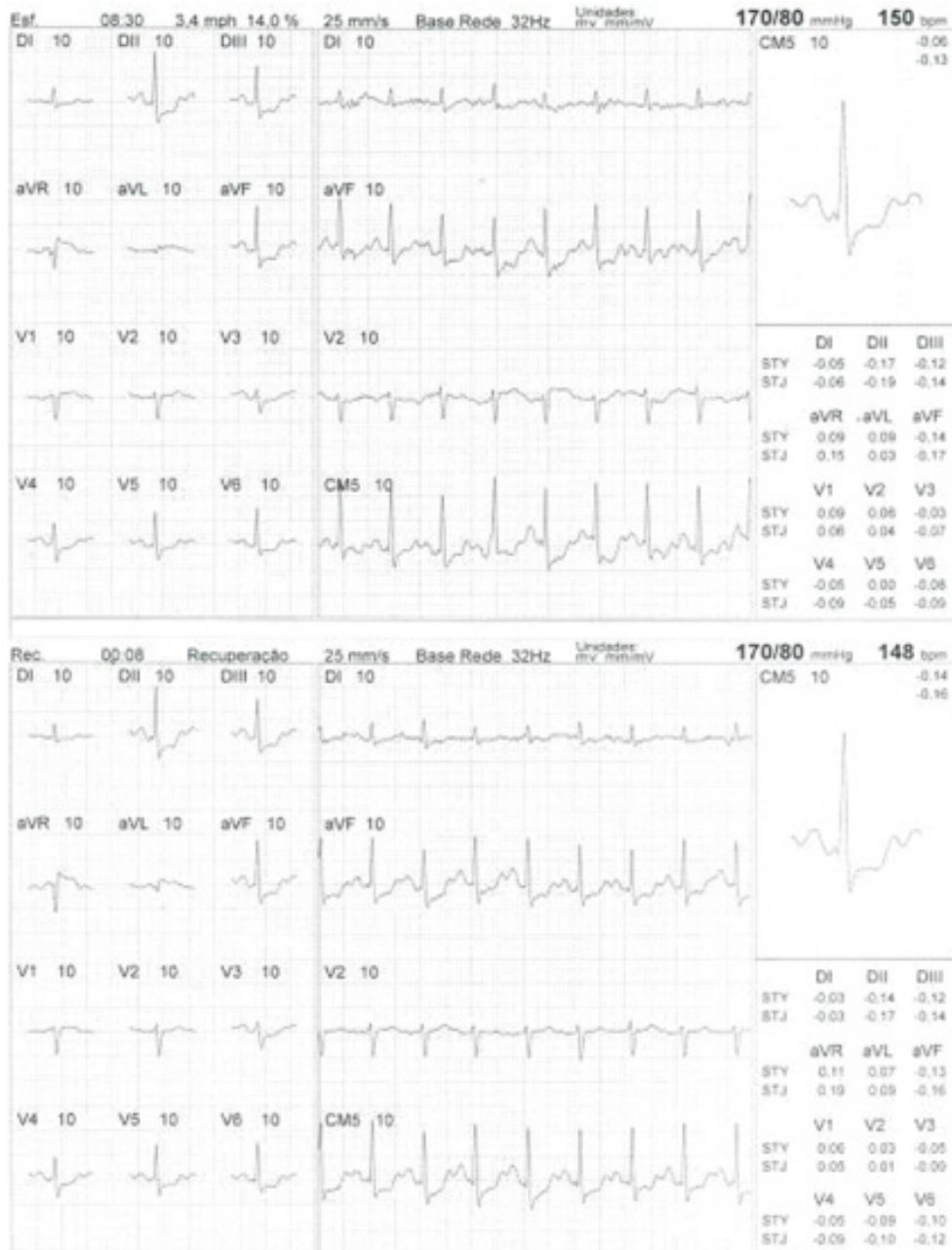


Figura 21 – Caso 1 - Traçados eletrocardiográficos no pico do esforço e recuperação inicial com alterações (explicação no texto).

de Duke [ED = Tempo min. - (5 x ST) - (4 × Índice Angina)] resultou em risco intermediário, independente se for considerado o sintoma como sendo anginoso $[+ 8.5 - (5 \times 1.5) - (4 \times 1)] = -3$ ou não $[+ 8.5 - (5 \times 1.5) - 4 \times 0] = +1$. CPM dentro da normalidade.

Comentários: situação das mais frequentes no laboratório de cardiologia nuclear. As primeiras perguntas a serem elaboradas referem-se ao risco definido pelo TE – respostas anormais

podem caracterizar baixo, intermediário ou alto risco. Para a CPM a melhor indicação encontra-se no risco intermediário, como foi o caso desta paciente. Deve ser idealmente associada ao exercício físico em vez das alternativas farmacológicas; quando normal, estratifica o risco para baixo e na maioria dos casos indicará probabilidade de morte inferior a 1% ao ano, implicando em manejo médico conservador. A investigação pode ser interrompida neste momento, concluindo-se que

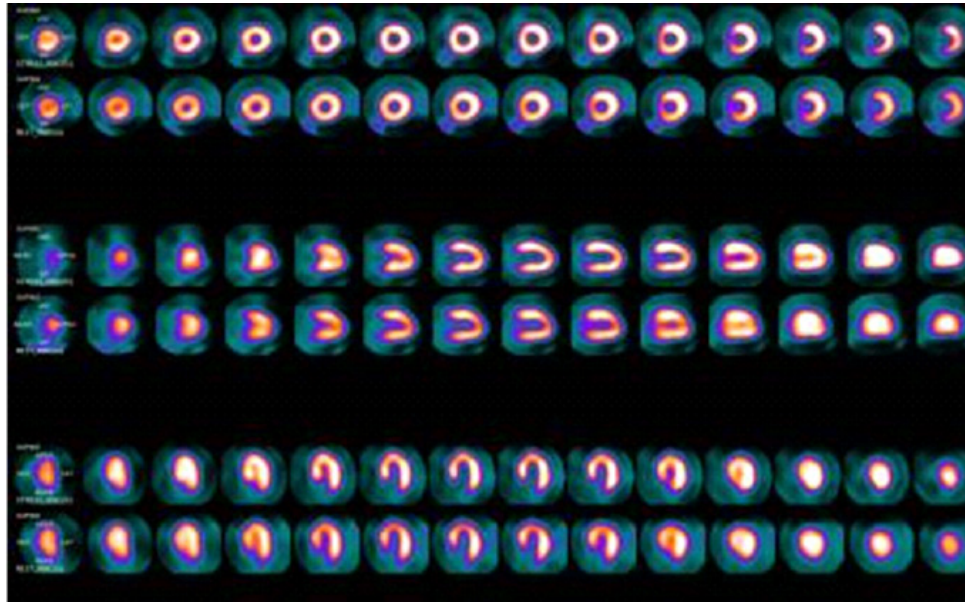


Figura 22 – Caso 1 - Cintilografia de perfusão do miocárdio dentro da normalidade. Imagens adquiridas em equipamento cardíaco dedicado (gama-câmara), equipado com detectores sólidos de cádmio, zinco e telúrio.

os sintomas da paciente não estão relacionados à isquemia significativa do miocárdio, demandando prevenção com o objetivo do controle da hipertensão e da dislipidemia. Outros achados da prática clínica incluem pacientes com capacidade funcional semelhante ao caso descrito e maior magnitude de infradesnível do segmento ST, resultando em escore de Duke de alto risco, mas, com ausência de angina ao esforço e pela boa capacidade funcional o médico suspeita que o cálculo esteja superestimando o risco pelo TE. Tais achados podem ser observados de modo mais frequente em hipertensos, possivelmente relacionados à hipertrofia miocárdica. Em experiência nacional, Vitola et al. estudaram pacientes com escore de Duke de alto risco e resultados da CPM, encontrando em 70% destes indivíduos anormalidades perfusionais.²³⁵ Entretanto, outros 30% evidenciaram CPM normal e demonstraram se tratar de pacientes com excelente prognóstico. Assim, em casos específicos, mesmo na presença de alto risco caracterizado pelo mesmo escore, apropria-se a aplicação de multimodalidades como, por exemplo, a associação do estresse físico com as imagens não invasivas da CPM antes de prosseguir a investigação com cateterismo. Adicionalmente, a angio-TC poderá também ser utilizada em alguns casos, considerando-se seu alto VPN, objetivando o esclarecimento diagnóstico e exclusão de DAC importante, em especial em pacientes jovens, em que a probabilidade de resultado “falso-positivo” no TE é maior.

2. Paciente com TE normal e CPM anormal

História clínica: homem, 36 anos, DM de longa data, em uso de insulina, obeso e hipertenso. Sintomas atípicos

notadamente relacionados à fadiga aos esforços. Encaminhado à CPM para pesquisa de isquemia após TE normal mas com baixa sensibilidade por eixo elétrico desviado para a esquerda (sugestivo bloqueio divisional anterossuperior esquerdo – BDAS esquerdo ou BDASE) no ECG de repouso.

Achados: o ECG de repouso sugere BDAS esquerdo (Figura 23). O tempo de exercício no protocolo Bruce foi de 10 minutos, sem angina e/ou alterações do segmento ST (Figura 24). As imagens de perfusão evidenciam hipocaptção transitória de grande extensão e intensidade moderada a acentuada, sugestiva de isquemia, envolvendo de modo predominante as paredes inferolateral, lateral, anterior e anterosséptal do VE, estendendo-se ao ápice (Figura 25). Observar como a cavidade do VE dilata-se após o esforço físico, com aparecimento de hipocinesia difusa e queda da FEVE de 55% para 45% quando comparadas ambas as etapas.

Comentários: frente a um TE normal, em alta carga ou bom desempenho, sem angina ou alterações do ST, será em geral considerado paciente de baixo risco pós-teste, mas nem sempre isso é verdadeiro como exemplificado neste caso. Um TE normal tampouco representa ausência de DAC, potencialmente evidenciada pela presença de cálcio nas artérias coronárias à angio-TC ou por isquemia detectada por uma técnica mais sensível como a CPM. Conforme a evolução do conhecimento médico na era de multimodalidades torna-se possível também a reestratificação mesmo em pacientes de baixo risco na ergometria, em caráter de exceção. Deve-se considerar tais possibilidades de modo mais frequente em pacientes com história familiar de DAC precoce,

Atualização

DM, múltiplos fatores de risco combinados, em especial naqueles com elevado risco clínico (escore de Framingham) e pacientes com BDAS esquerdo no ECG de repouso. O caso apresentado exemplifica exatamente o cenário de um paciente de alto risco clínico (múltiplos fatores de risco, incluindo DM), com BDAS esquerdo no ECG de repouso e TE de baixo risco, que foi reestratificado para um nível

mais elevado de risco com a imagem de perfusão, devido à presença de isquemia importante e disfunção de VE ao esforço, indicadores de alto risco. Nessa condição, com testes discordantes, mas em paciente jovem, sintomático (provável equivalente isquêmico), alto risco clínico confirmado pelo exame de imagem, o manejo médico encontra suporte para encaminhamento a estudo cinecoronariográfico.

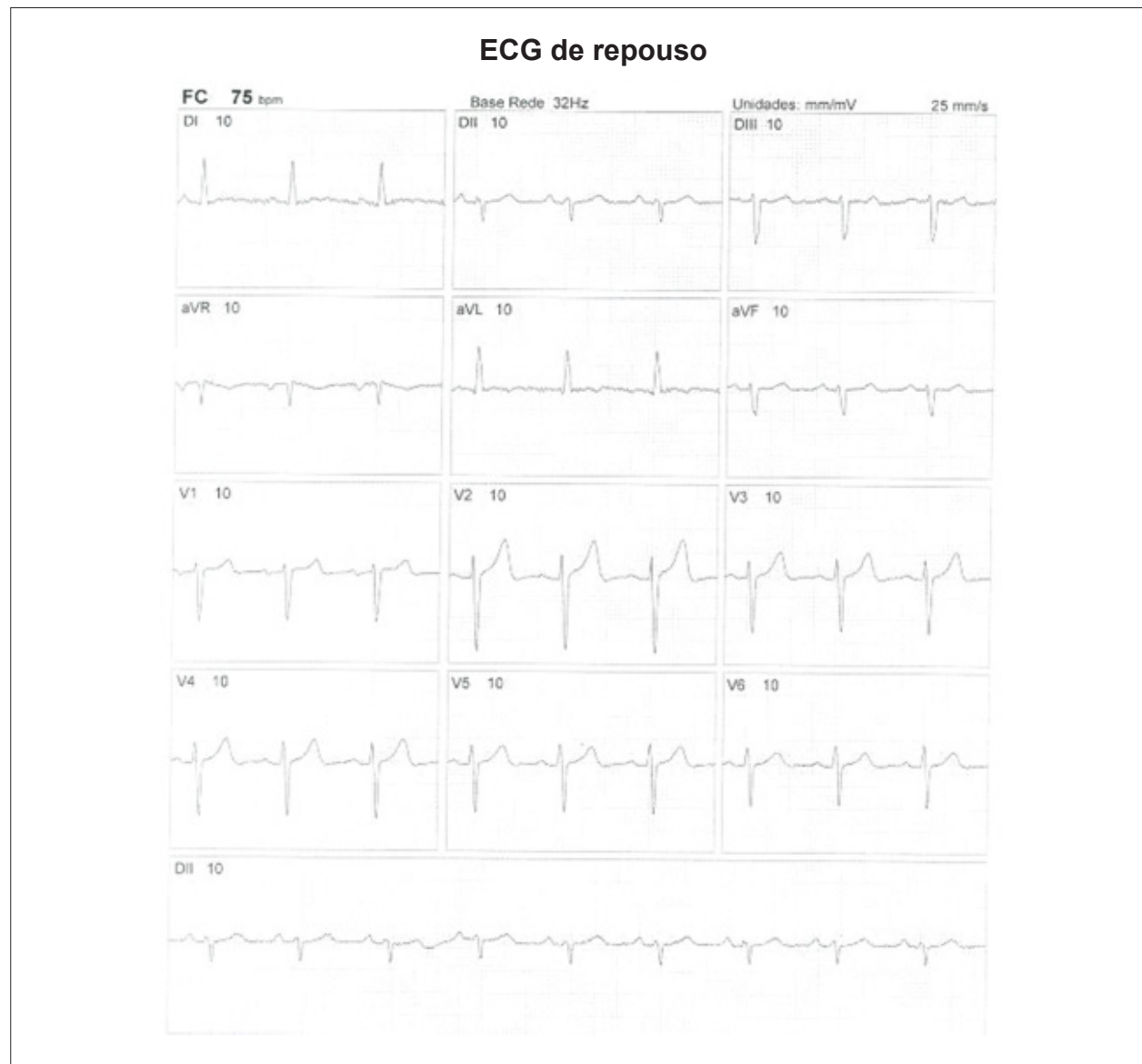


Figura 23 – Caso 2 - Eletrocardiograma de repouso com sugestivo bloqueio divisional anterossuperior esquerdo.

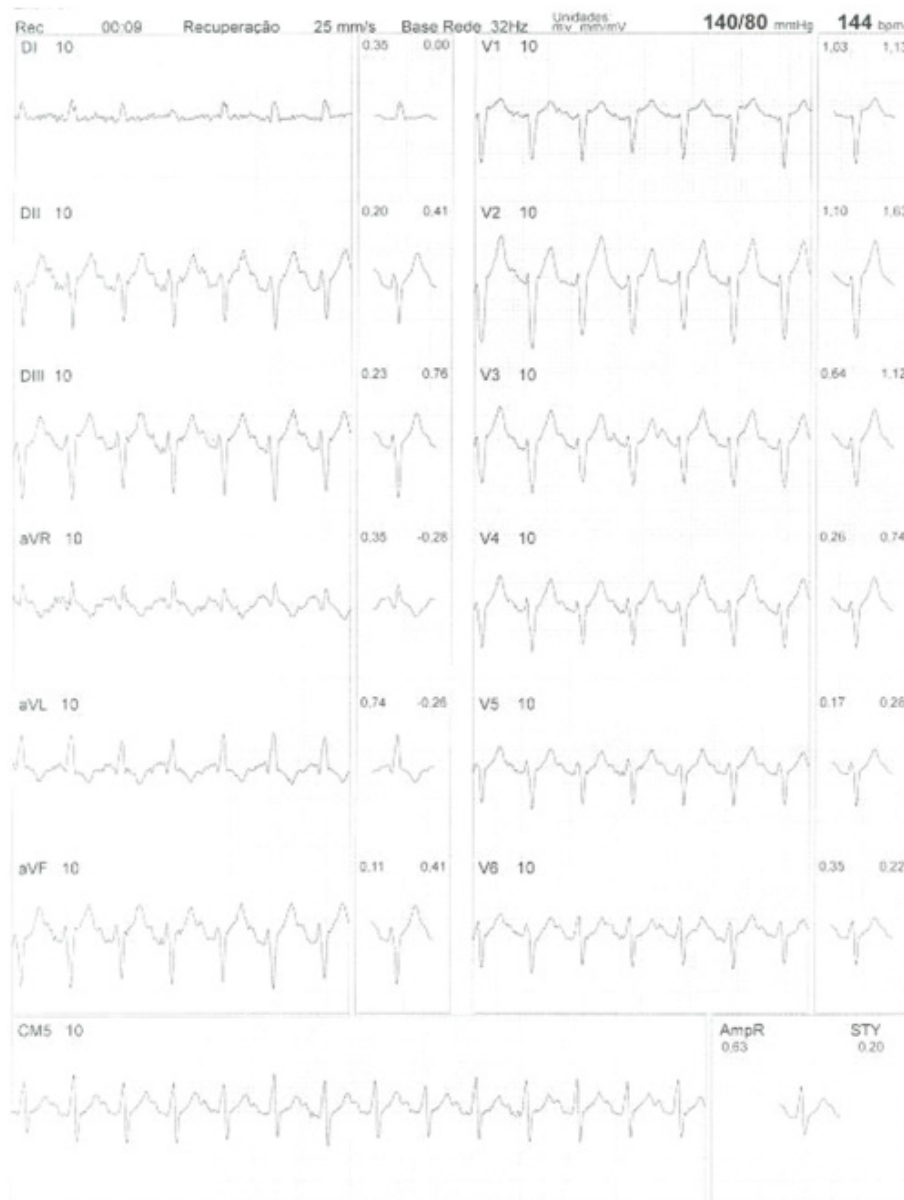


Figura 24 – Caso 2 - Eletrocardiograma obtido na recuperação imediata, representativo do pico do esforço, frequência cardíaca de 144 bpm, com quantidade de trabalho total realizada considerada satisfatória, além de ausência de alterações isquêmicas do segmento ST.

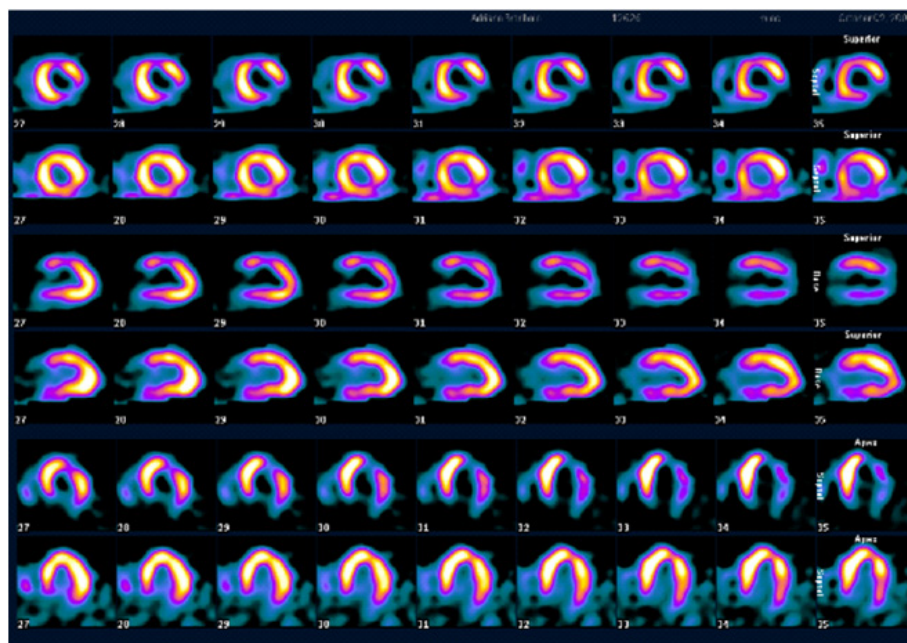


Figura 25 – Caso 2 - Cintilografia de perfusão do miocárdio mostrando anormalidades importantes de perfusão miocárdica, com isquemia de múltiplos vasos e dilatação da cavidade de ventrículo esquerdo, indicadores de alto risco. Imagens adquiridas em equipamento cardíaco dedicado (gâma-câmara) equipado com detectores convencionais de cristais de iodeto de sódio.

3. Paciente em avaliação pré-operatória de cirurgia não cardíaca, com anormalidade discreta à CPM, EC elevado e doença arterial coronária (DAC) não obstrutiva

História clínica: homem de 65 anos, hipertenso, obeso (IMC = 45), acidente vascular cerebral (AVC) há cinco anos, assintomático, em avaliação pré-operatória de colecistectomia e cirurgia bariátrica. ECG de repouso interpretável, mas impossibilitado de se exercitar. Encaminhado à CPM com dipiridamol como exame de investigação inicial.

Achados: traçados eletrocardiográficos sem modificação durante e após a administração intravenosa de dipiridamol. As imagens de perfusão revelaram defeitos discretos (pequena extensão) da captação do radiofármaco nas paredes inferior, inferolateral/lateral e no ápice do VE (este transitório) com função VE preservada (Figura 26). Considerando-se as duas séries protocolares de aquisição de imagens, em repouso e sob estímulo farmacológico, a interpretação torna-se limitada devido à obesidade importante, podendo o achado representar até mesmo artefato de atenuação. Na condição de paciente assintomático, com a alteração relatada de perfusão e função VE preservada, que necessita de informações adicionais antes da importante decisão de liberação para a cirurgia, recomendou-se avaliação anatômica com angio-TC. Os achados indicaram EC elevado de 1.621 pelo índice de Agatston, representando percentil 96% comparado a pessoas do mesmo sexo, idade e raça.²³⁶ Ainda, evidenciaram-se lesões não obstrutivas (< 30%) em todas as coronárias e ausência de obstruções importantes > 50% (Figura 27).

Comentários: em presença de múltiplos fatores de risco e considerando a idade, a história de AVC, a probabilidade de DAC é de intermediária a alta. Necessita de estratificação de risco pré-operatório e apesar de ter ECG de repouso interpretável não tem capacidade para realizar esforço. A CPM com dipiridamol está bem indicada, sendo que um estudo normal poderia resultar em liberação cirúrgica. No entanto, frente a anormalidades perfusionais e/ou de função com indicadores de alto risco, há suficiente base de evidências para a indicação de um cateterismo. Mas, nesse caso o resultado foi o de função normal do VE e alterações discretas da perfusão, com a possibilidade da presença de artefatos ou resultantes de DAC de pequenos vasos (microcirculação) e/ou disfunção endotelial. Os achados da angio-TC indicaram EC elevado compatível com alta carga aterosclerótica e mau prognóstico a longo prazo,²³⁷ o que não foi surpreendente para este perfil de paciente, que inclusive encontrava-se no percentil 96% do mesmo escore, representando que 96% dos indivíduos da mesma idade, sexo e raça tem menor índice de calcificação das coronárias que o caso descrito. Entretanto, a avaliação anatômica contrastada revelou lesões coronárias não obstrutivas (< 30%), que reforçam a possibilidade de que este paciente possa ter DAC de pequenos vasos, já com repercussão fisiológica, implicando em manejo clínico mais agressivo. A ausência de lesões obstrutivas significativas ou anatomia de alto risco, serviram como filtro adicional para que o exame invasivo (cateterismo) fosse evitado e para confirmar que o risco cirúrgico não seria proibitivo. O manejo mais apropriado deste paciente parece

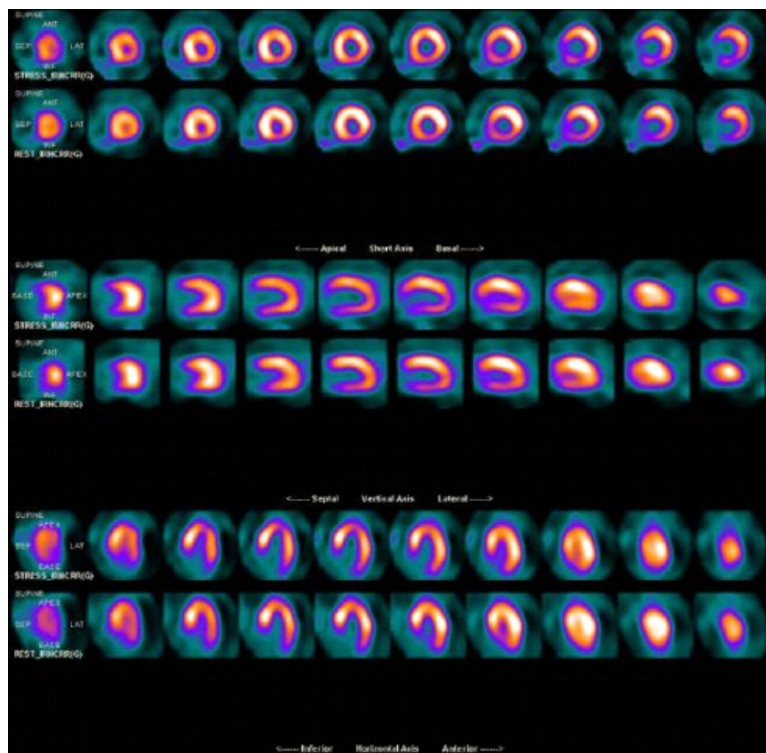


Figura 26 – Caso 3 - Imagens da cintilografia de perfusão do miocárdio mostrando alterações discretas de perfusão miocárdica, com análise limitada por obesidade importante (Grau III). Imagens adquiridas em equipamento cardíaco dedicado (gâma-câmara) equipado com detectores convencionais de cristais de iodeto de sódio.



Figura 27 – Caso 3 - Imagens da angio-TC mostrando calcificações vasculares envolvendo as artérias coronárias e aorta ascendente e descendente.

Atualização

também voltar-se às medidas preventivas agressivas, com controle e acompanhamento dos fatores de risco, além de tratamento medicamentoso da DAC, mas sem necessidade de revascularização do miocárdio. Talvez a própria cirurgia bariátrica possa auxiliar neste controle de fatores de risco.

4. Paciente com EC elevado, CPM e TE normais

História clínica: homem de 52 anos, assintomático, DM há 5 anos, hipertenso, dislipidêmico. Realizou EC.

Achados: o EC resultou em elevado índice de Agatston = 1.143, com percentil de 99% (Figura 28). Indicada CPM com exercício físico. Paciente realizou esforço no protocolo de Bruce durante 10 minutos, atingindo FC de 158 bpm (94% da FC máxima preconizada), sem alterações clínicas, eletrocardiográficas e/ou hemodinâmicas. CPM (câmara CZT) com distribuição homogênea do radiofármaco pelas paredes do VE (Figura 29), além de função sistólica normal do VE.

Comentários: situação que tem ocorrido com maior frequência na prática clínica, à medida que o EC passa a ser incorporado como método de triagem para DAC e estratificação de risco em subgrupo de pacientes assintomáticos (DM e escore de Framingham intermediário). Tal discordância nos resultados é compreensível considerando-se que a presença de aterosclerose não necessariamente causará isquemia detectada pelos métodos funcionais. Por exemplo, um TE pode indicar baixo risco pelo escore de Duke com o paciente realizando apenas 5 minutos no protocolo de Bruce, mas sem alteração de ST ou

angina. Torna-se intuitiva a compreensão que na presença de coronariopatia (na maioria com EC elevado) não representará exatamente o mesmo baixo risco que um paciente sem DAC (ausência de calcificações coronarianas ou EC zero). Tais fatos encontram extensa literatura sobre o valor prognóstico do EC, com longos períodos de seguimento (> 15 anos).²³⁸ Dessa maneira é factível se esperar que o grupo caracterizado como de baixo risco pelo escore de Duke seja heterogêneo e que deva ser tratado individualmente, considerando-se a intensidade da prevenção. No caso demonstrado, por ser paciente com DM, já havia indicação do uso de estatina, com o EC muito elevado (percentil de 99%), realocando para a categoria ainda de maior risco entre o grupo com DM. Na revisão de dados ocorrida há 20 anos verificou-se alguns casos que mostraram CPM normal, mas mesmo assim apresentaram eventos coronarianos em evolução de médio prazo, semelhantes às discordâncias observadas recentemente entre o TE e o EC. Igualmente, em estudo recente de Chang et al.,²³⁹ as mesmas discordâncias foram observadas em pacientes com escore de Duke de baixo risco ao TE e EC > 400. Foram avaliados 946 pacientes, com escore de Framingham, em sua maioria, classificado como risco intermediário (estimativa de 11,1% para média de eventos em 10 anos) e, basicamente, assintomáticos, avaliados por EC e TE. O escore de Duke médio foi de 8,4, categorizando baixo risco (≥ 5). As provas de esforço foram positivas ou alteradas em 12,3%, enquanto EC > 100 foi encontrado em 54,2% dos pacientes. Nesta mesma população a CPM foi anormal em 10,9%. Demonstrou-se



Figura 28 – Caso 4 - Imagem de angio-TC mostrando elevado índice de calcificações em artérias coronárias.

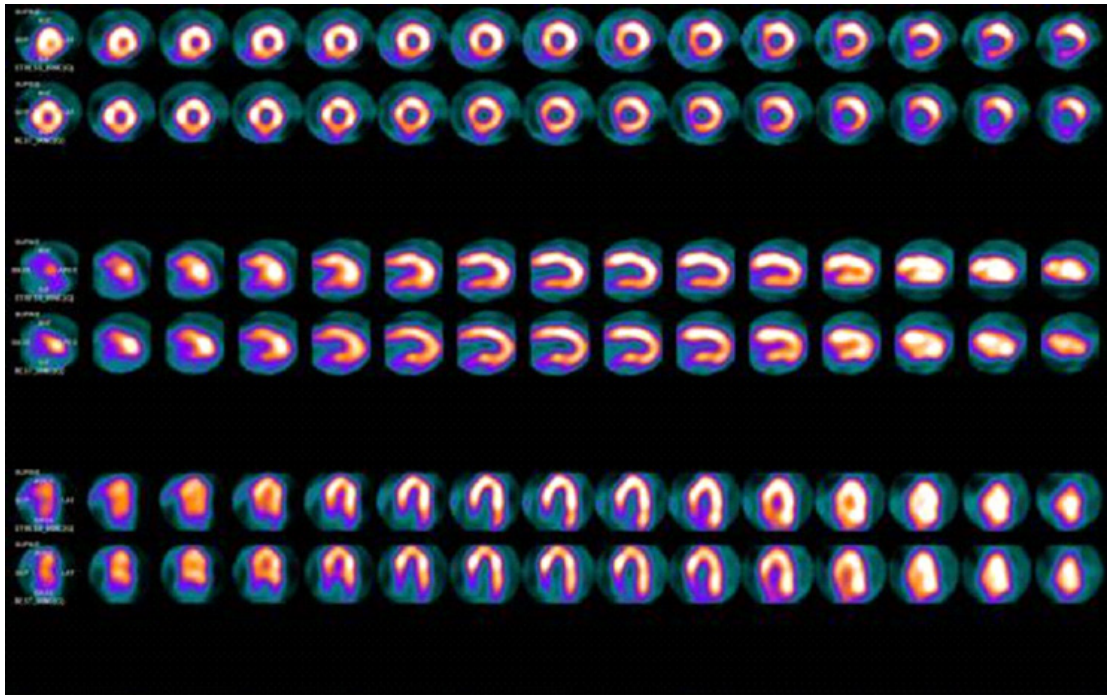


Figura 29 – Caso 4 - Cintilografia de perfusão do miocárdio dentro da normalidade. Imagens adquiridas em equipamento cardíaco dedicado equipado com detectores sólidos de cádmio, zinco e telúrio.

que o EC reestratifica o risco em pacientes com Duke de baixo risco, identificando os indivíduos com aterosclerose e maior propensão a eventos. Adicionalmente, registro atual denominado CONFIRM acumula dados que definitivamente sugerem que na presença de DAC não obstrutiva²⁴⁰ a evolução pode ser pior do que em pacientes sem DAC. Assim, torna-se evidente que a técnica anatômica com angio-TC está mais precocemente identificando a aterosclerose coronariana. Tal conjunto de informações representa definitivamente uma mudança de paradigma dentro do processo de decisão médica. Nesta situação está identificada a DAC, o comportamento médico estará voltado à prevenção mais agressiva dos fatores de risco modificáveis e a observação minuciosa de possíveis sintomas, na tradução de instabilidade da doença. Na ausência de isquemia não devem ser considerados procedimentos de revascularização.

5. Paciente com EC elevado e CPM anormal

História clínica: mulher de 68 anos, assintomática, com escore de Framingham de risco intermediário, realiza EC para reestratificação de risco.

Imagens: reprodução com permissão de Vitola JV.²³⁴

Achados: o EC resultou elevado em 1.282, pelo índice de Agatston, colocando essa paciente no percentil 99% (Figura 30). Com esse achado, foi indicada avaliação funcional empregando-se a CPM com MIBI-^{99m}Tc associada ao exercício. A paciente exercitou-se 7,5 minutos no protocolo de Bruce,

evidenciando infradesnível de segmento ST até 3 mm no pico do esforço, de aspecto variável, tendendo a descendente em várias derivações, sem sintomas (Figura 31). Com esses achados o cálculo do escore de Duke (**ED**) = tempo de exercício em minutos – (5 × desvio de ST) – (4 × índice de angina), ou **ED** = + 7,5 – (5 × 3) – (4 × 0) = – 7,5 resultou em risco intermediário. Nas imagens de perfusão observa-se, de modo evidente, a presença de hipocaptção transitória envolvendo as porções média e distal das paredes anteroseptal, anterior e o ápice do VE, em intensidade acentuada e média extensão, compatível com importante isquemia em território de artéria DA (Figura 32). Adicionalmente, observa-se discreta dilatação transitória da cavidade de VE ao esforço, além de captação do radiofármaco em parede do VD, marcadores estes de alto risco.

Comentários: as evidências de literatura têm apoiado a utilização do EC para reestratificação de risco em pacientes de risco clínico intermediário (utilizando o escore de Framingham, por exemplo, ou risco global), mas em fase assintomática. Quanto maior o EC maior o risco e não coincidentemente também é maior a probabilidade de isquemia silenciosa, que por vezes eleva ainda mais o risco do paciente. Dados demonstram que na presença de EC com valores entre 400 e 999 a probabilidade de defeitos perfusionais alcança até 29% e para valores > 1.000 a chance será de 39%.²⁴¹ Dados nacionais de Cerci et al. relataram informações semelhantes, com prevalência de isquemia de 34% em pacientes com EC acima de 400.²⁴² Dentro da orientação médica mostram-se

Atualização



Figura 30 – Caso 5 - Angio-TC revelando intensa calcificação das artérias coronárias.

evidentes os benefícios de medidas preventivas rígidas em indivíduos com EC elevado. No entanto, recomenda-se cautela na indicação de procedimentos de revascularização, ressaltando-se a ausência de indicação formal, consenso ou evidências quanto aos benefícios com base exclusiva nos resultados do EC. Por outro lado, existe a recomendação em indivíduos com anatomia de alto risco, presença de carga isquêmica (extensão e intensidade) pelo menos moderada e presença de sintomas refratários ao tratamento clínico.¹⁴ A despeito das indicações documentadas nas diretrizes, os níveis de evidências para demonstrar benefício da revascularização miocárdica objetivando redução de mortalidade em pacientes com DAC estável, com base tanto em informações de anatomia^{243,244} quanto na quantificação de isquemia (dados retrospectivos)²⁴⁵ vêm sendo questionados, considerando-se a ausência de estudos randomizados publicados até o momento. Dessa maneira, foi idealizado o estudo denominado ISCHEMIA,²⁴⁶ (Adendo Estudo ISCHEMIA – reportar-se ao

item 2 desta diretriz), randomizando pacientes em cerca de 400 centros no mundo, com isquemia pelo menos moderada (acima de 10% de miocárdio acometido por isquemia de intensidade ou gravidade importante para dois cenários de tratamento: o primeiro braço da randomização ou grupo para “tratamento clínico otimizado” versus “tratamento clínico otimizado associado à revascularização do território isquêmico” para o segundo braço ou grupo, excluindo-se os pacientes com lesão de tronco (> 50%) pela angio-TC. O objetivo do estudo foi tentar identificar subgrupos onde a revascularização resultasse em benefícios nos pacientes estáveis, preenchendo esta importante lacuna das evidências científicas atuais. Considerando-se as informações disponíveis (evidências e diretrizes atuais) parece adequada a investigação de isquemia em pacientes com EC acima de 400, na tentativa de identificar indivíduos com alta carga isquêmica (extensão e intensidade dos defeitos perfusionais), que podem se beneficiar de estratégias invasivas.

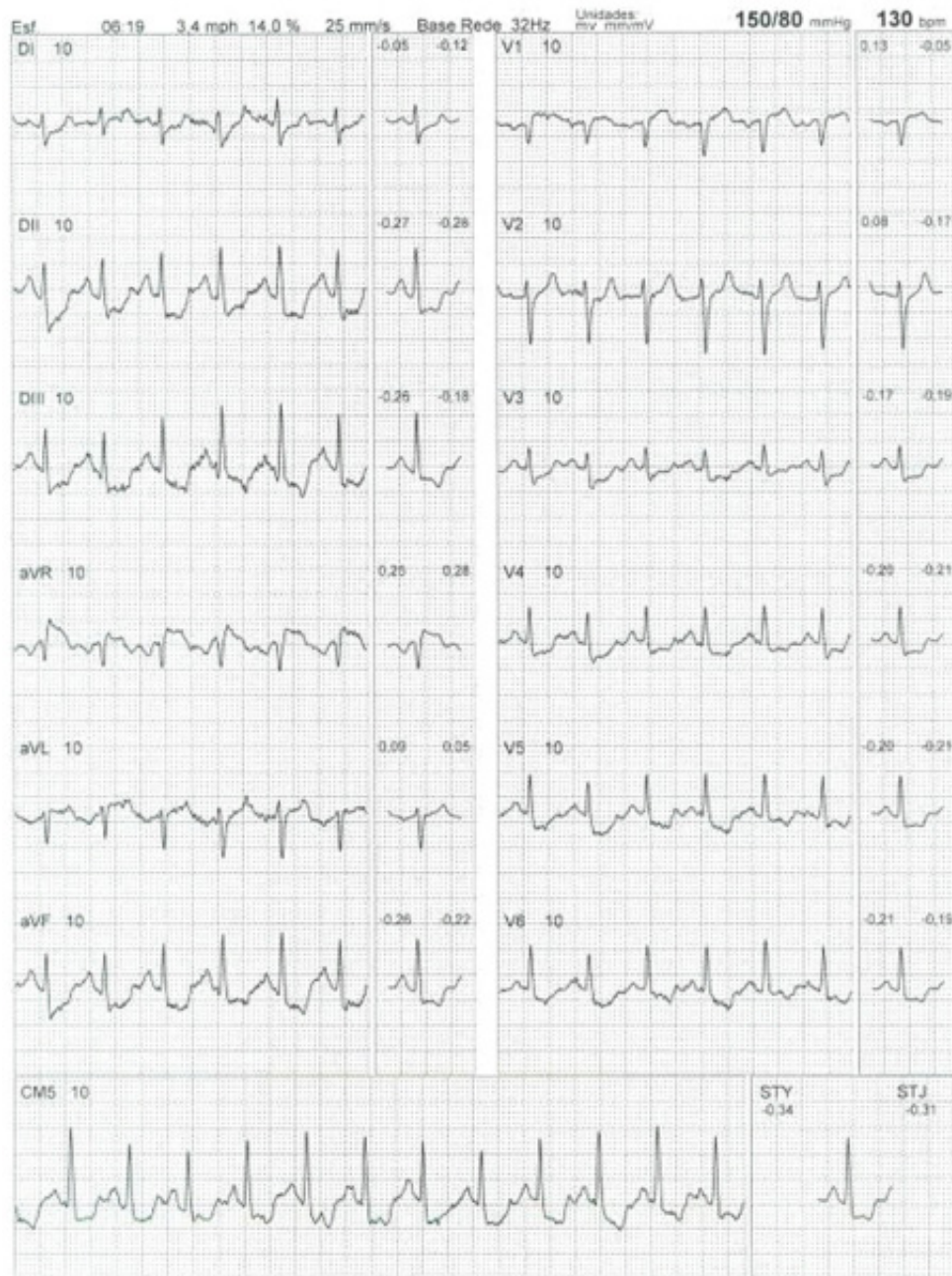


Figura 31 – Caso 5 - Traçado de eletrocardiograma demonstrando alterações eletrocardiográficas isquêmicas em múltiplas derivações, em níveis submáximos de frequência cardíaca. Explicação detalhada no texto.

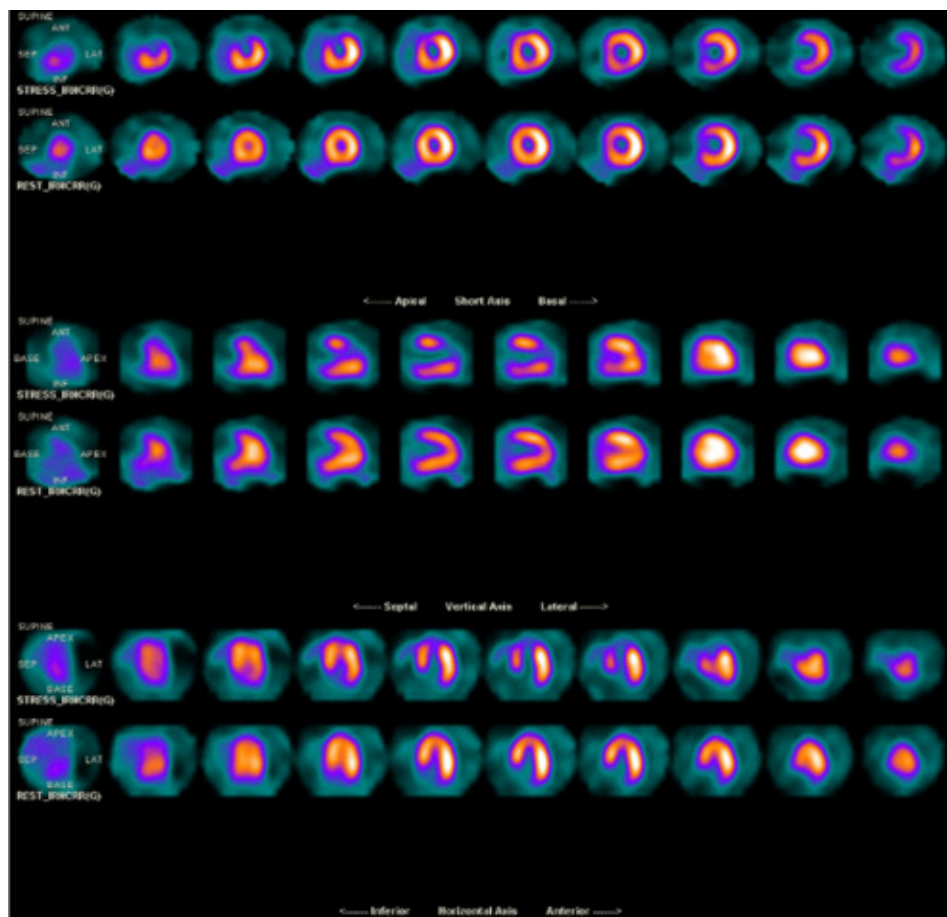


Figura 32 – Caso 5 - Cintilografia de perfusão do miocárdio demonstrando isquemia importante em território de artéria descendente anterior. Imagens adquiridas em equipamento cardíaco dedicado (gama-câmara) equipado com detectores convencionais de iodeto de sódio.

6. Paciente com TE anormal, CPM e angio-TC de coronárias com resultados normais

História clínica: homem de 33 anos com dor torácica atípica, DM de início recente, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e história familiar para DAC precoce, TE com escore de Duke resultando em risco intermediário (+3).

Achados: fase de esforço do TE revela elevado gasto metabólico estimado (11 METs), com 9 minutos de duração no protocolo de Ellestad. Observa-se infradesnível de segmento ST até 1,5 mm (medido no ponto J), apenas na etapa de recuperação, de aspecto descendente (Figura 33), em várias derivações, mantido até o final desta fase. O escore de Duke = +3 (risco intermediário) com CPM evidenciando distribuição homogênea do radiofármaco pelas paredes do VE, considerada dentro dos limites normais (Figura 34). Devido à persistência dos sintomas na evolução foi solicitada angio-TC coronariana após 2 meses, com ausência de lesões obstrutivas e EC zero (Figura 35).

Comentários: em pacientes com probabilidade intermediária de DAC, os métodos solicitados (CPM ou

angio-TC) são possibilidades de investigação adicional. Pelo menos dois estudos randomizados avaliaram essas estratégias:

- I. O estudo PROMISE,²⁴⁷ que incluiu 10.003 indivíduos com DAC suspeita, com seguimento de 25 meses para desfecho primário (composto de morte, IAM, hospitalização para AI) evidenciou evolução semelhante nos dois braços da randomização (A) teste funcionais, incluindo a CPM, 5.007 pacientes com 3% de eventos versus B) angio-TC, 4.996 pacientes com 3,3% de eventos, $p=0,75$). No entanto, houve maior número de revascularizações no grupo que iniciou pela avaliação anatômica.
- II. O estudo da Agência Internacional de Energia Atômica,²⁴⁸ que demonstrou que a estratégia inicial pela angio-TC implica em solicitação adicional de outros métodos diagnósticos, inclusive a própria CPM ou diretamente o cateterismo. Tais achados poderiam ser previstos pelas diferenças de informações entre as duas técnicas, com a Angio-TC de coronárias mais sensível na detecção de doença anatômica, mas sem impacto fisiológico

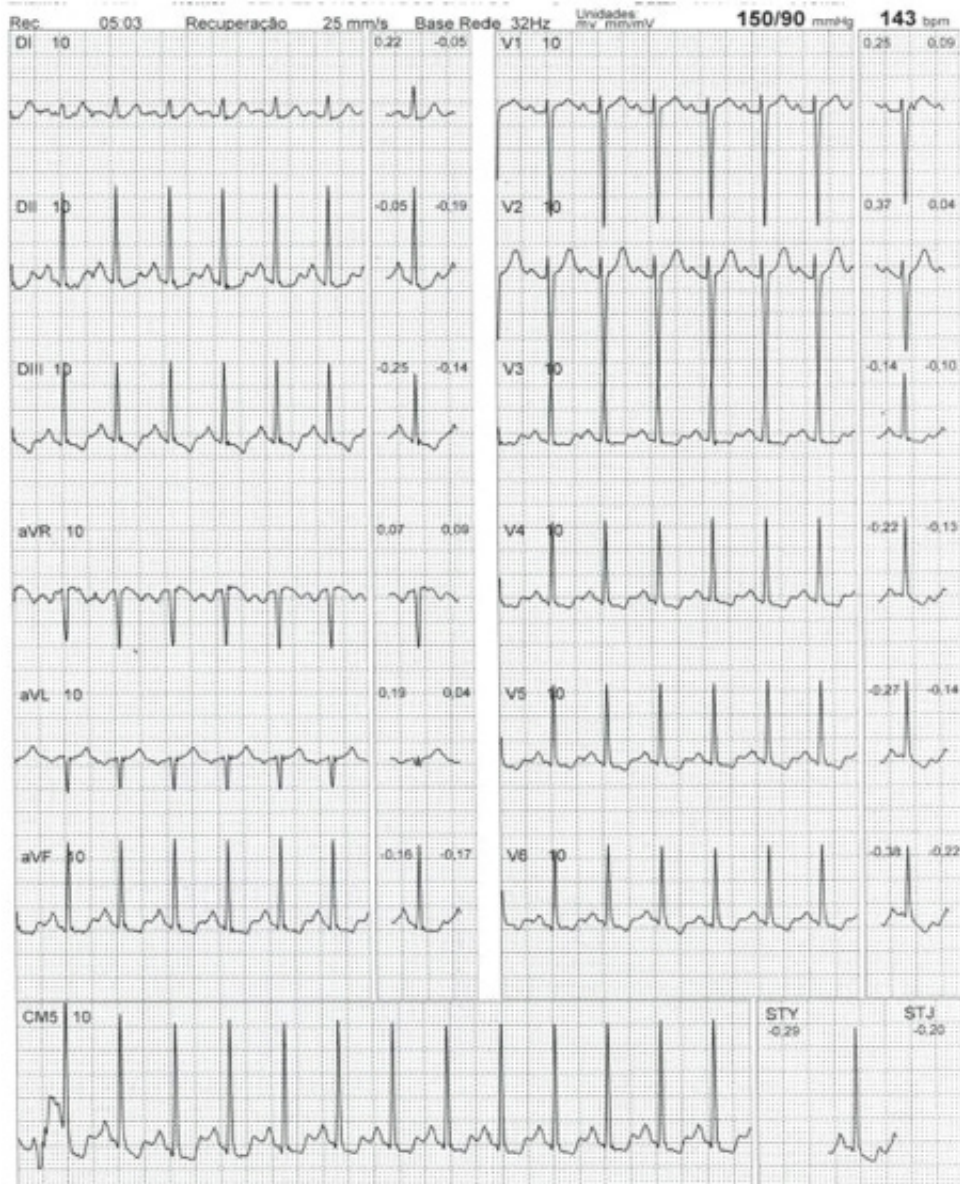


Figura 33 – Caso 6 - Traçado de eletrocardiograma evidenciando alterações eletrocardiográficas (infradesnível de ST) predominantes na fase de recuperação do teste ergométrico.

importante. Assim como no caso 1, a situação apresentada no caso 6 é frequente também na rotina da angio-TC coronariana. Se o TE é de risco intermediário ou baixo e, principalmente, se o paciente tem probabilidade pré-teste intermediária ou baixa, a Angio-TC tem nestes casos uma de suas indicações mais precisas. A principal virtude diagnóstica da Angio-TC é seu elevado VPN, excluindo com propriedade DAC. Sendo assim, se a probabilidade de doença é intermediária ou baixa, a chance de excluí-la é maior, e a prova apresenta seu

melhor benefício. No caso descrito, com persistência de sintomas, a avaliação complementar pela Angio-TC foi de grande utilidade dentro do processo de decisão médica. Além disso, o prognóstico de um paciente sem DAC pela angio-TC é excelente, com risco de IAM ou evento coronariano próximos a zero em até 5 anos,²⁴⁹ já que com o VPN alto e a característica evolutiva da DAC ser de progressão lenta habitual, com variações individuais, torna-se menor a expectativa de um indivíduo normal desenvolver DAC em 5 anos, culminando com

Atualização

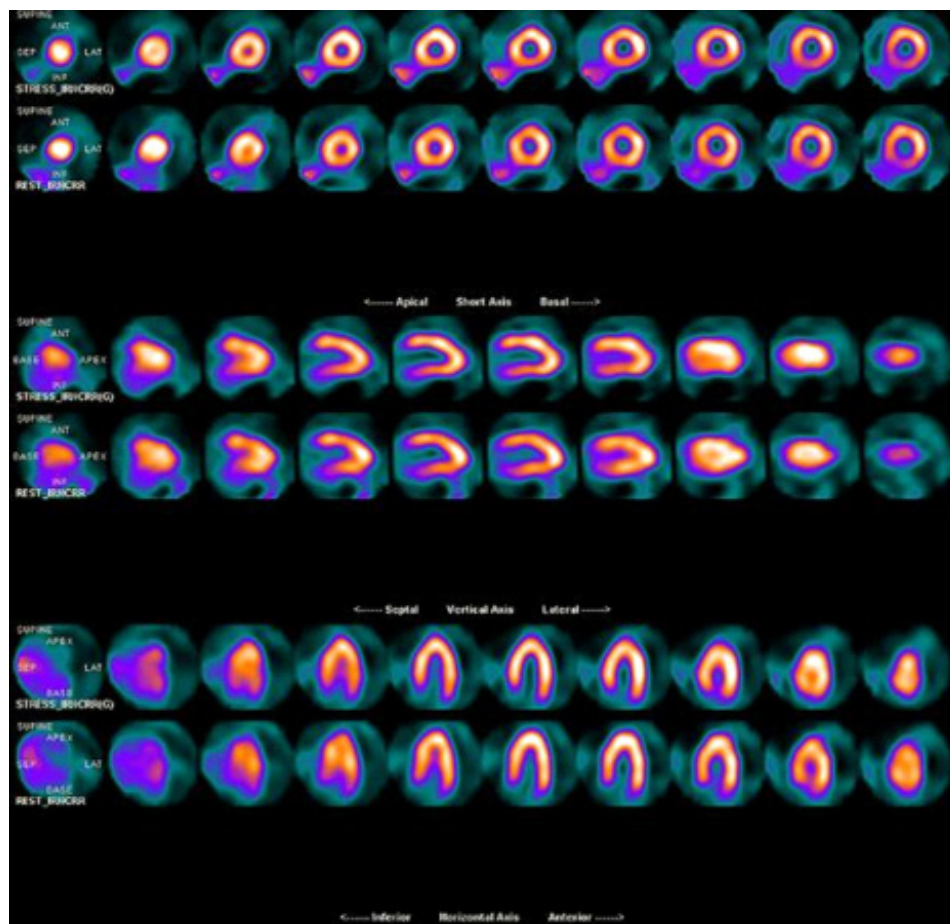


Figura 34 – Caso 6 - Cintilografia de perfusão do miocárdio dentro da normalidade, com duas séries de aquisição das imagens, repouso e estresse, em equipamento cardíaco dedicado (gâma-câmara) equipado com detectores convencionais de cristais de iodeto de sódio.

um evento coronariano. Portanto, a análise integrada dos exames nesse caso infere excelente prognóstico, apesar do TE alterado, sendo a DAC descartada com bastante segurança, da mesma forma que a CPM já havia excluído a presença de isquemia do miocárdio. Por outro lado, se o presente caso estivesse associado a um indivíduo com alta probabilidade de DAC, ou ainda, frente a condições

técnicas inadequadas (FA de alta resposta ventricular, p. ex.), o cenário poderia ser diferente, já que em um paciente com alta carga aterosclerótica, o valor preditivo positivo da angio-TC é limitado, assim como, artefatos ocasionados por uma situação não ideal (FA), podem prejudicar muito a acurácia diagnóstica. Nestes casos a CPM seria melhor como forma de avaliação.

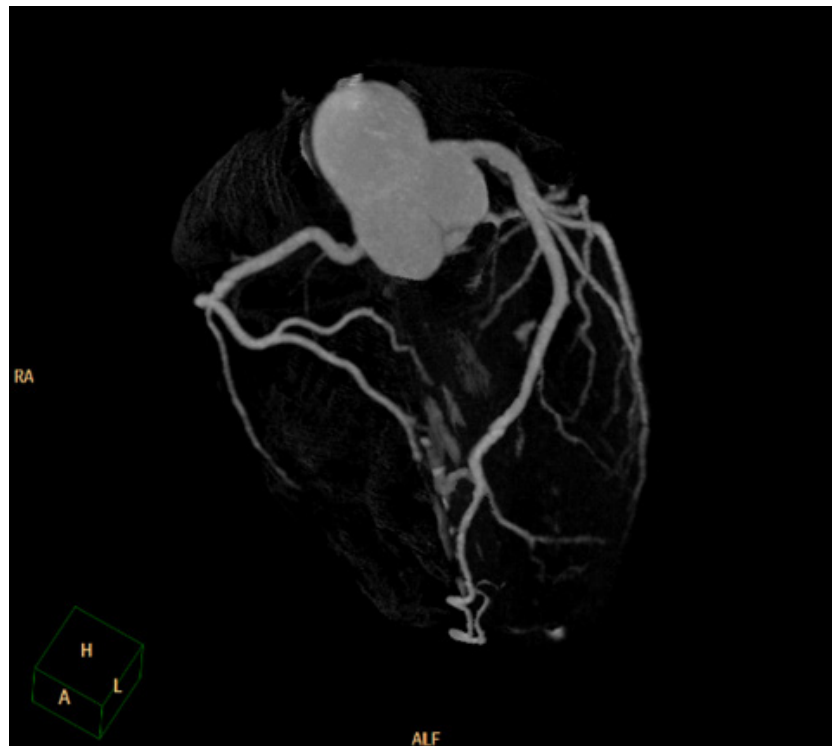


Figura 35 – Caso 6 - Angio-TC de coronárias dentro da normalidade.

7. Paciente com marca-passo elétrico artificial, CPM anormal e angio-TC normal

História clínica: paciente do sexo feminino, 49 anos, com diagnóstico de cardiopatia chagásica em uso de marca-passo artificial e dor aos esforços, DM tipo II, não insulino-dependente, com diagnóstico há 4 anos.

Achados: CPM realizada com dipiridamol considerando-se a presença da estimulação por marca-passo elétrico artificial (Figura 36) sugestivo modo DDD (ECG de repouso com espículas atriais, sem a visualização direta do comando ventricular). Defeito de perfusão associado ao estresse farmacológico, em intensidade moderada e média extensão, envolvendo as paredes inferior (porção mediobasal), inferolateral e o ápice do VE (Figura 37), parcialmente transitório (predomínio de isquemia). Angio-TC evidenciou circulação coronária com dominância esquerda, sem sinais de aterosclerose e presença de eletrodos de marca-passo atrioventricular que limitam a avaliação da imagem pela angio-TC.

Comentários: de volta aos princípios básicos e apropriados os questionamentos sobre probabilidade pré-teste e caracterização de gravidade a partir dos achados da CPM, ressaltando-se, em especial, neste caso a sinergia entre os métodos. Pacientes mulheres, sintomáticas, com DM têm, em geral, principalmente dependendo do tempo e agressividade da DM, probabilidade intermediária para DAC obstrutiva. No

entanto, têm também alta prevalência de disfunção endotelial e de doença microvascular, podendo causar alterações da perfusão miocárdica.²⁵⁰ Existe a condição de cardiopatia chagásica, que pode ter a angina como manifestação na ausência de coronariopatia obstrutiva epicárdica. Essa é provavelmente a dúvida enfrentada pelo médico assistente quando recebe o resultado da CPM: qual a chance de DAC obstrutiva? E de disfunção endotelial? Não só pela questão diagnóstica, mas também pelas implicações terapêuticas, como a agressividade na redução da lipoproteína de baixa densidade (LDL) colesterol e o uso de ácido acetilsalicílico (AAS), por exemplo. E a modificação perfusional no ápice representa alteração relacionada à cardiopatia chagásica? Da mesma forma surgem outros questionamentos como a possibilidade de infarto silencioso relacionado à DAC ou ainda defeito associado à estimulação elétrica artificial, resultando em movimentação atípica habitual do septo interventricular (componente artefactual). Nesse cenário, uma das formas seguras e não invasivas de se excluir DAC obstrutiva é a realização da angio-TC, normal no caso em discussão. Torna-se importante salientar o valor prognóstico incremental adicional da angio-TC neste cenário, já que o prognóstico desta paciente sem aterosclerose e com isquemia discreta (por provável disfunção endotelial) é consideravelmente melhor do que seria em condição de isquemia discreta em paciente portadora de DAC obstrutiva uni ou biarterial, ou mesmo ainda em paciente com DAC não obstrutiva de múltiplos vasos.²⁵¹

ECG de repouso



Figura 36 – Caso 7 - Traçado de eletrocardiograma em paciente com marca-passo artificial.

Outras considerações referem-se à possibilidade de artefatos da CPM, não apenas relacionado neste caso ao marca-passo, mas principalmente a artefatos de atenuação, quando a correção de atenuação não está disponível, ou quando a posição prona não é realizada de rotina, além da cardiopatia chagásica já descrita. Se a suspeita de artefato for grande, corroborada pela presença de espessamento sistólico das paredes do VE sem alterações, a angio-TC pode

evitar um cateterismo desnecessário, mesmo em pacientes de maior probabilidade de DAC. Em experiência nacional, em um laboratório com grande volume de cardiologia nuclear, apenas 24% dos pacientes com isquemia miocárdica discreta à CPM encaminhados para a angio-TC tem DAC obstrutiva. A maioria são mulheres (58,8%), em que 33% tem DAC não obstrutiva e 43% não tem DAC (*International Conference of Nuclear Cardiology – ICNC 2017*).²⁵²

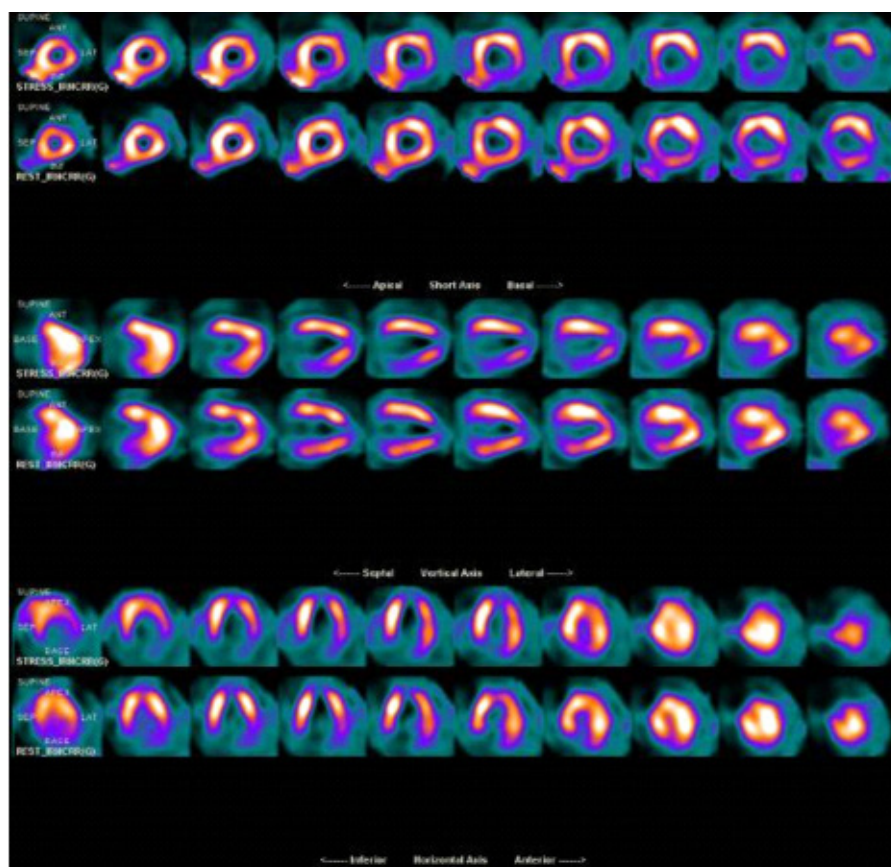


Figura 37 – Caso 7 - Cintilografia de perfusão do miocárdio mostrando alterações perfusionais importantes (notadamente após o dipiridamol, com melhora parcial ao repouso) e dilatação do ventrículo esquerdo. Imagens adquiridas em equipamento cardíaco dedicado (gâma-câmara) equipado com detectores convencionais de cristais de iodeto de sódio.

8. Paciente com angio-TC anormal e CPM normal

História clínica: homem, 51 anos, sintomas atípicos, ativo e com antecedentes familiares positivos para DAC precoce.

Achados: angio-TC com EC de 1.445 pelo índice de Agatston (percentil 99%) e DAC obstrutiva importante com envolvimento da artéria DA em sua porção distal (> 70%), oclusão do ramo primeiro diagonal, que recebe circulação colateral e DAC não obstrutiva nas artérias coronárias circunflexa e direita (Figura 38). CPM com perfusão e função do VE consideradas dentro dos limites normais (Figura 39) e TE revelando ótimo desempenho físico (gasto metabólico estimado de 18 METs), além de respostas eletrocardiográficas, clínicas e hemodinâmicas normais.

Comentários: situação clínica desafiadora, que expressa um exemplo fundamental de integração de modalidades anatômicas e fisiológicas não invasivas no sentido de evitar procedimentos de revascularização desnecessários. A realização da angio-TC como exame inicial objetivou a exclusão de DAC obstrutiva em paciente jovem com probabilidade pré-teste intermediária. Metanálise de

estudos recente demonstra provável benefício da estratégia anatômica inicial neste cenário, com redução de IAM, quando comparada a um teste funcional também inicial,²⁵³ incorporada recentemente em diretrizes do Reino Unido.²⁵⁴ Entretanto, tal investigação parece gerar aumento no número de procedimentos invasivos e revascularizações, sob o risco de tais procedimentos não serem apropriados.^{245,246} Portanto, no cenário delineado, com anatomia evidenciando DAC obstrutiva, mas sem preencher critérios de alto risco (lesão de tronco da coronária esquerda, ou lesões triarteriais incluindo comprometimento proximal da DA), o manejo sugerido como mais adequado é seguramente a quantificação de isquemia, considerando-se que revascularização estaria indicada na presença de carga isquêmica pelo menos moderada.²⁴¹ No caso específico, o paciente deveria ser tratado clinicamente abordando prevenção secundária agressiva, com monitoramento próximo dos fatores de risco modificáveis e atenção especial à manifestação de sintomas, postergando-se a revascularização, pelo menos neste momento em que carecem evidências de seu benefício.

Atualização

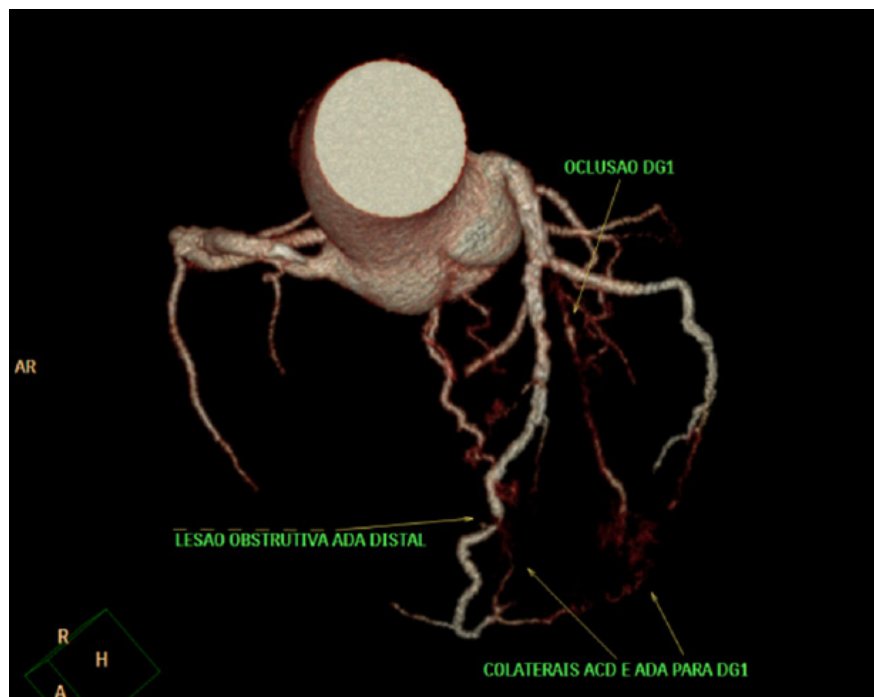


Figura 38 – Caso 8 - Angio-TC mostrando alterações obstrutivas importantes e evidência de doença arterial coronariana avançada. ACD: artéria coronária direita; ADA: artéria descendente anterior esquerda; DG1: artéria coronária diagonal 1.

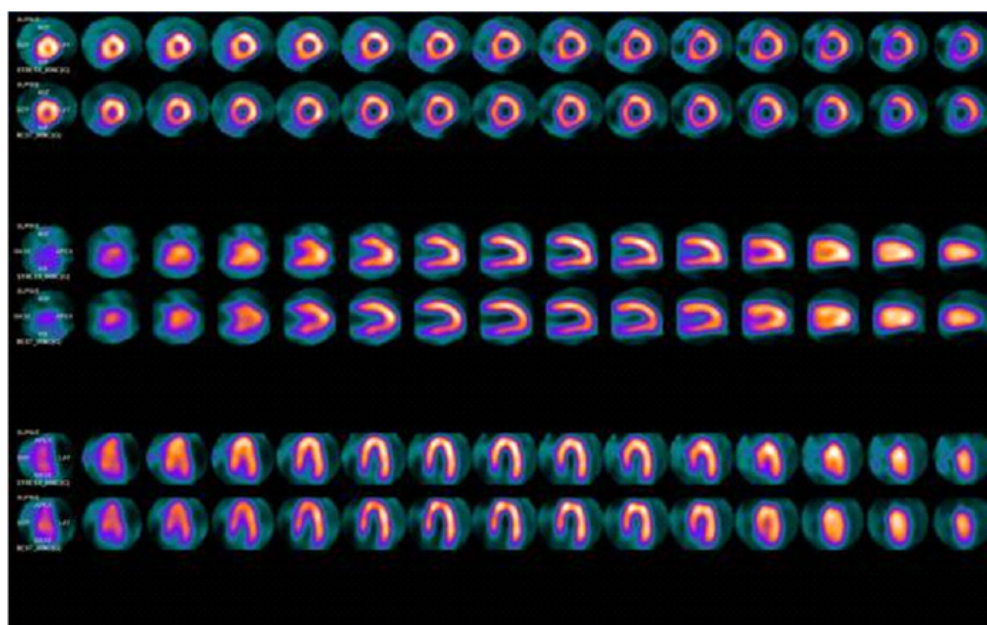


Figura 39 – Caso 8 - Cintilografia de perfusão do miocárdio dentro da normalidade. Imagens adquiridas em equipamento cardíaco dedicado equipado com detectores sólidos de cádmio, zinco e telúrio.

9. O paciente com angio-TC anormal e CPM anormal

História clínica: homem de 51 anos, com dor torácica atípica (nem sempre relacionada aos esforços). Dislipidemia e história familiar de DAC precoce (pai e irmão com IAM e óbito aos 53 anos). Encaminhado para angio-TC coronariana para excluir DAC obstrutiva como a causa dos sintomas.

Achados: a angio-TC evidenciou EC de 12,2 (índice de Agatston, percentil 67%), discreta aterosclerose não calcificada no tronco da coronária esquerda e placa ateromatosa parcialmente calcificada no terço médio do ramo descendente anterior (DA) (Figura 40), resultando em redução luminal moderada a importante (60% a 70%). Foi encaminhado à CPM associada ao estresse físico, exercitando 11 minutos no protocolo de Bruce, sem alterações significativas do segmento ST (Figura 41) e sem reprodução dos sintomas. A imagem da CPM evidenciou discreta hipocaptção transitória (isquemia) nas paredes anterosséptal, septal e no ápice VE (Figura 42).

Comentários: considerando-se paciente do sexo masculino com dor torácica estável, caracterizado como probabilidade intermediária pré-teste de DAC, estão indicados inicialmente os métodos não invasivos habituais de avaliação diagnóstica e prognóstica. Se o ECG de repouso é normal e existe capacidade informada de exercício (realização atividades de vida diária com gasto metabólico estimado > 5 METs), o TE passa a ter indicação consensual, sempre levando em conta suas limitações. No caso em discussão destaca-se a história familiar de DAC precoce,

informação clínica fundamental que não é habitualmente incorporada nos métodos tradicionais de estimativas de probabilidade pré-teste. Neste contexto, optou-se pela angio-TC coronariana, não só para descartar DAC obstrutiva (elevado VPN), que está presente em somente 23% dos pacientes sintomáticos na mesma faixa de probabilidade segundo o registro CONFIRM.²⁴⁰ Este demonstra menor prevalência observada de lesões de 50% e 70% à angio-TC em comparação à prevalência esperada calculada por algoritmos convencionais, estabelecendo-se o conceito que os algoritmos habituais de caracterização de probabilidade pré-teste ou esperada de eventos em períodos longos de seguimento, como Framingham, PROCAM, Diamond Forrester, SCORE, Risco Global, superestimam DAC. Da mesma forma e para a detecção de DAC precoce e não obstrutiva (presente em 34% dos pacientes deste mesmo registro), em especial em pacientes com história familiar. Esta estratégia de investigação já se mostrou efetiva, inclusive com provável redução de IAM,²⁵² como já discutido neste item, porém, deve-se tomar cuidado com o excesso de intervenções. Foi justamente este o papel da avaliação funcional com a CPM neste caso. A detecção e quantificação de isquemia são fundamentais na determinação do manejo deste paciente, já que apenas a presença de isquemia moderada a importante justificaria a estratégia mais invasiva, com revascularização, na ausência de angina refratária. Assim, iniciou-se neste caso o tratamento clínico otimizado, à semelhança de pacientes incluídos no estudo COURAGE.

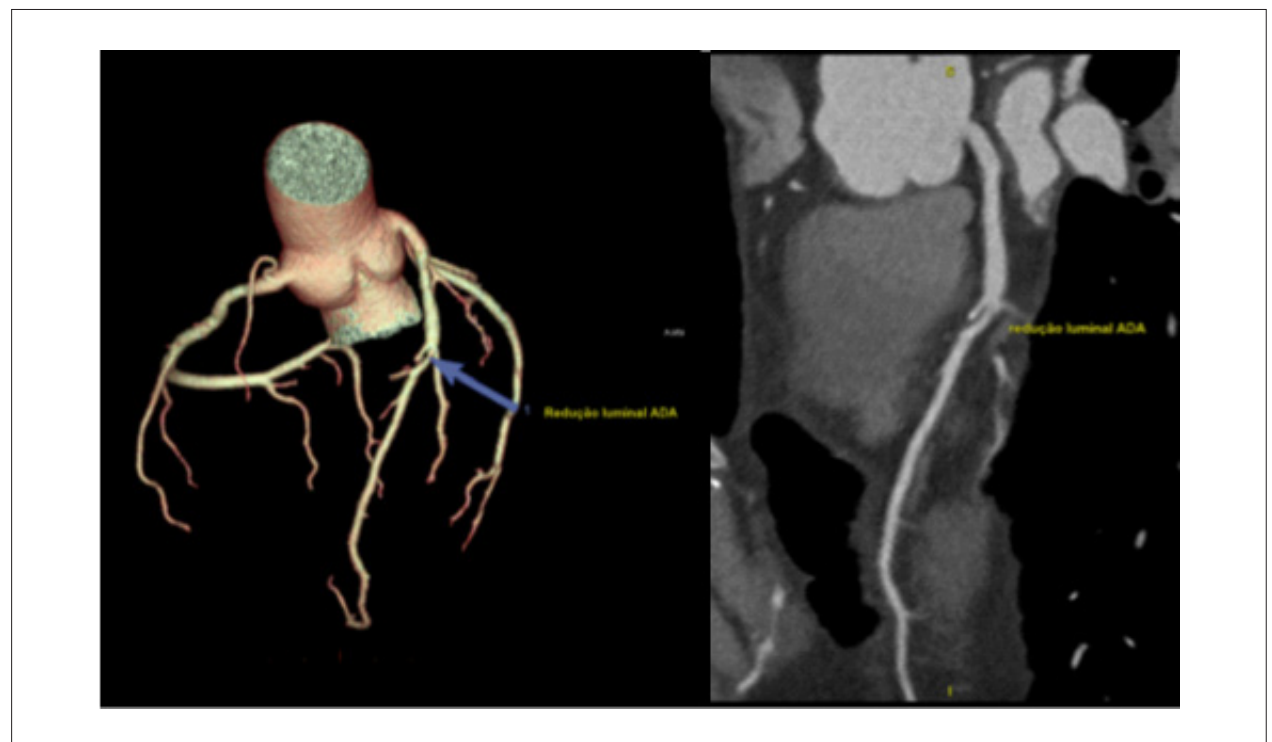


Figura 40 – Caso 9 - Angio-TC demonstra lesão luminal obstrutiva importante, com ausência de calcificação em artérias coronárias.

Atualização



Figura 41 – Caso 9 - Traçado de eletrocardiograma obtido no período de recuperação imediata, sem alterações significativas.

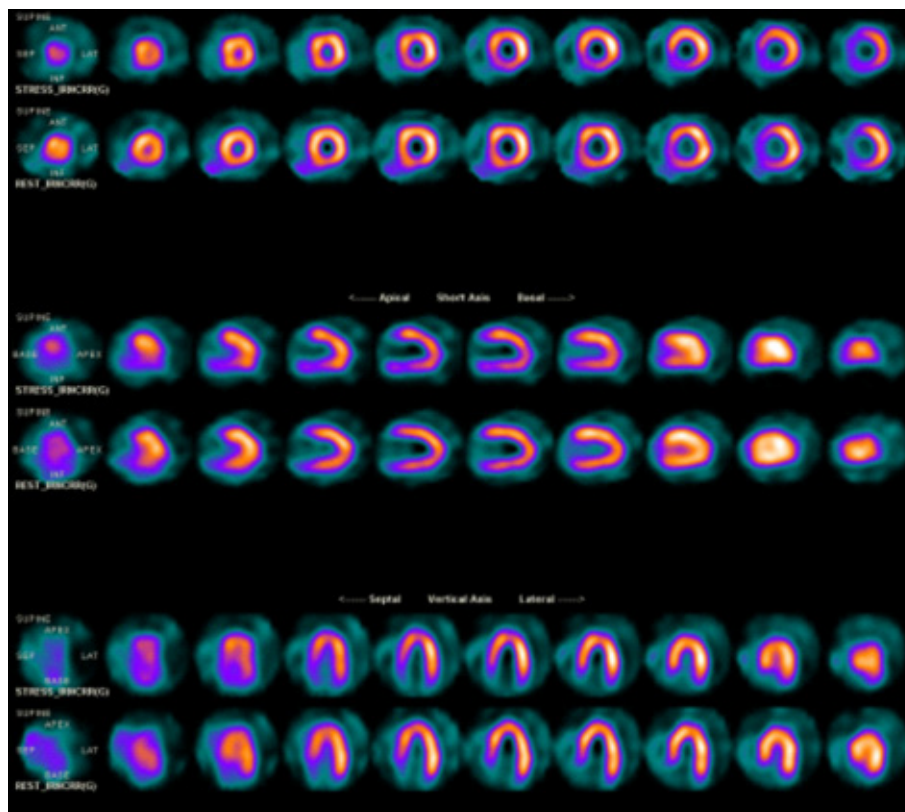


Figura 42 – Caso 9 – Cintilografia de perfusão do miocárdio demonstrando hipocaptção transitória de leve intensidade e pequena extensão, sugestiva de isquemia, nas paredes anteroseptal, septal e ápice. Imagens adquiridas em equipamento cardíaco dedicado (gama-câmara) equipado com detectores convencionais de cristais de iodeto de sódio.

10. Paciente com TE anormal, CPM normal e angio-TC anormal

História clínica: mulher de 67 anos, com fadiga aos esforços. Hipertensa, ex-tabagista e diabética há 1 ano. Encaminhada para CPM após TE anormal e de risco intermediário.

Achados: exercitou-se por 9 minutos no protocolo de Bruce, atingindo FC de 136 bpm (89% da FC máxima prevista para a idade), com desencadeamento de arritmias ao esforço (extrassístolia ventricular e supraventricular, além de períodos de TVNS). Infradesnível do segmento ST de até 3 mm em múltiplas derivações (Figura 43), mas assintomática. *Escore de Duke* = - 6, caracterizado como risco intermediário. CPM com ausência de sinais de isquemia (Figura 44). Considerando o perfil clínico e o achado de arritmia ventricular complexa (TVNS), em vigência de infradesnível descendente do segmento ST, a despeito de perfusão normal pela CPM, a opção clínica foi a solicitação de angio-TC, que evidenciou aterosclerose avançada (Figura 45) com EC de 829 pelo índice de

Agatston (percentil 97% de distribuição) e lesões não obstrutivas (< 30%) em múltiplos vasos.

Comentários: nesta paciente a análise do TE desempenha importante papel no direcionamento do caso. Apesar do estudo de CPM com o radiofármaco empregado (MIBI-^{99m}Tc) sem anormalidades, o que por si só determina excelente prognóstico de curto prazo, a presença de taquiarritmia ventricular ao esforço adiciona risco que não é incorporado na prática na avaliação de risco prognóstico pelo *escore de Duke*, bem como limita a análise do segmento ST, e pode gerar dúvida diagnóstica. Ressalta-se estudo da literatura que, ao incorporar a variável arritmia ventricular durante TE ao *escore de Duke* verificou aumento do poder de reestratificação em 30% dos pacientes.²³ Novamente podem surgir questionamentos relacionados à menor sensibilidade da CPM aparentemente normal no presente caso (resultado falso-negativo?). Ou ainda, será que diagnósticos diferenciais como miocardiopatias, doença específica do tecido de condução, entre outros, devem ser considerados adicionalmente? Apesar de DAC obstrutiva funcionalmente grave ser improvável com a CPM

Atualização



Figura 43 – Caso 10 - Traçado de eletrocardiograma demonstrando alterações isquêmicas do segmento ST e episódios de arritmias supraventriculares frequentes, além de período sugestivo de taquicardia ventricular não sustentada.

normal, os dados anatômicos da angio-TC complementam e esclarecem muitas destas dúvidas geradas pelos resultados conflitantes das duas provas funcionais. Uma alternativa seria realizar o EC, mas particularmente em pacientes sintomáticos, a avaliação mais detalhada da anatomia pela angio-TC, com quantificação do grau de obstrução e determinação da presença e extensão de aterosclerose não calcificada, adiciona valor prognóstico incremental.²⁵⁶ Neste caso específico, a presença de aterosclerose não obstrutiva,

mesmo com perfusão normal, denota prognóstico pior do que aquele de pacientes com perfusão normal e ausência de aterosclerose.²⁵⁷ Inclusive, a presença de aterosclerose em múltiplos segmentos, como é o caso apresentado, confere prognóstico semelhante ao de DAC obstrutiva uniarterial.²⁵⁰ Finalmente, a tradução clínica de tais achados pode ser resumida da seguinte forma: não há indicativos de que as alterações do TE sejam secundárias à isquemia, sem benefícios auferidos com intervenção coronária,

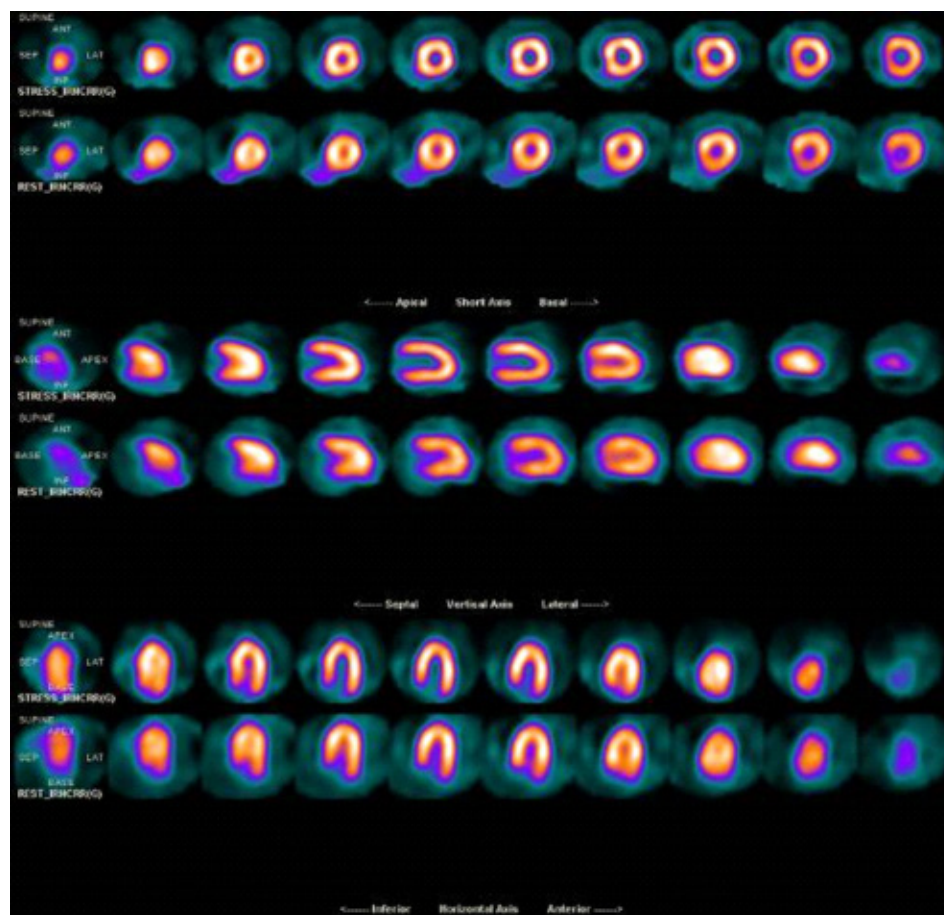


Figura 44 – Caso 10 - Cintilografia de perfusão do miocárdio com distribuição homogênea do radiofármaco pelas paredes do ventrículo esquerdo, considerada dentro dos limites normais. Imagens adquiridas em equipamento cardíaco dedicado (gama-câmara) equipado com detectores convencionais de cristais de iodeto de sódio. Reprodução com permissão de Vitola JV.²³⁴

quer percutânea quer revascularização cirúrgica. Deve ser orientada com tratamento agressivo de sua aterosclerose, alcançando metas lipídicas preconizadas por diretrizes atuais, além do rígido controle dos outros fatores de risco

modificáveis. O perfil atual da paciente confere prognóstico semelhante ao de uma paciente com DAC obstrutiva de um vaso no médio e longo prazo.

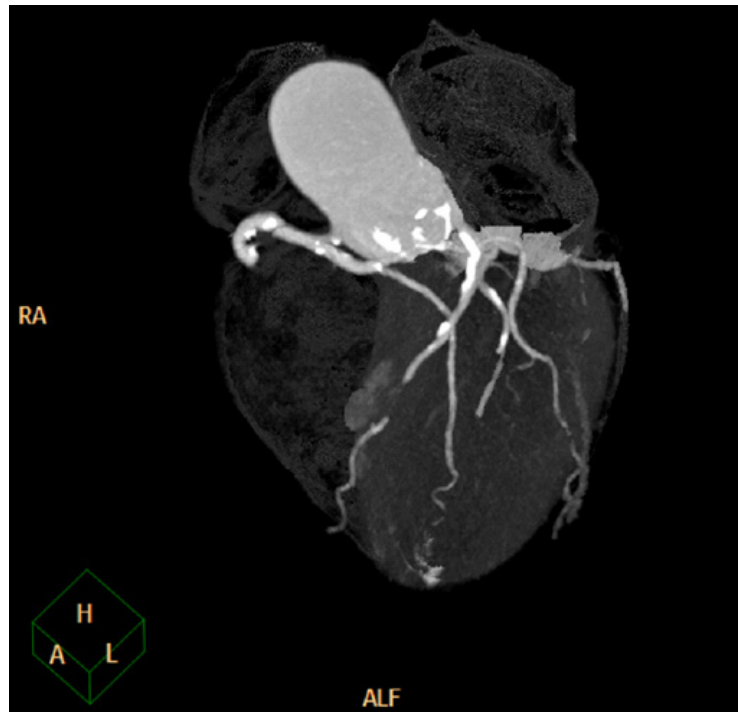


Figura 45 – Caso 10 - Angio-TC de coronárias mostrando importante aterosclerose coronariana, com calcificação multivascular. Reprodução com permissão de Vitola JV.²³⁴

11. Paciente incapaz de exercitar-se, CPM associada ao estímulo farmacológico com dipiridamol anormal e angio-TC mostrando DAC não obstrutiva – isquemia sugestiva de alteração por microcirculação

História clínica: mulher de 68 anos, com cansaço aos esforços. Hipertensa, obesa e diabética há 8 anos. Encaminhada à CPM por dificuldade de realizar teste com esforço físico.

Achados: tentativa de prova com esforço físico, exercitando-se por apenas 6 minutos no protocolo de Bruce, com FC pico = 115 bpm (75,6% do limite máximo previsto para a idade). A fase de esforço foi descontinuada por fadiga e dor nas panturrilhas, estabelecendo-se também a suspeita de incompetência cronotrópica. De modo alternativo, iniciado protocolo com dipiridamol, considerado alterado por infradesnível do segmento ST de 1,0 mm, em duas derivações, após o término da administração intravenosa do fármaco (Figura 46). A CPM foi considerada anormal por hipocaptação transitória sugestiva de isquemia, envolvendo as paredes anterior e anterolateral (porção médio distal, predominantemente) do VE, em intensidade moderada e média extensão, caracterizando carga isquêmica discreta a moderada, além da função VE esquerda preservada (Figura 47). Considerando o perfil de risco clínico elevado e os achados de provável incompetência cronotrópica, alteração

do segmento ST com dipiridamol e isquemia em território de descendente anterior, optou-se por complementação com angio-TC, que evidenciou aterosclerose não calcificada e não obstrutiva, com EC de zero e lesão discreta (< 30%) no ramo DA.

Comentários: exemplo clássico de paciente sintomática, com combinação de fatores que associados podem resultar em fenômenos de disfunção endotelial e da microcirculação, com consequente quadro de isquemia miocárdica. Tal condição fisiopatológica há pouco mais de uma década teria desencadeado estudo cineangiocoronariográfico para descartar DAC obstrutiva. Como consequência, frequentemente eram observadas coronárias “normais” ou denominado “cateterismo branco”. Com os achados descritos encontrados nestas populações específicas, em especial do sexo feminino, o emprego recente do termo “doença isquêmica do coração” passa expressar de modo mais adequado as condições de aterosclerose obstrutiva, disfunção endotelial e da microvasculatura. Recente revisão publicada em 2015 por Pepine et al.,²⁵⁸ descreve as importantes diferenças do espectro da DAC em ambos os sexos, apontando que mulheres sintomáticas tem menos prevalência de DAC obstrutiva do que homens com os mesmos sintomas. Por outro lado, tendem a ter mais disfunção microvascular, erosão de placas e formação de

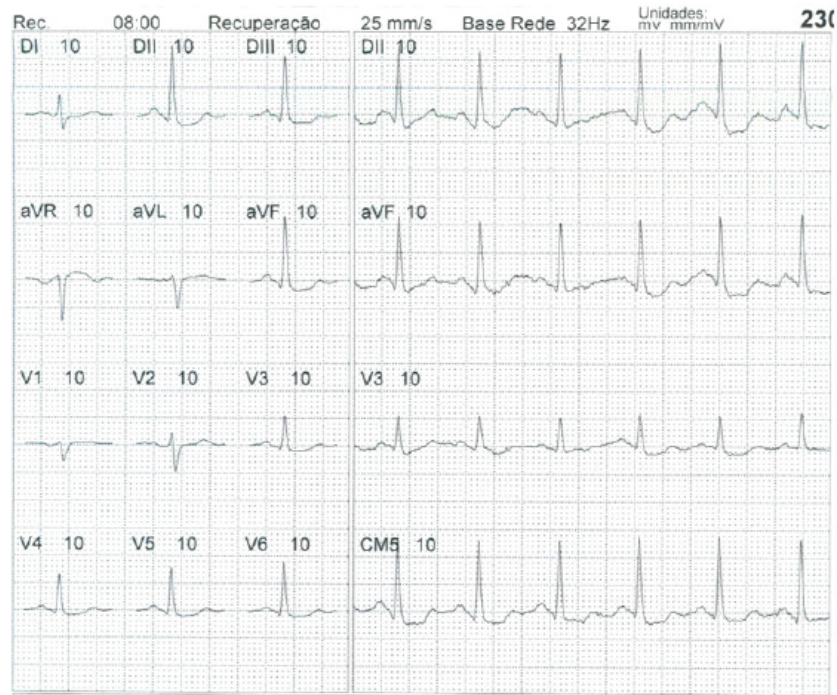


Figura 46 – Caso 11 - Traçado de eletrocardiograma com alterações isquêmicas do segmento ST após dipiridamol.

trombos. Neste caso específico destacam-se os fatores: sexo feminino, obesidade, DM, com provas funcionais alteradas (tanto o ECG pós-dipiridamol, quanto a imagem de perfusão da CPM) e DAC não obstrutiva pela angio-TC. Com tal combinação de características individuais, especialmente com disfunção endotelial e reserva de fluxo coronariano (RFC) reduzida, associados à DAC não obstrutiva, o risco de eventos cardiovasculares é significativamente maior e similar ao de indivíduos com DAC obstrutiva, mas sem indicação

de revascularização.²⁵⁹ Assim, como a prevalência de DAC obstrutiva é menor em mulheres, a angio-TC vem crescendo como método diagnóstico preferencial para exclusão de DAC obstrutiva em pacientes com probabilidade intermediária, especialmente com limitações ao teste de esforço físico.²⁶⁰ Na discussão apresentada, a combinação dos dados funcionais (isquemia) e anatômicos (DAC não obstrutiva) foram essenciais para o diagnóstico de disfunção endotelial e para guiar o manejo terapêutico.

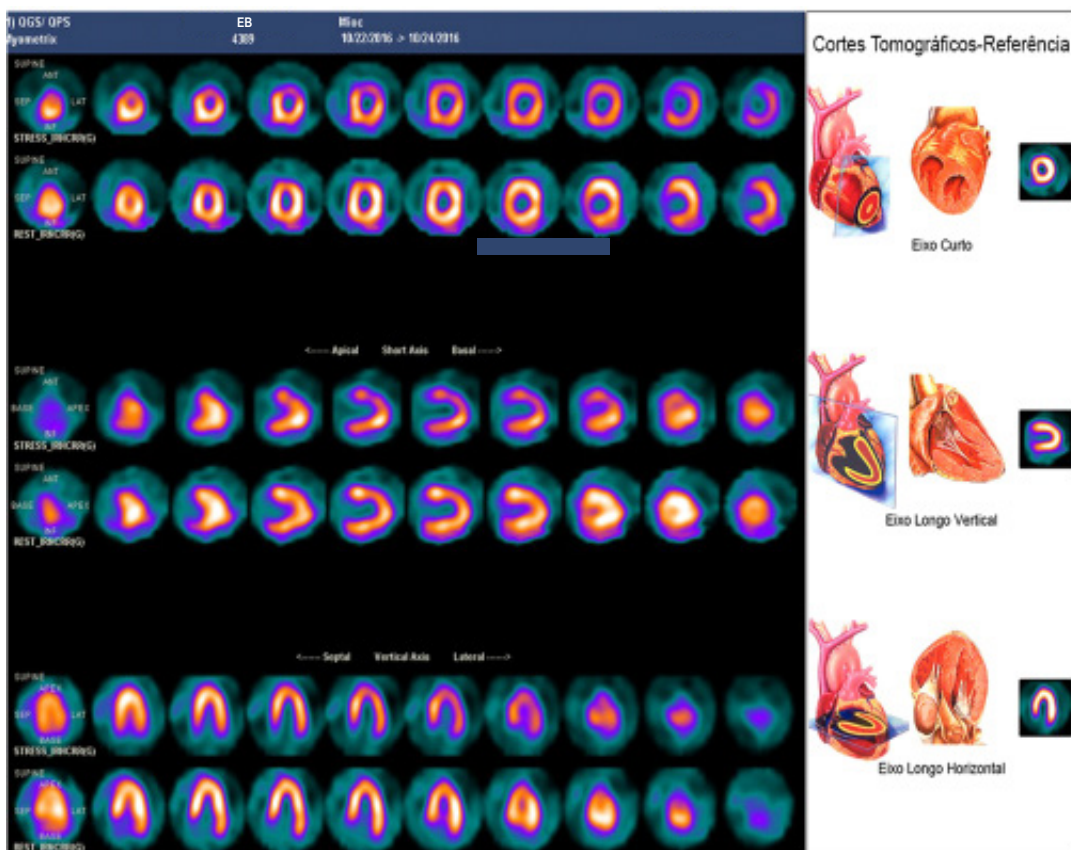


Figura 47 – Caso 11 - Cintilografia de perfusão do miocárdio demonstrando carga isquêmica moderada em parede anterior, estendendo-se à parede anterolateral do ventrículo esquerdo. Imagens adquiridas em equipamento cardíaco dedicado (gama-câmara) equipado com detectores convencionais de cristais de iodeto de sódio.

12. TE anormal caracterizado como risco intermediário e CPM anormal com indicadores de alto risco

História clínica: homem de 69 anos, com dor precordial aos grandes esforços há 4 meses. Hipertenso, ex-tabagista, encaminhado à CPM por TE alterado, com escore de Duke intermediário.

Achados: paciente realizou 9,5 minutos no protocolo de Bruce, referindo dor anginoso não limitante no pico do esforço e infradesnível descendente do segmento ST de 1,0 mm, medido no ponto J, em múltiplas derivações, de duração prolongada, durante a etapa de recuperação (Escore de Duke = +0,5) (Figura 48). As imagens de perfusão evidenciam hipocaptação transitória no septo e no ápice do VE, induzida pelo exercício, de intensidade acentuada e média extensão (carga isquêmica moderada), associada a componente de hipocaptação persistente no território descrito. Observam-se acinesia apical e septal

(distal predominante) após o esforço, bem como dilatação transitória aparente da cavidade ventricular esquerda e captação de MIBI-^{99m}Tc em paredes do VD, marcadores adicionais de gravidade (Figura 49).

Comentários: exemplo de concordância entre os métodos funcionais na detecção da isquemia, mas com as imagens cardíacas adicionando informações comparadas ao TE isoladamente (escore de Duke de risco intermediário), que denominamos “valor prognóstico incremental”. A quantificação de isquemia pela CPM reestratifica este paciente para alto risco. Nessa situação, os procedimentos de revascularização poderiam ser considerados com base nas evidências atuais, mas pendentes ainda os resultados do estudo randomizado ISCHEMIA (reportar-se ao item 2 desta diretriz). O caso é complementar à discussão elaborada no caso 1, em que as imagens não invasivas com a CPM adicionam valor prognóstico e orientam o manejo do paciente.

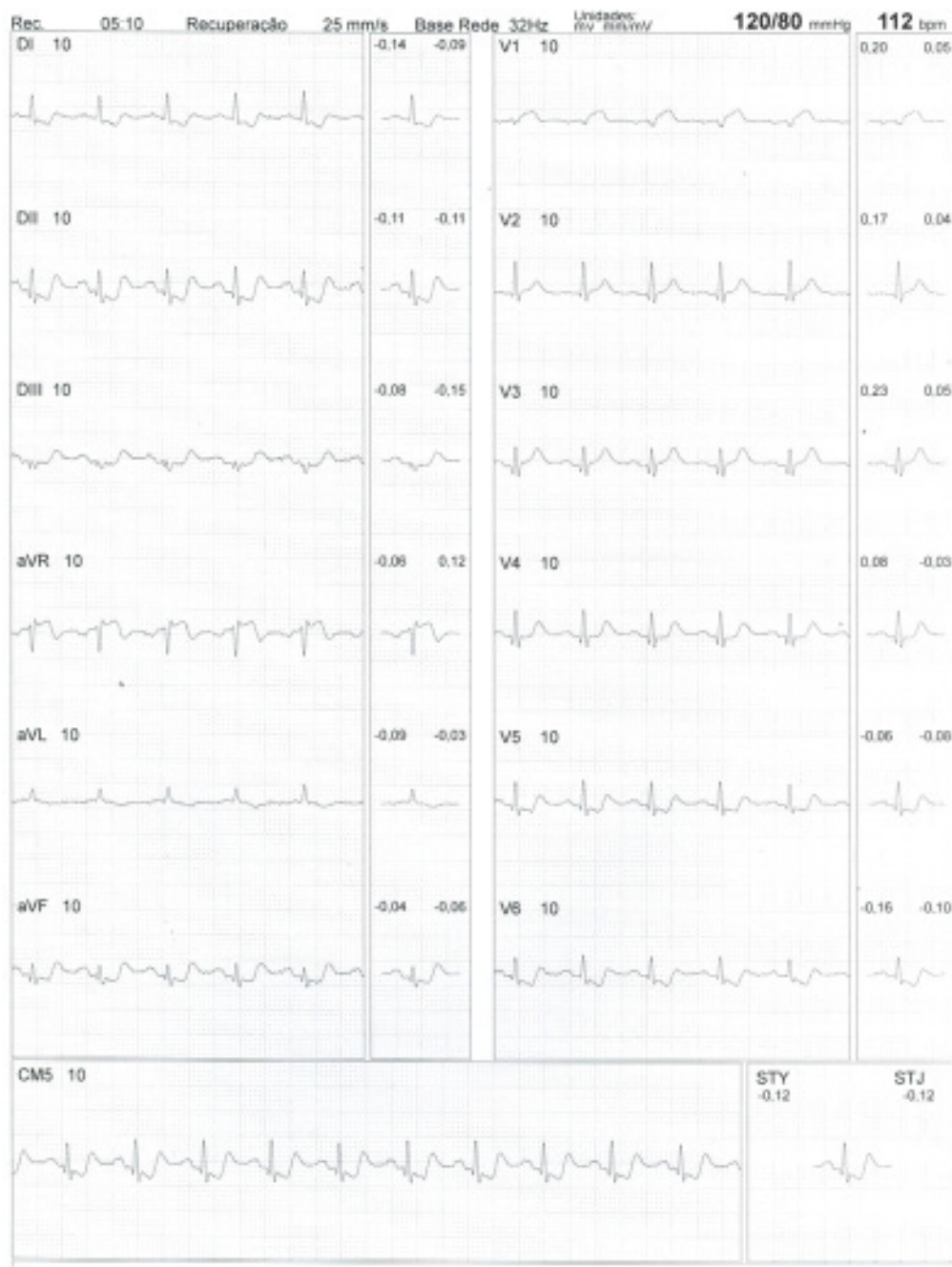


Figura 48 – Caso 12 - Eletrocardiograma mostrando alterações isquêmicas prolongadas à fase tardia da recuperação, ressaltando-se a presença de supradesnível de segmento ST em V1.

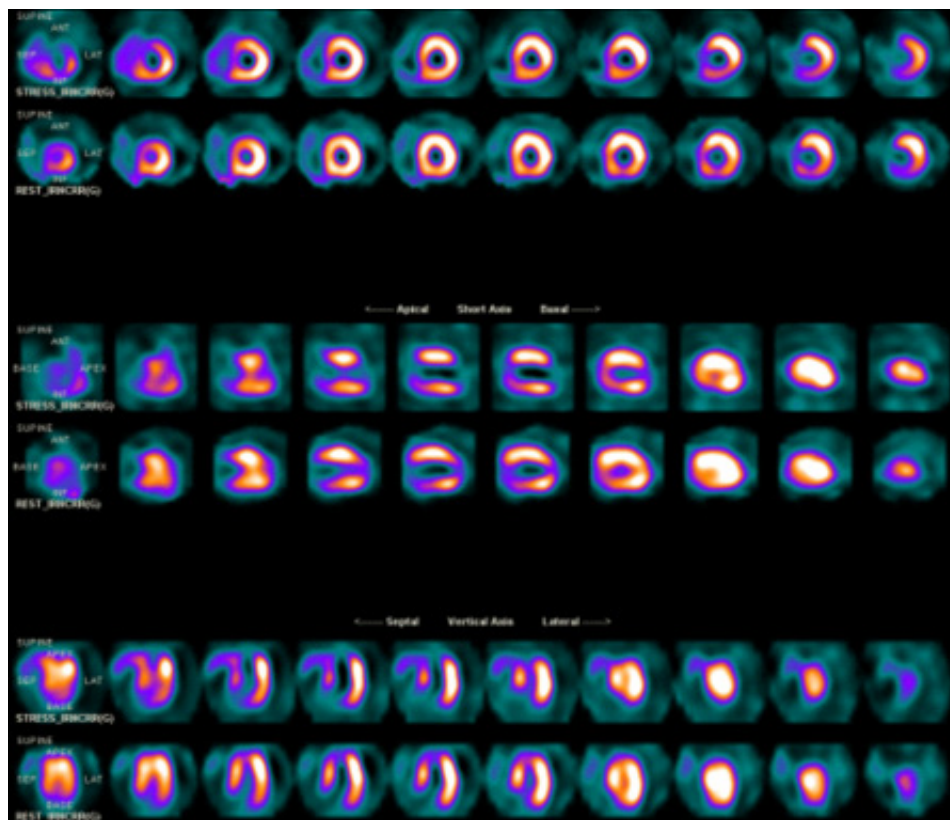


Figura 49 – Caso 12 - Cintilografia de perfusão do miocárdio evidenciando achados isquêmicos importantes (hipocaptação transitória induzida pelo estresse), com indicadores de alto risco, envolvendo o território da artéria descendente anterior. Imagens adquiridas em equipamento cardíaco dedicado (gama-câmara) equipado com detectores convencionais de cristais de iodeto de sódio.

10. Avaliação de Viabilidade Miocárdica pela Cintilografia de Perfusão Miocárdica

10.1. Introdução

Em alguns pacientes com DAC crônica e disfunção ventricular, a revascularização pode melhorar de modo significativo os sintomas, a função ventricular e a mortalidade. As condições fisiopatológicas e mecanismos agudos e crônicos de adaptação à redução temporária do fluxo coronário incluem o atordoamento, hibernação e pré-condicionamento, de modo isolado ou coexistindo no mesmo paciente.²⁶¹ Por conseguinte, a avaliação da viabilidade miocárdica é importante no processo de decisão terapêutica dos pacientes com disfunção ventricular (grau de recomendação ou classe I – nível de evidência B) naqueles sem angina,²⁶²⁻²⁶⁶ pois a melhora funcional não ocorrerá na presença de fibrose. Várias técnicas de imagem não invasivas são disponíveis para a detecção do miocárdio viável, entre elas a ecocardiografia de estresse com dobutamina, a ressonância cardíaca e as imagens nucleares com SPECT ou PET. Essas avaliam diferentes características do miocárdio viável e por isso, apresentam variações na sensibilidade e especificidade.²⁶¹ Na CPM técnica SPECT o emprego do

tálio-201 (²⁰¹Tl) é método estabelecido para a avaliação da perfusão miocárdica e integridade da membrana celular, sendo que quando comparado aos outros radiofármacos e técnicas disponíveis, torna-se de escolha para determinação de viabilidade.^{267,268}

Adicionalmente e ao lado destas técnicas não invasivas que objetivam informações funcionais e/ou anatômicas e que compõem a base para a abordagem da fisiopatologia da IC subjacente, apropria-se também a TC de múltiplos detectores.

No entanto, a seleção das modalidades de imagem que se propõem ao estudo da ICC e, especificamente, da presença de viabilidade no miocárdio disfuncional, depende da informação clínica que é necessária para o manejo médico adequado dos pacientes (Tabela 26), com questionamentos e afirmações inerentes:

- A causa etiológica da cardiomiopatia em questão é isquêmica ou não?
- Nos pacientes considerados “isquêmicos” a necessidade de revascularização deve ser avaliada, frente às caracterizações da quantidade de miocárdio em risco/viabilidade.
- A abordagem evolutiva da função ventricular esquerda e a possibilidade de remodelamento são elementos de

Tabela 26 – Situações clínicas em que a cardiologia nuclear deve ser preferencialmente considerada na pesquisa de viabilidade miocárdica e nesta ordem de seleção: PET com FDG-18F, cintilografia de repouso com tório-201 e protocolo de reinjeção, cintilografia de repouso com MIBI / sestamibi-Tc99m sensibilizada com nitrato oral

- Avaliação da extensão / localização do miocárdio disfuncional em risco, por hipoperfusão importante (miocárdio hibernante).
- Situações clínicas em que se busca sensibilidade na pesquisa de viabilidade
- Contra-indicações ao uso da RM: portadores de marca-passo ou cardiodesfibriladores não compatíveis com ressonância: cliques cerebrais; implantes cocleares; fragmentos metálicos nos olhos; insuficiência renal
- Condições limitadoras de aquisição das imagens por RM: claustrofobia, ritmo cardíaco irregular, dispneia com intolerância ao decúbito dorsal prolongado
- Disponibilidade do método e expertise local

FDG-¹⁸F: fluorodeoxiglicose marcada com flúor-18; PET: tomografia por emissão de pósitrons; RM: ressonância magnética.

análise obrigatória dentro do processo de decisão clínica;²⁶⁹ entre outros, como regurgitação mitral secundária,²⁷⁰ dispositivos implantáveis como desfibriladores e/ou terapia de resincronização.²⁷¹

- Ainda, quando a etiologia da disfunção ventricular esquerda, considerada como magna para a decisão terapêutica, é colocada obrigatoriamente em discussão, verifica-se que a maioria dos pacientes terão cardiomiopatia isquêmica. Dados de 24 estudos multicêntricos sobre ICC, publicados em revista de alto impacto no período de 1986 a 2005 e resumidos em 2006, com inclusão de 43.568 indivíduos, evidenciaram 62% de prevalência de DAC, frequência esta provavelmente subestimada em função da não realização de cinecoronariografia em todos os pacientes.²⁷²

10.2. Morfologia

Inicialmente estabeleceu-se que a recuperação da função ventricular, quando o miocárdio hibernado era revascularizado, deveria indicar que as mudanças estruturais eram ausentes ou mínimas, como se observou em modelos experimentais de miocárdio atordado. No entanto, desde o início da década de 1980, sabe-se que os segmentos miocárdicos cronicamente disfuncionais demonstram mudanças morfológicas distintas à microscopia.²⁷³

Existe combinação de miócitos normais, atrofiados e hipertrofiados, com ou sem evidência de necrose. A microscopia eletrônica mostra perda e/ou desorganização de miofilamentos e alterações no retículo sarcoplasmático e mitocôndrias. Essas mudanças estruturais podem contribuir para a lenta recuperação funcional após revascularização.²⁷⁴

10.3. Avaliação do Miocárdio Viável

A diferenciação entre a presença ou ausência de viabilidade é altamente relevante nos pacientes que estão sendo considerados para revascularização. Muitos que demonstram viabilidade associada à disfunção grave do VE ainda podem ser candidatos à revascularização e não ao transplante cardíaco.²⁷⁵

10.4. Fisiopatologia e Definições

- O termo miocárdio viável, independentemente do estado contrátil do miocárdio, deve ser entendido de modo diferente no contexto da ICC e pesquisa de viabilidade,

uma vez que o objetivo maior é prever a melhora da função ventricular esquerda após revascularização.

- A disfunção contrátil persistente do VE pode estar relacionada à hibernação e/ou atordoamento crônicos, não somente associada a tecido fibrótico. A revascularização pode melhorar a função e a sobrevida se o miocárdio disfuncional é ainda viável. A melhora funcional não ocorrerá na presença de fibrose.
- O ponto inicial para discussão de viabilidade implica em disfunção regional, detectada por vários métodos não invasivos, entre os quais a ecocardiografia como linha inicial de investigação.
- A diferenciação entre hibernação e atordoamento pode ser estabelecida com base no fluxo sanguíneo para o miocárdio. Enquanto na hibernação o fluxo de repouso é cronicamente diminuído, no miocárdio atordado pode ainda estar preservado, mas com reserva de fluxo comprometida.¹⁹
- Clinicamente, a separação entre as duas condições fisiopatológicas pode não ser sempre factível, mas também nem sempre é necessária, considerando-se que ambas as entidades requerem revascularização para que haja melhora na função ventricular. As áreas acometidas passam a ser referidas como miocárdio viável ou miocárdio em risco.²⁷⁶
- No entanto, a situação de coexistência entre miocárdio normal e formação de cicatriz subendocárdica não resultará em melhora da função, sendo agora considerada como área de miocárdio viável não exposto a risco (“non jeopardized”).
- A maior experiência na avaliação da viabilidade tem sido obtida com imagens nucleares, empregando-se a SPECT e PET, com avaliação da perfusão e metabolismo. Ainda, com SPECT, as integridades da membrana celular e mitocondrial podem ser caracterizadas.
- Tem sido demonstrado que 40% a 50% dos segmentos disfuncionais sem reserva contrátil podem ainda ter preservados a perfusão e o metabolismo, com alguns recuperando função após procedimentos de revascularização. A perda de reserva contrátil é associada com dano estrutural de maior gravidade e formação de fibrose.
- Vários padrões de viabilidade têm sido reconhecidos em áreas de disfunção contrátil: I) qualquer região com > 50% de captação do radiofármaco nas imagens de repouso; II)

Atualização

qualquer defeito perfusional com > 10% de aumento da captação nas imagens tardias.²⁷⁷ No entanto, ressalta-se que áreas com > 50% de captação, frequentemente, não melhoram função, uma vez que tais regiões contêm mistura de miocárdio normal e cicatriz não transmural.

- A captação e retenção dos traçadores (sestamibi, tetrofosmin, marcados com tecnécio-99m) depende da perfusão, integridade da membrana celular e função das mitocôndrias, sendo que captação > 50% a 60% do radiofármaco em áreas disfuncionais, observada nas imagens de repouso, é, frequentemente, utilizada como sinal de viabilidade.

10.5. Protocolos Mais Frequentemente Utilizados^{24,278,279}

1. Estresse e redistribuição – duas etapas ou séries de aquisição de imagens/uma injeção de ²⁰¹Tl: técnica convencional com a aquisição das imagens entre 2 e 10 minutos (máximo 15 minutos) após injeção de ²⁰¹Tl no pico do estresse (*primeira etapa*). Essas refletem a *distribuição* inicial do radioisótopo dependente do fluxo sanguíneo e, portanto, o fluxo miocárdico regional. Após 2 a 4 horas da administração intravenosa inicial do radioisótopo, agora na condição de repouso (*segunda etapa*) nova série de imagens é obtida, representando a “*fase de redistribuição*”, relacionada à troca contínua de ²⁰¹Tl entre o miocárdio e o compartimento extracelular. Esse protocolo foi designado para a pesquisa de isquemia, não sendo suficiente para caracterização de viabilidade, pois tecidos viáveis podem não exibir melhora da captação do radiofármaco (reversibilidade) no tempo convencional para a aquisição das imagens de redistribuição, dando a aparente impressão de ser hipocaptação persistente do radioisótopo ou fibrose.

2. Estresse/redistribuição e reinjeção – três etapas ou séries de aquisição de imagens/duas injeções de ²⁰¹Tl (Figura 50B): adicionalmente ao protocolo convencional, que é representado somente por uma injeção de ²⁰¹Tl no estresse (em dose até 3,0-3,5 mCi), inclui a *reinjeção* de ²⁰¹Tl (geralmente na dose de 1 mCi) imediatamente após a fase de redistribuição, objetivando a elevação da concentração sanguínea do radioisótopo, com aquisição de nova série de imagens, que pode variar temporalmente (entre 6 a 24 horas). Evidencia-se que até 50% das regiões com defeitos perfusionais aparentemente “fixos ou persistentes” melhoram a captação relativa do radioisótopo, informações estas preditivas de melhora da função regional após revascularização. Áreas com hipocaptação mantida ou acentuada após reinjeção evidenciam baixa probabilidade de recuperação da função ventricular. Outras variações são ainda demonstradas nas Figuras 50C e D.

3. Estresse/redistribuição e imagens tardias – três etapas ou séries de aquisição de imagens/uma injeção de ²⁰¹Tl (Figura 50A): com a adição de *imagens tardias* de 24 horas após a injeção de ²⁰¹Tl na fase de estresse ou *distribuição* (*primeira etapa*), possibilita-se maior tempo para a ocorrência do fenômeno da redistribuição e, conseqüentemente, aumento na captação miocárdica do

radiofármaco. A técnica evidencia bom valor preditivo para melhora da função ventricular após revascularização, mas VPN subótimo em função de qualidade técnica da imagem obtida após esse período, bem como em razão de alguns pacientes não demonstrarem redistribuição em tempos muito prolongados.

4. Repouso/redistribuição – duas etapas ou séries de aquisição de imagens/uma injeção de ²⁰¹Tl no repouso:

neste protocolo é eliminada a fase de estresse, dentro do conhecimento da condição fisiopatológica de variação temporal do fluxo coronário em miocárdios hibernantes ou em pacientes instáveis, implicando em defeitos perfusionais que podem ocorrer em imagens de estudos em repouso, com redistribuição nas imagens tardias. Estudos qualitativos utilizando o protocolo de *repouso – redistribuição*, para a avaliação da eficácia da revascularização, evidenciaram que a maioria das regiões miocárdicas com defeitos reversíveis em período pré-operatório apresentaram normalização pós-operatória da perfusão e/ou melhora da função ventricular. No entanto, algumas regiões viáveis podem não apresentar redistribuição, mesmo nas imagens de 24 horas, a não ser que os níveis sanguíneos de ²⁰¹Tl se elevem após reinjeção. De modo prático, a maioria das informações clínicas necessárias no processo de decisão médica, relativas ao estudo de viabilidade, têm sido obtidas na sequência *estresse-redistribuição-reinjeção*, não sendo, geralmente necessárias imagens tardias. Não há consenso estabelecido quanto à acurácia da sestamibi-^{99m}Tc em repouso na detecção de viabilidade, com alguns trabalhos evidenciando captação semelhante de ²⁰¹Tl e sestamibi-^{99m}Tc (avaliação quantitativa) em pacientes com AI e disfunção ventricular esquerda. Observa-se também valor preditivo satisfatório para a melhora na contratilidade das paredes ventriculares após revascularização, similar ao ²⁰¹Tl.²⁸⁰ A administração de nitratos prévia à injeção do radiofármaco e objetivando a melhora do fluxo miocárdico de repouso parece melhorar a acurácia para a detecção de viabilidade miocárdica.²⁸¹

10.6. Tomografia por Emissão de Pósitrons^{282,283}

Exame não invasivo de referência para a detecção de viabilidade miocárdica, pois oferece informações simultâneas de perfusão e metabolismo do miocárdio. Em condições normais de jejum e metabolismo aeróbico, em repouso, os ácidos graxos livres (AGL) de cadeia longa representam em torno de 65% a 70% do suprimento energético para o músculo cardíaco, com pequena participação da glicose (15% a 20%).²¹ Já em condições pós-prandiais, a glicose passa a representar o substrato preferido. Na presença de isquemia, o metabolismo oxidativo de AGL está diminuído e a glicose também se torna o substrato preferencial para o miocárdio. Dessa maneira, mesmo que a energia produzida por glicólise anaeróbica não seja suficiente para manter a contratilidade miocárdica, ela é vital para a preservação da integridade da membrana celular, característica do miocárdio disfuncionante, porém viável. Alguns emissores de pósitrons como o flúor 18, marcando substância análoga da glicose ou a fluorodeoxiglicose (FDG), podem ser utilizados para a avaliação do miocárdio viável (ou

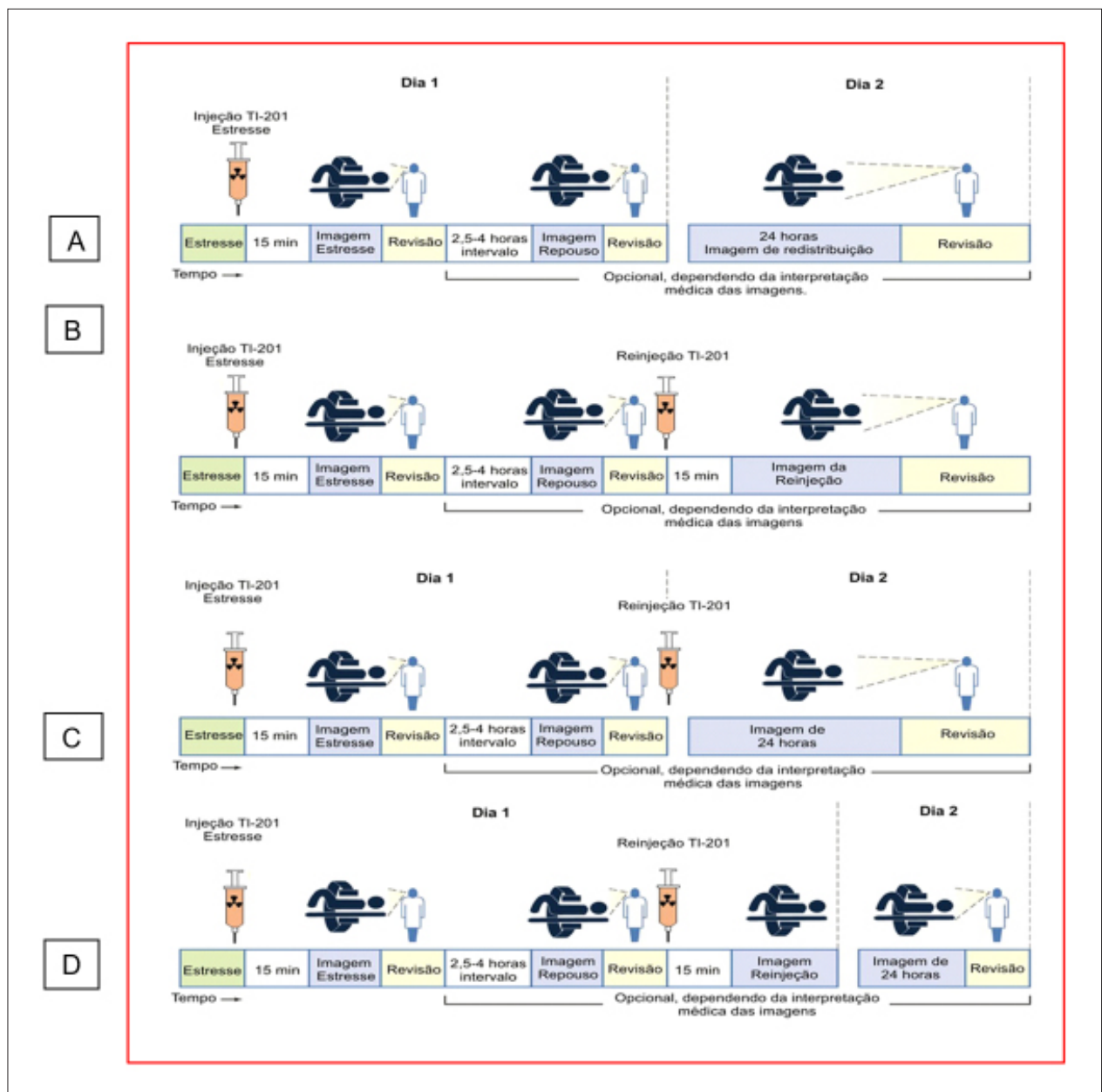


Figura 50 – Protocolos de imagem com o emprego com tálio-201 (^{201}Tl) para a caracterização de viabilidade do miocárdio. Em A, representação da sequência clássica para definição de isquemia (Dia 1), com injeção da dose aproximada de 3 a 4 mCi no estresse, sem reinjeção posterior, adicionando-se nova aquisição de imagens após 24 horas (Dia 2); Em B, C e D, ressalta-se a necessidade de reinjeção de ^{201}Tl com dose aproximada de 1 mCi e sequência conforme demonstrado nos esquemas propostos.

hibernante), que é definido como tecido metabolicamente ativo, na presença de defeito de perfusão coincidente. O $\text{FDG-}^{18}\text{F}$ penetra nas células do miocárdio pelo mesmo mecanismo de transporte da glicose e, após fosforilação para FDG-6-P , permanece no meio intracelular proporcionalmente à taxa glicolítica, refletindo a quantidade de tecido viável. Os pacientes são tipicamente preparados para a imagem com a administração de uma sobrecarga de glicose e doses subsequentes de insulina, previamente à injeção intravenosa de 5 a 15 mCi de $\text{FDG-}^{18}\text{F}$. A imagem é adquirida em 45

a 90 minutos após a administração do traçador, tendo duração de, aproximadamente, 15 a 30 minutos. Uma TC de baixa dose é necessária para correção de atenuação. A combinação das imagens de perfusão e metabolismo pelo PET tem sensibilidade de 88% e especificidade de 74% para viabilidade miocárdica.²⁸⁴ Há algumas diferenças em diabéticos, que passam a ter como preferencial a avaliação da viabilidade com ^{201}Tl ou agentes ligados ao $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Torna-se importante lembrar ainda que o radioisótopo flúor-18 ou ^{18}F é produzido em ciclotron, consistindo do bombardeamento

Atualização

de água enriquecida marcada com oxigênio-18 ou ^{18}O e decaindo por emissão de pósitrons, com faixa de energia de 511 KeV (kilo elétron volt ou KeV). Sua meia-vida é de 110 minutos, possibilitando a melhor resolução espacial entre todos os radiotraçadores utilizados em PET.

Quando se analisa por PET de modo conjunto o *metabolismo* com FDG- ^{18}F e a *perfusão* (para esta, emissores de pósitrons não estão disponíveis em nosso meio na prática clínica) observa-se ótimo valor preditivo para recuperação funcional. Tipicamente, as medidas de FSM são realizadas com rubídio-82 (^{82}Rb) ou amônia marcada com nitrogênio-13 (amônia- ^{13}N ou $^{13}\text{NH}_3$). Com base no conceito de miocárdio hibernante, segmentos com *perfusão reduzida*, mas com *captação de FDG preservada* (*padrão discordante ou mismatch*), são classificados como *viáveis*, com melhora funcional após revascularização adequada. No entanto, quando a *perfusão e captação de FDG* estão *diminuídas* ou aparentemente ausentes (*padrão concordante ou match*) refletem ausência de viabilidade (áreas de fibrose), sem melhora após revascularização. Finalmente, a abordagem combinada do *fluxo sanguíneo-FDG discordante* tem sido amplamente documentada como preditora de melhora regional da motilidade pós-revascularização, assim como a melhora dos sintomas de IC, da capacidade de exercício e prognóstico. O estudo PARR-2 (PET and recovery after revascularization)²⁸⁵ que continua sendo o único estudo prospectivo randomizado para avaliar o benefício de resultados de uma estratégia de gerenciamento assistido por PET, em pacientes com disfunção grave do VE, avaliou 430 indivíduos randomizados para estudo de *viabilidade com PET* ou *tratamento convencional sem o emprego da PET*. Os resultados da análise primária após 12 meses de acompanhamento mostraram uma tendência para o

melhor resultado na coorte PET FDG-assistida, que não atingiu significância estatística. No entanto, análise *post-hoc*, incluindo apenas pacientes em que houve adesão à estratégia de gestão recomendada com base nos achados do PET FGD, mostrou melhora significativa na mortalidade com a abordagem assistida por PET, quando comparada com os cuidados padrão. Di Carli et al.,²⁸⁶ demonstraram que pequenas áreas de miocárdio viável (superior a 5%) identificadas pela PET já estratificam pacientes em subgrupo de alto risco de eventos cardíacos em um ano. Igualmente, estudos de viabilidade comparativos entre PET e SPECT com ^{201}Tl demonstraram concordância de resultados em 80% dos casos.

10.7. Informações Adicionais Baseadas em Evidências dentro do Processo de Decisão Médica para o Paciente com Insuficiência Cardíaca Congestiva, Diminuição da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo e Miocárdio Viável

Em clássica metanálise envolvendo 24 estudos e 3.088 pacientes (fração de ejeção do ventrículo esquerdo – FEVE $32\% \pm 8\%$), com emprego de diversos métodos de imagem, demonstrou-se que pacientes com viabilidade apresentaram redução significativa de mortalidade quando foram comparados os tratamentos revascularização cirúrgica × tratamento clínico, sem benefícios para ambos os grupos quando na ausência de viabilidade (Figura 51).²⁸⁷

No entanto, estudo multicêntrico recente, de caráter prospectivo e randomizado denominado STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*)²⁸⁸ não conseguiu mostrar benefício de mortalidade entre pacientes randomizados para

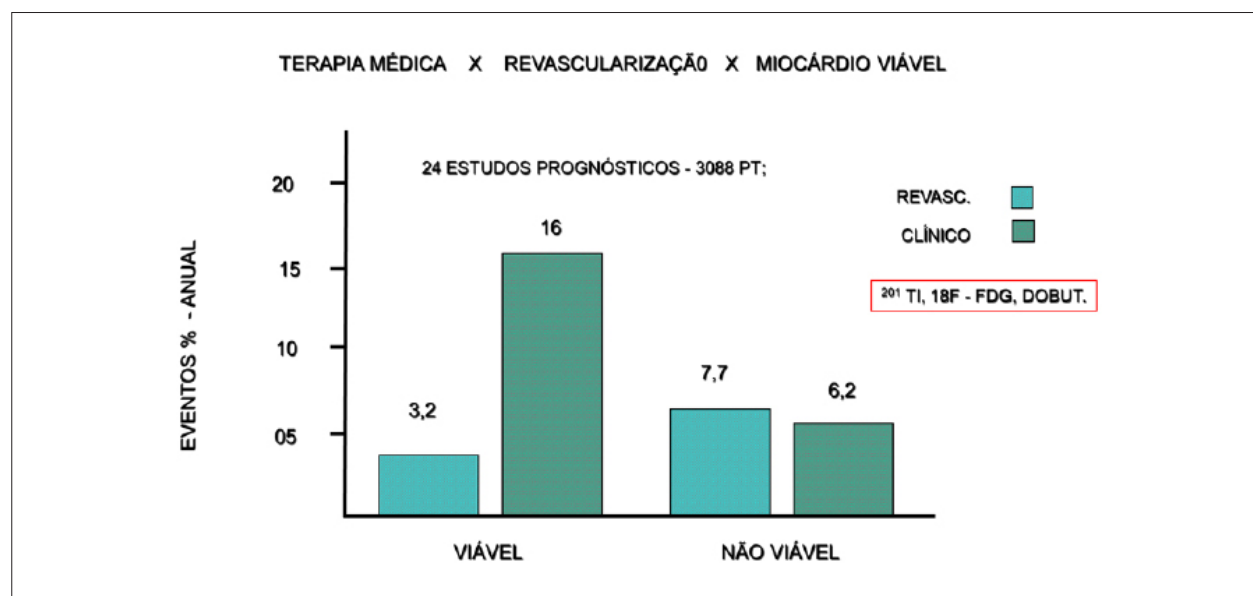


Figura 51 – Estudos prognósticos em pacientes com doença arterial coronária crônica e disfunção ventricular esquerda graves avaliando sobrevida tardia com revascularização versus terapia médica após pesquisa de viabilidade por testes não invasivos. ^{201}Tl : tâlio-201; FDG- ^{18}F : imagem metabólica com fluorodeoxiglicose marcada com flúor-18; Dobut.: ecodopplercardiografia associada à injeção intravenosa de solução de dobutamina; Revasc.: revascularização cirúrgica do miocárdio; PT: pacientes; Viável: miocárdio viável. Modificado de Allman KC, et al.²⁸⁷ Notar que, na presença de miocárdio viável e tratamento clínico a taxa de eventos maiores foi > 4 vezes (16%) quando comparada à mesma situação e tratamento cirúrgico por revascularização do miocárdio (3,2%). No entanto, na situação de ausência de miocárdio viável a comparação entre tratamento clínico x cirúrgico não evidenciou diferenças significativas na mortalidade (6,2% × 7,7%, respectivamente).

a cirurgia de revascularização (RM), em comparação com a terapia médica otimizada (TMO), na análise primária de intenção de tratar, em pacientes com cardiomiopatia dilatada (FEVE $\leq 35\%$) de etiologia isquêmica (primeira hipótese de duas testadas, envolvendo 99 centros em 22 países).

Foram empregadas a CPM técnica SPECT e/ou ecodopplercardiografia associada à baixa dose de dobutamina para a caracterização de viabilidade, a partir de critérios metodológicos estabelecidos. Entre 1.212 pacientes incluídos na avaliação, 601 submeteram-se às abordagens de viabilidade mencionadas, sendo comparados 298 com terapia médica + revascularização cirúrgica (Grupo RM) $\times$ 303 com TMO. Do total de 478 pacientes com miocárdio viável o desfecho morte ocorreu em 178 (37%), contrastando com 58 (51%) óbitos de 114 pacientes sem viabilidade (razão de chances ou HR 0,64; 95% IC 0,48-0,86; $p = 0,003$). No entanto, após ajuste para outras variáveis basais, a associação com mortalidade não foi significativa ($p = 0,21$). Houve significativo crossover entre os 2 grupos e a análise tratada foi a favor de melhores resultados com RM.

A despeito de tais achados negativos e reconhecendo-se vieses na análise crítica dos resultados na ocasião entende-se que, no mundo real e face às evidências atuais,²⁸⁹⁻²⁹¹ a pesquisa de viabilidade pode auxiliar na escolha do melhor tratamento em populações selecionadas, implicando em melhor prognóstico na evolução.

11. Novas Tecnologias e Perspectivas Futuras para a Cardiologia Nuclear no Estudo da Doença Isquêmica do Coração

Com base em experiência sedimentada e extensa documentação acumulada ao longo de décadas demonstra-se para a CPM satisfatórias sensibilidade e especificidade, ressaltando-se o bom VPN para descartar DAC obstrutiva. A análise de 32 estudos mostrou para a técnica SPECT sensibilidade de 87% e especificidade de 73% na detecção de lesões angiográficas significativas (estenose $> 50\%$).²⁹² Na técnica convencional, observam-se algumas limitações, tais como resolução espacial restrita, taxas de contagem reduzidas e artefatos de atenuação. As gama-câmeras do tipo Anger, com cristais de iodeto de sódio e fotomultiplicadoras em sua composição, que transformam os fótons gama emitidos em luz ou cintilações, têm também resolução temporal limitada em comparação a outros métodos de imagem, como por exemplo, a PET, e requerem doses mais elevadas de radiotraçadores para realizar exames, com maior tempo de aquisição de imagens. Por outro lado, entre as inúmeras vantagens do método nuclear: **a)** utilização de radioisótopos que não alteram as propriedades biológicas do organismo sendo estudado; **b)** elevada marcação radioativa com mínima quantidade de substâncias químicas, expressando fielmente a fisiologia e bioquímica celular; **c)** mínima toxicidade; **d)** os valores do pixel (menor componente de uma imagem digital) nas imagens do miocárdio são diretamente proporcionais aos parâmetros inerentes à fisiologia cardiovascular, como perfusão, função, metabolismo e inervação, atributos estes não compartilhados com outras modalidades, como angio-TC, ressonância

cardíaca e ecocardiografia; **e)** destaca-se a resolução de contraste superior na detecção de anormalidades de perfusão, diferenciando miocárdio normal e hipoperfundido com elevada acurácia, facilitando a análise visual e quantitativa das imagens.^{29,293}

Evolução de hardware: Como a exposição à radiação e seus efeitos deletérios de longo prazo tornaram-se preocupações importantes das autoridades reguladoras e das sociedades científicas, novas tecnologias foram introduzidas para reduzir as doses de radiotraçadores em exames nucleares, mantendo a qualidade da imagem e a precisão diagnóstica. Neste contexto, novos equipamentos com detectores de cádmio-zinco-telúrio (CZT) surgem na primeira década do 2000. Diferentemente das gama-câmeras “Anger” tradicionais, a radiação gama é diretamente convertida em pulso elétrico quando em contato com os detectores de CZT, aumentando a resolução energética e dispensando o uso de fotomultiplicadores, o que torna os detectores muito mais finos e mais leves. Estes também se diferenciam das câmeras tradicionais anteriores, apresentando melhores resoluções espacial e energética, podendo distinguir a radiação dispersa, além de serem mais sensíveis para a detecção dos fótons emitidos.²⁹⁴⁻²⁹⁶

Duvall et al.,²⁹⁷ mostraram a viabilidade de um protocolo de dose reduzida e de doses reduzidas, realizado em gama-câmera CZT dedicada (Discovery NM 530c, GE Healthcare), com a utilização de 5 mCi de ^{99m}Tc como a dose de repouso e 15 mCi de ^{99m}Tc como a dose de estresse para a marcação das isonitrilas sestambi (MIBI) ou tetrofosmin. Houve redução significativa da exposição à radiação em relação aos protocolos SPECT anteriores e manutenção da qualidade e precisão da imagem no diagnóstico de DAC. Gimelli et al.,²⁹⁸ também avaliaram a viabilidade de um protocolo de estresse-reposo com dose reduzida, usando a câmera CZT em uma coorte de 137 pacientes encaminhados para avaliação de DAC, com realização subsequente de cineangiogramia. A precisão para identificar lesões coronárias não foi afetada pela redução da dose de radioisótopos, com altos valores de sensibilidade e especificidade obtidos. Hindorf et al.,²⁹⁹ mostraram que o posicionamento ideal do paciente deve ser estabelecido ao realizar exames miocárdicos em gama-câmeras CZT.

Além de avaliar a precisão diagnóstica, tornou-se importante avaliar o valor prognóstico dos novos protocolos de imagem utilizando câmeras CZT. Oldan et al.,³⁰⁰ compararam o valor prognóstico entre CZT e as gama-câmeras tradicionais, constatando que as informações prognósticas fornecidas pela tecnologia CZT, quanto ao desfecho composto de morte por todas as causas ou IAM não fatal, foram semelhantes às fornecidas por um equipamento tradicional (Anger). No entanto, a dose administrada foi a mesma para ambas as gama-câmeras. Este fato limitou a capacidade do estudo para avaliar o valor prognóstico com protocolos de dose reduzida, conforme descrito anteriormente.

Pesquisadores brasileiros³⁰¹ compararam os valores prognósticos de protocolo ultrarrápido de baixa dose em câmera CZT versus protocolo tradicional em gama-câmera convencional com cristais de iodeto de sódio (NaI). Por meio de um escore de propensão, dois grupos com número equivalente de pacientes e características basais semelhantes

Atualização

foram comparados. A dose média de radiação do primeiro grupo - que realizou exame em uma câmera convencional (NaI) – foi estimada em 9,5 mSv, enquanto o grupo CZT apresentou dose média de exposição em torno de 6 mSv. Esta dose foi inferior à dose efetiva média para doses SPECT mencionadas em estudos prévios. Confirmou-se que o protocolo da câmera CZT apresentou resultados prognósticos similares quando comparados aos obtidos na câmera SPECT tradicional, ressaltando que os pacientes com CPM normal na CZT apresentaram taxa de eventos menor que aqueles que fizeram CPM nas gama-câmeras tradicionais.

Evolução do software: A retroprojeção filtrada (FBP) é um algoritmo de reconstrução tradicional das imagens do VE, que foi usado em muitas gama-câmeras SPECT ao longo do tempo. Considera que o objeto emissor de radiação, neste caso o coração, está à mesma distância de todos os detectores e que os fótons também são detectados uniformemente em todos os ângulos. Esta suposição, no entanto, leva a grande número de artefatos de imagem causados, por exemplo, por atenuação mamária e perda de densidade de contagens com maior distância do coração. Portanto, a FBP apresenta limitações que levaram ao desenvolvimento de novas imagens de reconstrução iterativa, o que permitiu a correção desses artefatos inerentes.³⁰²

Novos algoritmos foram desenvolvidos, sendo que o mais amplamente utilizado é o denominado OSEM (ordered subset expectation maximization). Essa técnica de reconstrução iterativa é baseada em uma projeção estimada do objeto estudado, em comparação adicional entre a projeção adquirida do objeto e a estimada. A projeção de proporção é gerada, contendo as diferenças entre projeções reais e estimadas do objeto. Essas diferenças são usadas para modificar a estimativa inicial e cada ciclo dessa cadeia é chamado de iteração. As iterações são realizadas até que uma projeção mais parecida com o objeto real seja alcançada. A reconstrução iterativa também permite a correção de artefatos de imagem, como dispersão, atenuação e supressão de ruídos durante o processo de reconstrução, para melhorar a qualidade e a resolução da imagem.³⁰³

DePuey et al.,³⁰⁴ descreveram o uso do OSEM para processar exames com diferentes períodos de aquisição (7 a 15 minutos) realizados em uma gama-câmera de duas cabeças com colimadores de alta resolução. Foi demonstrado que, apesar do tempo de varredura reduzido, a qualidade da imagem é mantida ou mesmo melhorada usando esses métodos de reconstrução. Novamente em estudo nacional, Lima et al.,³⁰⁵ analisaram a acurácia prognóstica de novo algoritmo de reconstrução – “Evolution for Cardiac TM” – com dose e tempo de aquisição reduzidos em gama-câmara dedicada (Ventri, GE Healthcare), além de dosimetria média de $6,2 \pm 0,3$ mSv. Os 2.958 pacientes submetidos aos exames foram seguidos, aproximadamente, por 3 anos, com os resultados demonstrando taxa muito baixa de eventos maiores (morte ou infarto) na presença de imagens normais em comparação ao grupo com exames anormais.

Novas perspectivas: A CPM pode apresentar limitações em imagens de pacientes com DAC multivascular, devido

à perda de parâmetros comparativos de perfusão entre diferentes áreas do miocárdio, considerando-se que a gênese das imagens é baseada na captação relativa de fluxo coronário marcado com radiofármacos entre as paredes do VE, conforme descrito na introdução dessa Diretriz. Dada esta situação, a quantificação do fluxo coronário absoluto e da RFC emergiu como alternativa importante para a avaliação diagnóstica e prognóstica desses pacientes. Falcão et al.,³⁰⁶ demonstraram que a avaliação de reserva de fluxo pelo PET auxilia na detecção de DAC em pacientes portadores de bloqueio de ramo esquerdo. Pacientes com perfusão aparente normal e RFC anormal apresentaram maior taxa anual de morte cardíaca, infarto do miocárdio não fatal, revascularização tardia e hospitalização por causas cardíacas do que os pacientes com perfusão normal e RFC normal (6,3% versus 1,4%; $p < 0,05$).³⁰⁷ Ziadi et al.,³⁰⁸ ampliaram esses resultados em estudo prospectivo envolvendo 704 pacientes submetidos à injeção de rubídio-82 (⁸²Rb) para PET, com o objetivo de comparar os resultados em pacientes com RFC reduzida ou normal em pacientes com exames de perfusão normais ou anormais. A RFC reduzida foi preditora independentemente de eventos maiores, incluindo morte cardíaca e infarto do miocárdio, adicionando valor prognóstico aos resultados da perfusão. Murthy et al.,³⁰⁹ relataram o poder preditivo da RFC em 2.783 pacientes consecutivos, sendo observado naqueles com menor RFC aumento de 5,6 vezes no risco de morte cardíaca em comparação aos com maiores valores. Essa variável apresentou valor prognóstico incremental em comparação à análise relativa da perfusão e FEVE. O valor prognóstico da variável “reserva de fluxo sanguíneo miocárdico” (RFSM) se estende além da DAC e tem sido demonstrado em pacientes com cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica,³¹⁰ cardiomiopatia hipertrófica³¹¹ e pós-transplante cardíaco.³¹²

A medição da reserva de fluxo coronário usando PET é bastante precisa, mas cara e não amplamente disponível na prática clínica, principalmente no Brasil. No entanto, como a tecnologia SPECT é ferramenta de fácil acesso, os estudos mostraram a possibilidade de adquirir imagens dinâmicas e quantificar a RFM com o método, mas com algumas limitações das gama-câmeras convencionais, entre elas a resolução temporal limitada.^{313,314} Com o advento das câmeras CZT tornou-se viável quantificar a RFC usando esta tecnologia.

Wells et al.,³¹⁵ desenvolveram um modelo em suínos para medir o fluxo sanguíneo do miocárdio absoluto e reserva de fluxo utilizando três radioisótopos diferentes, a saber ²⁰¹Tl, tetrofosmin-^{99m}Tc e SESTAMIBI-^{99m}Tc. Seguindo este campo de pesquisa, Bouallègue et al.,³¹⁶ obtiveram RFC em 23 pacientes com doença de três vasos conhecida usando gama-câmara CZT, conseguindo boa correlação com achados angiográficos. As novas descobertas relativas à aquisição dinâmica de SPECT e à medição da RFC abrem um novo e excitante campo de pesquisa que poderão permitir diferentes aplicações para SPECT à medida que seus resultados sejam melhor validados.

12. Estratégias para Redução de Exposição à Radiação

Radiação ionizante é aquela que tem energia suficiente para “ionizar” átomos e moléculas durante a sua interação com a matéria, no caso em questão com elementos do corpo humano. Dependendo do tipo e do nível da energia utilizada, da duração da exposição e da dose absorvida, poderão ocorrer danos ao organismo. Profissionais envolvidos com exames médicos ou terapias que utilizam radiação ionizante devem estar familiarizados com os princípios básicos conhecidos pela terminologia inglesa ALARA – *As Low As Reasonably Achievable* ou princípio ALARA. Este preconiza que a exposição de um indivíduo à radiação deve ser minimizada, qualquer que seja o motivo de tal exposição. Em relação à imagem nuclear isso significa obter as informações principais do exame, mais frequentemente a CPM, utilizando-se o mínimo de radiação necessária para obter-se qualidade diagnóstica. Envolve não só a escolha do traçador mais apropriado, mas também a melhor técnica e o melhor protocolo que pode ser ajustado para minimizar a exposição à radiação.

Adicionalmente, dois outros princípios importantes norteiam a aplicação da radiação ionizante em imagens médicas: “**justificação**” e “**otimização**”. Justificação significa que um estudo deve ser bem indicado, justificado como adequado, seguindo critérios apropriados, conforme está sendo descrito nesta diretriz. A melhor forma de minimizar a exposição de um paciente à radiação é não recomendar um exame que não esteja apropriadamente bem indicado. Entretanto, tal situação frequentemente foge ao controle do médico responsável pela realização do exame, devendo ser compreendida pelo médico solicitante, que deve ter o conhecimento da literatura científica básica. Cabe a ressalva que o risco de um paciente morrer por doença cardiovascular (líder de morte no Brasil), não realizando um exame bem indicado é muito maior do que o eventual risco pela exposição à radiação. Os riscos de um paciente com suspeita de doença coronariana em um exame bem indicado não são teóricos, mas sim reais e superiores aos resultantes do uso da radiação. Por sua vez, o outro princípio que demanda atenção é o da otimização, que representa ajustes nos protocolos, inclusive empregando os melhores recursos tecnológicos disponíveis (*software* e *hardware* modernos) para a realização do exame, tarefa esta de responsabilidade direta de uma equipe multiprofissional, incluídos médicos, enfermeiras de supervisão, técnicos de enfermagem, tecnólogos de radiologia, biomédicos, biólogos com treinamento na manipulação de material radioativo, profissionais com formação em radiofarmácia e equipe de físicos médicos. Os riscos de efeitos deletérios para o paciente envolvendo a radiação, provenientes de exames de imagem médica, desde que toda a equipe multiprofissional utilize a melhor técnica e sempre observando os princípios da justificação e otimização, são mínimos e, por vezes, frutos de elaborações teóricas, sem base prática consolidada.

Em um estudo internacional importante coordenado pela *Internacional Atomic Energy Agency* (IAEA) realizado recentemente, com o envolvimento de 65 países, incluindo o

Brasil, o estudo INCAPS – *IAEA Nuclear Cardiology Protocols Cross-Sectional Study*, verificou-se que a exposição à radiação pode ser diferente quando se comparam pacientes que vivem em países diversos, dada a diversidade de protocolos implementados na prática da cardiologia nuclear ao redor do mundo.³¹⁷ De modo importante foram verificadas inúmeras oportunidades para melhorar de forma abrangente a aplicação da cardiologia nuclear ao redor do mundo, utilizando-se basicamente os princípios de *otimização*. Em geral identificou-se que com orientações simples e de baixo custo, como o ajuste das doses baseado em IMC, pode-se reduzir significativamente a dose de radiação administrada e a exposição do paciente. A América Latina é um exemplo,³¹⁸ onde há oportunidades para melhorar os protocolos. Tem sido recomendado que a maioria dos pacientes submetidos à CPM tenham uma exposição estimada máxima de radiação de 9 mSv (miliSievert). Esta meta é factível de ser atingida aplicando as recomendações listadas na Tabela 27 sendo estas estratégias apoiadas pela IAEA.²⁴ Nos centros brasileiros participantes do estudo INCAPS observou-se uma variação da média de doses entre 8,4 e 17,8 mSv, demonstrando que é possível otimizar os protocolos no país, o que já tem sido feito desde a publicação do INCAPS.³¹⁸

12.1. Redução da Radiação por Novas Tecnologias, Qualidade de Imagem e Confiabilidade dos Achados

Como a exposição a doses altas traz preocupação, considerando-se a possibilidade dos efeitos biológicos das radiações ionizantes denominados *determinísticos* (ocorrem acima de certos limites de dose absorvida para um determinado tecido, incluindo eritema de pele, perda de pelos e, possivelmente, toxicidade cardíaca direta) e *estocásticos* (aqueles cuja radiação causa dano que pode implicar em malignidade, geralmente a longo prazo)^{319,320} novas tecnologias foram exigidas para reduzir as doses dos radiotraçadores, mantendo a qualidade da imagem e a precisão diagnóstica. Nesse contexto, novas câmaras com detectores de CZT foram lançadas nos últimos anos. Diferentemente das câmaras tradicionais Anger, a radiação gama é diretamente convertida em pulso elétrico quando em contato com os detectores de CZT, aumentando a resolução energética e dispensando o uso de fotomultiplicadores, o que torna os detectores muito mais finos, leves e mais sensíveis para a detecção de fótons. Protocolos sugerem que é possível a combinação de exames mais rápidos e com menor dosimetria. Devido ao seu custo elevado, sua utilização em nosso meio ainda é minoritária, havendo pouco mais de uma dezena de gama-câmaras com a nova tecnologia no Brasil, que já inicia publicações relevantes no cenário internacional.³²¹

Uma das limitações considerada como o “tendão de Aquiles” na interpretação da imagem de perfusão miocárdica é a atenuação que os raios gama sofrem ao atravessar os tecidos, antes de atingir o detector. O problema é que esta atenuação pode simular defeitos de perfusão miocárdica e seu reconhecimento como causas de “falsos-positivos” dependem muito da experiência do observador. Esses defeitos ocorrem mais frequentemente na parede inferior em homens (especialmente em pacientes com obesidade abdominal), sendo descritos como atenuação diafragmática.

Atualização

Tabela 27 – Estratégias para redução da exposição à radiação

1	Divulgar e aplicar critérios apropriados de indicação de exames
2	Dar preferência a traçadores que resultem em menor exposição à radiação. Recomenda-se na atualidade empregar o tecnécio-99m (^{99m}Tc), que tem meia-vida física de seis horas, em comparação ao tálio-201 (^{201}Tl) com meia-vida de 73 horas, este resultando em dosimetria desfavorável
3	Evitar protocolos que injetam ambos radioisótopos, ^{201}Tl e ^{99m}Tc , no mesmo estudo (protocolo de duplo isótopo), também considerando a dosimetria desfavorável da combinação
4	Evitar injetar qualquer dose de ^{99m}Tc que seja > 36 mCi e que resulte em dose de exposição > 15 mSv para o estudo completo
5	Caso precise utilizar ^{201}Tl evitar dose maior do que 3,5 mCi
6	Procurar diminuir o número de pacientes que realizam as etapas de estresse e repouso. Em alguns casos é possível responder à dúvida clínica apenas com a injeção do estresse, desde que as imagens desta etapa sejam perfeitamente normais
7	Utilizar equipamentos mais sensíveis que possam detectar menores doses injetadas dos radiofármacos, como as novas gama-câmaras com detectores sólidos contendo cádmio-zinco-telúrio (CZT), bem como <i>softwares</i> que melhoram a qualidade da imagem, mesmo com menor dose administrada
8	Aplicar tabela de ajuste da dose para o tamanho ou índice de massa corporal (IMC) do paciente (Tabelas 28 e 29)
9	Evitar o <i>shine through</i> . Este fenômeno ocorre quando em estudos de perfusão com ^{99m}Tc (protocolo de um dia, fases de repouso e estresse) a dose da segunda injeção é menor do que 3 vezes a dose da primeira, podendo a atividade residual desta etapa interferir com a interpretação das imagens correspondentes à segunda injeção. Tal situação pode resultar em estudo não diagnóstico, demandando novas investigações e possibilidade de aumento de dose total recebida pelo paciente.

Tabela 28 – Sugestões de limitação de dose com ajustes ao índice de massa corporal (IMC), empregando-se tecnologia de gama câmara convencional²⁴

Protocolo de um (1) dia		
IMC	Dose 1 (mCi)	Dose 2 (mCi)
< 25	8	24
25 a 30	9	27
30 a 35	10	30*
> 35	12	36*
Protocolo de dois (2) dias		
IMC	Dose 1 (mCi)	Dose 2 (mCi)
< 25	8	8
25 a 30	9	9
30 a 35	10	10
> 35	12	12

*Preferir protocolo de dois dias.

Tabela 29 – Sugestões de limitação de dose com ajustes ao índice de massa corporal (IMC), utilizando gama-câmaras com tecnologia de cádmio, zinco, telúrio²⁴

Protocolo de um (1) dia		
IMC	Dose 1 (mCi)	Dose 2 (mCi)
< 25	4	12
25 a 30	4,5	13,5
30 a 35	5	15*
> 35	6	18*
Protocolo de dois (2) dias		
IMC	Dose 1 (mCi)	Dose 2 (mCi)
< 25	4	4
25 a 30	4,5	4,5
30 a 35	5	5
> 35	6	6

*Preferir protocolo de dois dias.

Nas mulheres são mais encontrados na parede anterior, devido à atenuação causada por tecido mamário. Tais defeitos são mais comuns em obesos, motivo pelo qual necessitam de doses injetadas mais altas. Quando o defeito encontrado é ténue, ocorrendo de forma semelhante no repouso e no estresse, acompanhado por espessamento das paredes do VE sem alterações, frequentemente pode ser interpretado como um estudo normal para isquemia do miocárdio, poupando o paciente de outras investigações que envolvam ou não radiação e minimizando os custos. Outra forma de combater o artefato de atenuação é a aplicação de máquinas específicas com outras fontes de radiação, como um tomógrafo que emite o raio-X, calcula fatores de atenuação dos tecidos e aplica uma correção de atenuação ao fóton emitido pelo traçador radioativo, reduzindo por meio de *software* os efeitos da atenuação.

Entretanto, tais equipamentos incorporam custo ao exame e são de difícil viabilização financeira. Mesmo nos EUA, o país com maior volume de estudos de cintilografia do miocárdio, estima-se que apenas 20% dos serviços médicos apliquem rotineiramente esta metodologia. Finalmente, e de grande aplicação prática na resolução dos defeitos de captação aparentes gerados por atenuação dos fótons gama ao penetrarem nos tecidos é a aquisição das imagens, em especial na fase de estresse, nas posições prona e supina, minimizando de modo importante os artefatos descritos. Alguns serviços têm implementado de maneira rotineira tal prática, mesmo considerando-se o aumento do tempo de utilização das gama-câmaras com uma nova série de aquisição de imagens.

Com relação à realização apenas da imagem de estresse como forma de reduzir a radiação, evitando-se a dose de repouso:

1. É possível que o médico observador consiga interpretar um estudo como “ausência de isquemia” baseado apenas na imagem de estresse, evitando desta forma a injeção de repouso. Para isso o observador deve estar confiante de que a imagem seja perfeitamente normal e livre de quaisquer defeitos de perfusão, inclusive dos “artefatos de atenuação” que são em geral reconhecidos na comparação das imagens de estresse e repouso. A alternativa seria a descrita acima, aplicando-se rotineiramente a correção de atenuação, mas isso implicaria em aumento de custos.
2. Outra situação que é infrequente, mas pode ocorrer, é quando o paciente tem distribuição homogênea do traçador pelo VE e perfusão aparentemente normal, mas com a observação de aumento transitório ou dilatação da mesma cavidade durante a fase de estresse, em comparação às imagens de repouso (dilatação transitória isquêmica do coração ou TID). Adicionalmente, podem ainda ser observados: **a)** queda na FEVE após o estresse comparado ao repouso; e/ou **b)** aumento da captação em VD (geralmente não visibilizado) na etapa correspondente ao estresse quando comparado ao repouso; marcadores esses de mau prognóstico, mesmo na presença de perfusão aparentemente “normal” por estar a distribuição homogênea. Nessas situações, de exceção, o paciente é identificado como de alto risco com base em outros achados que não relacionados unicamente à distribuição do traçador pelo VE durante o estresse. Esta análise e achados só é possível com a comparação entre imagens de repouso e do estresse. Em resumo, o médico que interpreta as imagens deve estar seguro de que o exame está perfeitamente normal em estresse, para poder dispensar a aquisição de repouso. A cardiologia nuclear deve ser realizada sempre que possível usando o exercício como forma preferencial de estresse em vez dos testes farmacológicos, que servem apenas como uma alternativa naqueles impossibilitados de realizar esforço eficaz. É extremamente rara, na presença de doença coronariana grave de múltiplos vasos (envolvimento triarterial) e distribuição homogênea relativa aparente do radiofármaco no estresse, a não observância de outros achados de alto risco no teste de esforço, além da deterioração da função ventricular esquerda induzida pelo próprio estresse (atordoamento isquêmico do miocárdio).

Em resumo, nesta sessão foram abordadas várias formas de reduzir a exposição à radiação de pacientes submetidos a exames de cardiologia nuclear. Por meio de ajustes relativamente simples nos protocolos podem ser otimizadas as doses injetadas, garantindo qualidade de imagem e, principalmente, a confiabilidade nos achados encontrados de um exame que é de grande importância clínica para orientar o manejo do paciente.

13. Avaliação da Atividade Simpática Cardíaca pela Cintilografia com MIBG-¹²³I

13.1. Introdução

A inervação autonômica cardíaca exerce papel primordial no desempenho cardíaco, por meio da regulação do fluxo

sanguíneo do miocárdio, da FC e da contratilidade miocárdica. Em várias doenças cardíacas a função neuronal do coração está alterada e com frequência associada e contribuindo para a piora evolutiva. A desregulação no sistema nervoso autônomo cardíaco aumenta o risco de arritmias potencialmente letais e pode ser marcadora de mau prognóstico. A imagem cintilográfica da distribuição e função neuronal cardíaca ajuda na compreensão da fisiopatologia de várias doenças que afetam o coração e pode guiar o tratamento, com melhora consequente do resultado clínico.³²²

O sistema nervoso autônomo cardíaco compreende as inervações simpática e parassimpática, com seus neurotransmissores norepinefrina (NE) e acetilcolina, respectivamente. Esses trabalham em equilíbrio e exercem *efeitos estimulantes*, via receptores adrenérgicos e *inibitórios*, via receptores muscarínicos, ambos responsáveis por adaptações eletrofisiológicas e hemodinâmicas do sistema cardiovascular frente a demandas corporais.³²²

Da mesma forma, o estímulo simpático é controlado por centros regulatórios cerebrais que integram sinais vindos de outras partes do cérebro e de receptores do corpo. Sinais eferentes seguem vias descendentes na medula espinhal e fazem sinapses com fibras pré-ganglionares que emergem ao nível de T1-L3. Na sequência estabelecem sinapses com o gânglio paravertebral estrelado e inervam o VD, além das regiões anterior e lateral do VE. No coração, os nervos simpáticos seguem as artérias coronárias no subepicárdio e então penetram no miocárdio.^{322,323}

As fibras parassimpáticas são escassas em comparação às simpáticas e se originam na medula, seguindo o nervo vago. Começam no epicárdio, cruzam o sulco atrioventricular, penetram no miocárdio e localizam-se no subendocárdio, inervando de modo predominante os átrios, mas menos densas nos ventrículos, à exceção da parede inferior. Elas controlam em grande parte a função dos nós ou nodos sinoatrial e atrioventricular.³²²

13.2. Cintilografia Cardíaca com MIBG-¹²³I

A metaiodobenzilguanidina (MIBG) é uma molécula com estrutura similar à NE, obtida por meio de modificações na estrutura molecular da guanetidina (um falso neurotransmissor, também análogo à NE), que age seletivamente sobre os nervos simpáticos, sem no entanto, ser metabolizada pela monoaminoxidase ou pela catecol-O-metiltransferase e não exercendo efeito estimulatório, como a NE. Com o objetivo diagnóstico, a MIBG é marcada com o iodo-123, formando o radiotraçador MIBG-¹²³I.³²²⁻³²⁵ demonstrando-se boa correlação entre a captação miocárdica de MIBG-¹²³I e o conteúdo de NE no tecido cardíaco.³²⁵ Após o radiofármaco ser administrado por via intravenosa, ele se difunde no espaço sináptico, sendo captado, concentrado e armazenado nas terminações nervosas pré-sinápticas de maneira similar à NE. O MIBG-¹²³I fica retido e localizado nas terminações nervosas simpáticas cardíacas, com imagens cintilográficas obtidas por gama-câmara convencional.³²²⁻³²⁵

O radioisótopo iodo-123 emite, predominantemente, fótons gama com energia de 159 keV e meia-vida física de 13,2 horas, sendo a aquisição das imagens fácil e bem

Atualização

tolerada. O MIBG-¹²³I é muito usado na Europa, Japão e mais recentemente foi aprovado nos EUA para uso cardíaco.³²⁶ No Brasil, esta técnica está disponível em alguns centros. A cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I avalia diretamente a função simpática global e regional do coração, incluindo a captação, recaptação, armazenamento e processos de liberação da NE nas terminações nervosas pré-sinápticas.³²⁷

A injeção intravenosa do MIBG-¹²³I é feita em repouso, pelo menos 30 minutos após a administração oral de xarope de iodeto de potássio ou solução contendo iodo, para bloqueio e proteção da tireoide. As medicações que potencialmente podem interferir na captação de catecolaminas, tais como antidepressivos, antipsicóticos e alguns bloqueadores dos canais de cálcio devem ser suspensas por no mínimo 24 horas antes da administração do radiofármaco. Por outro lado, os betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e/ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) não precisam ser descontinuados.³²⁸ Cerca de 15 minutos e 4 horas após a administração do MIBG-¹²³I são obtidas imagens estáticas em projeção anterior e imagens tomográficas (SPECT) do tórax, com o paciente em decúbito dorsal e com o braço esquerdo levantado acima do tórax. As imagens tomográficas são opcionais, mas ajudam a avaliar a atividade simpática miocárdica regional e comparar com o estudo de perfusão (*ver adiante no tópico de avaliação de arritmias*). A captação cardíaca global da MIBG-¹²³I é avaliada pelas imagens estáticas de tórax (Figura 52). Visualmente e de forma semiquantitativa, dois parâmetros fundamentais são analisados: a *relação da captação coração/mediastino* (razão coração/mediastino ou RC/M) *precoce* (imagens de 15 minutos após a injeção) e *tardia* (imagens de 4 horas após a injeção) e a taxa de clearance miocárdico do MIBG-¹²³I (*washout rate - WR*).^{322-324,327-330}

Os valores normais da RC/M variam de 1,9 a 2,8 com média aproximada de $2,2 \pm 0,3$ nas imagens tardias, sendo que resultados $\geq 1,6$ são preditivos de menor risco.³¹ A RC/M reflete a densidade de receptores e, provavelmente, retrata a integridade das terminações nervosas pré-sinápticas e a função do receptor *uptake1*. Este índice elevado indica localização predominante do radiotraçador no miocárdio e é esperado em corações normais, ao passo que o achado de RC/M reduzida indica menor captação miocárdica de MIBG-¹²³I, traduzindo densidade de receptores adrenérgicos cardíacos reduzida. A RC/M tardia combina informações sobre função neuronal de captação e liberação das vesículas de armazenamento nas terminações nervosas cardíacas. As Figuras 53 e 54 mostram imagens de pacientes com RC/M normal e alterada, respectivamente.

O WR (*washout rate* ou taxa de clearance) miocárdico de MIBG-¹²³I é também medida importante de inervação simpática cardíaca. O WR é calculado pela diferença da captação miocárdica entre as etapas inicial e tardia e é determinado pela porcentagem da redução de captação entre essas etapas, refletindo a quantidade de catecolaminas liberada na fenda sináptica cardíaca. A hiperatividade simpática cardíaca está associada com retenção diminuída de MIBG-¹²³I nas imagens tardias (RC/M tardia reduzida) e WR aumentado. Os valores de WR ou clearance de controles normais são $10 \pm 9\%$ ³³² e valores maiores são preditivos

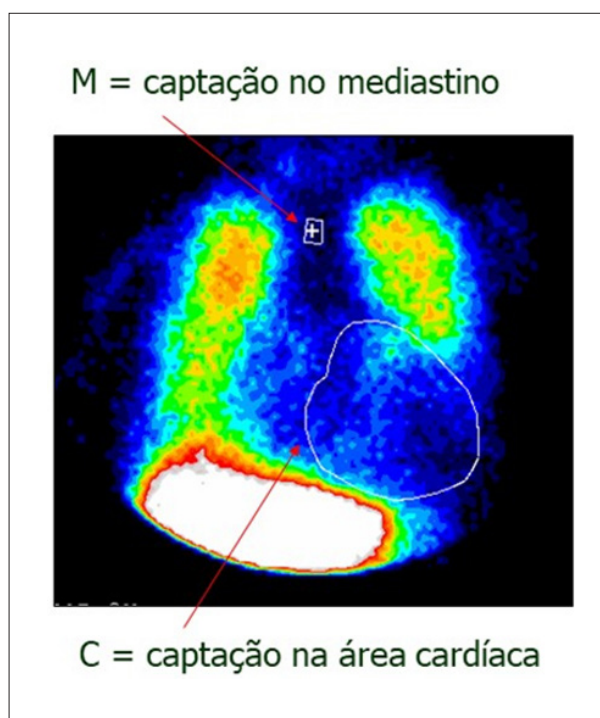


Figura 52 – Cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I. Imagem tardia colorida de tórax anterior com as regiões de interesse (ROIs) desenhadas no mediastino (M) e na área cardíaca (C) para o cálculo da razão coração/mediastino (RC/M) da captação do MIBG-¹²³I. Este índice é a medida da relação entre a estatística de contagem da taxa de radiação média/pixel nos ROIs (região de interesse) desenhados no coração e no mediastino.

de pior prognóstico,³³³ embora haja vários métodos de determinação desta taxa na literatura. A variabilidade intra e interobservador dessas medidas é menor que 5%.³²⁸

13.3. Aplicações Clínicas da Cintilografia Cardíaca com MIBG-¹²³I

O estudo por imagem da atividade adrenérgica cardíaca pode ser útil em vários cenários clínicos (Tabela 30), incluindo: IC, arritmias ventriculares (associadas à IC e arritmias primárias), doença cardíaca isquêmica, DM, pacientes em vigência de quimioterapia cardiotoxicidade, pré e pós-transplante cardíaco, síndrome de Takotsubo e envolvimento cardíaco por condições sistêmicas, como na doença de Parkinson. Em geral, a capacidade efetiva desse exame está estabelecida na estratificação de risco destes pacientes nas condições acima descritas, mas a utilidade dessa informação em melhorar o resultado clínico do paciente ainda não foi demonstrada.³³¹

13.3.1. Insuficiência Cardíaca

Nessa condição, a inervação adrenérgica cardíaca alterada correlaciona-se fortemente com mortalidade e a captação cardíaca reduzida de MIBG-¹²³I (RC/M tardia) confere valor prognóstico independente e adicional, a longo prazo, sobre outros marcadores já estabelecidos, como a FEVE e o peptídeo natriurético tipo B (BNP).³³⁴⁻³³⁶ Alguns estudos têm demonstrado

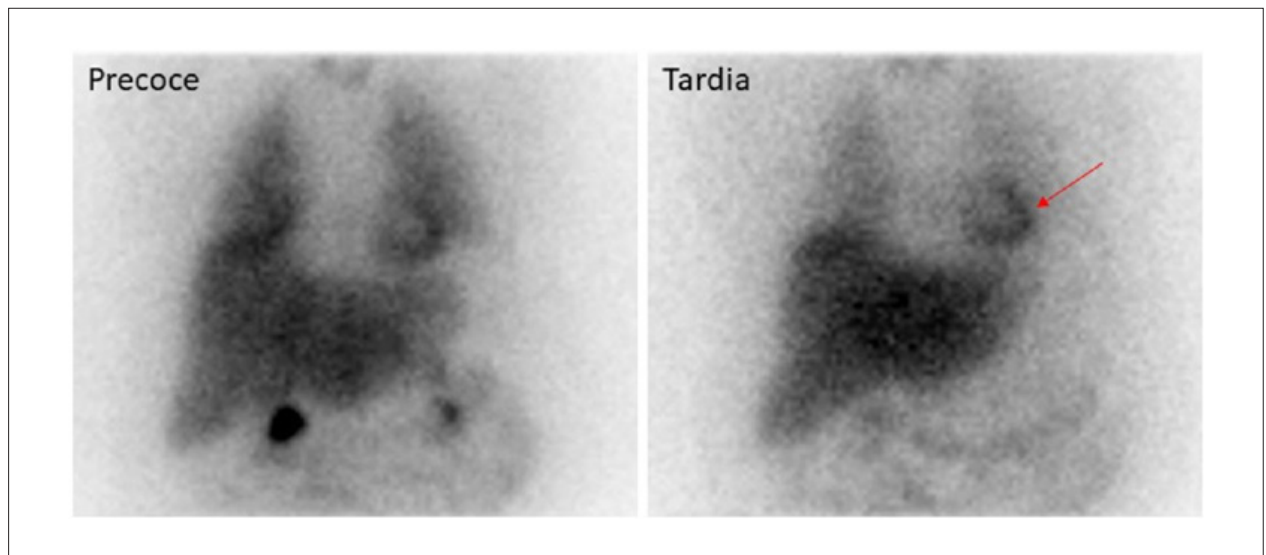


Figura 53 – Cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I que mostra captação normal do radiofármaco na área cardíaca (seta), o que denota atividade simpática cardíaca preservada. Imagens em preto e branco de tórax anterior adquiridas cerca de 15 minutos (precoces) e 4 horas (tardia) após a injeção intravenosa do radiofármaco MIBG-¹²³I. Fonte pessoal.

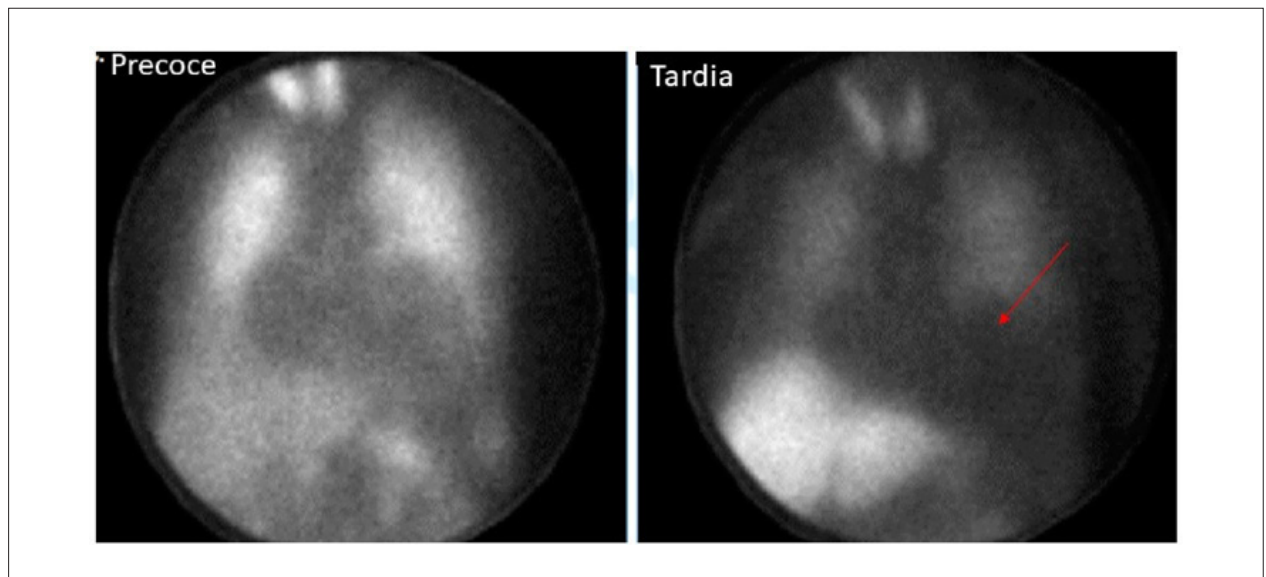


Figura 54 – Cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I anormal de um paciente com insuficiência cardíaca avançada e captação muito reduzida do radiofármaco na área cardíaca (seta), o que denota hiperatividade simpática cardíaca. Imagens em preto e branco de tórax anterior, adquiridas cerca de 15 minutos (precoces) e 4 horas (tardia) após a injeção intravenosa do radiofármaco MIBG-¹²³I.

que anormalidades na captação cardíaca de MIBG-¹²³I podem ser preditivas de risco aumentado para arritmia ventricular e morte súbita cardíaca,^{322,337} com tentativas de padronização do procedimento objetivando a aplicação na rotina clínica.³²⁸⁻³³⁰ No Japão, desde 1992, a cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I está aprovada para uso na prática clínica em cardiologia,³³⁸ sendo considerada como indicação classe I na avaliação de prognóstico e gravidade da IC, com nível de evidência B (Tabela 31).³³⁸ Trabalhos com maior número de pacientes

foram recentemente publicados na Europa e nos EUA. O denominado *AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure* (ADMIRE-HF),³³⁶ estudo multicêntrico, prospectivo e internacional, envolvendo o uso do MIBG-¹²³I na IC, validou o valor prognóstico independentemente da cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I na avaliação de pacientes com IC crônica.³³⁷ Foram incluídos 961 pacientes em IC classe funcional II-III da NYHA e FEVE ≤ 35%, submetidos à cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I e acompanhados por

Atualização

Tabela 30 – Indicações já estabelecidas e potenciais indicações da cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I

Cenários clínicos	Estabelecidos	Potenciais
ICFEr	- Estratificação de risco, independentemente de outros parâmetros, avaliação de progressão de IC, eventos arritmicos e mortalidade cardíaca total até 2 anos - Identificação de um subgrupo de baixo risco para eventos cardíacos e mortalidade - Seguimento clínico de terapias médicas indicadas nas diretrizes	- Identificar os pacientes mais prováveis a se beneficiarem da TRC ou DAVE - Guiar o tratamento de pacientes com DAVE: ponte para transplante, possível explante - Marcador substituto para avaliar benefício de novas terapias médicas e dispositivos
ICFEp	Subanálises de estudos maiores mostram capacidade de estratificação de risco similar àquela vista em pacientes com ICFEr	Identificar pacientes que podem ser de maior risco do que aquele aparentado clinicamente
Arritmias associadas à IC	- Estratificação de risco para arritmias ventriculares letais ou potencialmente letais até 2 anos - Identificação de pacientes de muito baixo risco de eventos arritmicos letais até 2 anos.	- Refinar critérios de indicação para pacientes que se beneficiarão de CDI - Ajudar a identificar pacientes que não mais necessitarão de CDI, em fim de vida da bateria ou com quadro de infecção do dispositivo
Condições arritmicas primárias	Identificação de pacientes de risco a desfechos piores, incluindo eventos arritmicos e mortalidade total	- Melhorar entendimento da fisiopatologia das condições arritmicas primárias - Guiar conduta de pacientes com condições arritmicas primárias
Transplante cardíaco	Acompanhar reinervação cardíaca após transplante	Identificar pacientes mais prováveis de terem complicações após transplante, incluindo rejeição e transplante por DAC
Doença cardíaca isquêmica	- Avaliação da área de risco em pacientes com síndromes coronárias agudas - Estratificação de risco de pacientes com miocárdio hibernante	- Guiar conduta de pacientes com síndromes coronárias agudas - Guiar conduta de pacientes após evento isquêmico - Memória isquêmica
Diabetes mellitus	Identificação de anormalidades autonômicas cardíacas, incluindo pacientes sem manifestações extracardíacas	Identificar pacientes de maior risco clínico do que o aparente, auxiliando o diagnóstico e orientando tratamentos apropriados
Cardiotoxicidade por quimioterápico	Identificar e quantificar lesão cardíaca em pacientes sob estes tratamentos	- Guiar conduta quimioterápica - Melhorar entendimento da fisiopatologia de toxicidade por fármacos

CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; DAC: doença arterial coronária; DAVE: dispositivo de assistência ventricular esquerda; IC: insuficiência cardíaca; ICFEr: IC com fração de ejeção preservada; ICFEp: IC com fração de ejeção reduzida; MIBG-¹²³I: metaiodobenzilguanidina marcada com iodo-123; TRC: terapia de ressincronização cardíaca. Adaptada de JCS Joint Working Group.³³⁹

média de 17 meses. Cerca de 25% dos pacientes (n = 237) apresentaram eventos cardíacos, com aproximadamente 70% dos primeiros eventos sendo progressão da IC crônica; 20% eventos arritmicos potencialmente letais (TV sustentada > 30 segundos, parada cardíaca com reanimação e disparo apropriado do cardioversor-desfibrilador implantável - CDI); e cerca de 10% morte cardíaca, com 22% dos pacientes apresentando múltiplos eventos. Risco menor do desfecho composto foi observado em pacientes com RC/M $\geq 1,60$ versus RC/M < 1,60 (38%; razão de chance de 0,40; p < 0,001) com uma relação de risco altamente significativa para cada componente individual do desfecho composto primário avaliado no estudo. Ressalta-se que a mortalidade total em dois anos foi cerca de cinco vezes maior (16,1% versus 3,0%) em pacientes com RC/M tardia < 1,60 comparada àqueles com RC/M $\geq 1,6$, respectivamente.³³⁷

Considerando-se tais informações, a FDA aprovou o MIBG-¹²³I (AdreView®) em 2013 na avaliação da inervação simpática cardíaca de pacientes com IC classe II-III da New York Heart Association (NYHA) e FEVE < 35%.³²⁶

Adicionalmente à avaliação prognóstica na IC³³³⁻³³⁹ outras aplicações podem ser destacadas como: avaliação da resposta terapêutica a medicamentos;^{340,341} indicação e avaliação de resposta à terapia de ressincronização cardíaca (TRC),³⁴² indicação de implante e explante de dispositivos de assistência mecânica ventricular esquerda^{343,344} e CDI; avaliação da reinervação após transplante cardíaco.³⁴⁵

Tabela 31 – Recomendações para cintilografia cardíaca com MIBG-123I de acordo com as diretrizes da Sociedade de Circulação Japonesa³³⁹

Indicação	Classificação da recomendação	Nível de evidência
Avaliação da gravidade e prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca (IC)	I	B
Avaliação dos efeitos do tratamento da IC	IIa	C
Doença arritmogênica	IIb	C

A RC/M tardia do MIBG-¹²³I em pacientes com IC crônica grave, de acordo com os critérios tradicionais de classificação (FEVE, BNP, classe funcional), pode ajudar a reclassificar os pacientes em categoria de menor risco de eventos. Aqueles com RC/M tardia $\geq 1,6$ (mesmo com FEVE muito baixa e BNP elevado) apresentam baixa probabilidade de evento cardíaco grave em um prazo de até 2 anos, informação que pode levar a mudanças de tratamento.³³¹ Esse marcador pode, também, ajudar a refinar critérios de indicação para terapias invasivas e de alto custo na IC, como TRC^{342,346} e implante de CDI.^{347,348} Estudo brasileiro realizado por Nishioka et al.,³⁴² mostrou que a RC/M tardia foi o único fator preditivo independente de resposta à terapia. Os pacientes com RC/M < 1,36 tiveram menor chance de se beneficiar da TRC, sugerindo,

que esses pacientes, com atividade simpática cardíaca bastante elevada, sejam portadores de IC terminal.^{342,346}

O sistema nervoso autônomo desenvolve importante papel nas *arritmias cardíacas*. A cintilografia com MIBG-¹²³I tem potencial em selecionar, de modo mais preciso, pacientes para implante de CDI, além de identificar aqueles com maior risco para morte súbita cardíaca que não seriam selecionados de acordo com as diretrizes atuais. Arora et al.,³⁴⁷ em um estudo piloto com 17 pacientes com IC crônica avançada e CDI, dividiram os pacientes em grupos de acordo à presença ou ausência de disparos prévios do CDI. Quando a RC/M tardia de MIBG-¹²³I foi < 1,54 observou-se maior frequência de disparos do CDI e valor preditivo positivo de 71%, ao passo que com RC/M aumentada verificou-se VPN de 83%.

A etiologia da IC frequentemente é classificada como isquêmica e não isquêmica. Embora a fisiopatologia e a lesão inicial sejam diferentes, estudos de investigação sugerem que quando a doença progride, anormalidades autonômicas cardíacas são características e comuns, independente da etiologia. Assim, a cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I permanece como forte marcador de prognóstico. Wakabayashi et al.,³⁴⁹ mostraram que para ambos os grupos, a RC/M tardia foi o fator preditivo independente mais poderoso de morte súbita cardíaca, embora com pontos de corte do valor do índice RC/M diferentes, a saber 1,50 para cardiomiopatia isquêmica e 2,02 para não isquêmica. Para pacientes com FEVE < 40% e RC/M tardia menor do que o ponto de corte identificado, a taxa de morte cardíaca foi maior para o grupo isquêmico (18,2%/ano) versus não isquêmico (11,9%/ano), respectivamente.

13.3.2. Arritmia Ventricular

A morte súbita cardíaca permanece uma das principais causas de morte no mundo. Cicatriz e/ou miocárdio não revascularizado/isquêmico fornecem importante substrato para a ocorrência de arritmias ventriculares potencialmente letais.³⁵⁰ Em adição, a presença de IC clínica aumenta o risco de arritmia ventricular. O sistema nervoso simpático é importante gatilho para eventos arritmicos maiores por meio da hiperatividade adrenérgica cardíaca global e heterogeneidade da atividade simpática miocárdica regional.³²² A avaliação do sistema nervoso autônomo com a cintilografia miocárdica com MIBG-¹²³I pode ser útil em diversas situações clínicas. A presença de miocárdio denervado, mas viável e a magnitude da denervação são marcadores potenciais da suscetibilidade do indivíduo ao desencadeamento de arritmias graves. Vários estudos têm demonstrado a capacidade da cintilografia com MIBG-¹²³I em identificar pacientes com maior risco de desenvolver taquiarritmias ventriculares espontâneas, choques apropriados de CDI^{351,352} e morte súbita cardíaca.³⁵³⁻³⁵⁶

Na análise das possibilidades de resultados das imagens cintilográficas, o achado de *discordância (mismatch)* entre perfusão e inervação miocárdica caracteriza cenário de maior risco para arritmia ventricular.^{350,351} As regiões denervadas respondem ao estímulo simpático de modo diferente do miocárdio normal. Esta heterogeneidade eletrofisiológica pode servir como substrato para TV e fibrilação ventricular (FV). Da mesma forma, imagens tomográficas (SPECT) da cintilografia

cardíaca com MIBG-¹²³I são úteis no reconhecimento de arritmogenicidade aumentada. Estudo prospectivo em 50 pacientes com antecedentes de infarto do miocárdio submetidos à imagens SPECT com MIBG-¹²³I e SPECT de perfusão com tetrofosmin-^{99m}Tc mostrou, por análise multivariada, que escore de defeito de captação miocárdica regional tardia do MIBG-¹²³I ≥ 37 foi o único parâmetro capaz de diferenciar o grupo de pacientes que apresentou TV induzida ao estudo eletrofisiológico, com sensibilidade de 77% e especificidade de 75%.³⁵⁷ Não houve diferenças significantes na RC/M tardia e no escore *mismatch* de subtração da perfusão e inervação simpática entre os grupos com TV induzida positiva e negativa.³⁵⁶

Entretanto, no estudo *Prediction of Arrhythmic Events with Positron Emission Tomography (PAREPET)*, avaliou-se a quantificação de miocárdio denervado em 204 pacientes com cardiopatia isquêmica (FEVE $\leq 35\%$), por meio de imagens por PET com metahidroxiefedrina marcada com Carbono-11 (HED-¹¹C). A perfusão e a viabilidade miocárdica foram também caracterizadas com amônia-¹³N e fluordeoxiglicose-¹⁸F, respectivamente. O objetivo primário do estudo foi a observação da ocorrência de morte súbita cardíaca, definida por morte arritmica ou disparo do CDI por FV ou TV > 240 batimentos/minuto. Após 4,1 anos de acompanhamento, 16,2% de morte súbita cardíaca foram registradas. A quantificação do volume do infarto e a FEVE não foram fatores preditivos de morte súbita cardíaca. Entretanto, os pacientes com maior volume de miocárdio denervado ($33 \pm 10\%$ versus $26 \pm 11\%$ do VE; $p = 0,001$) apresentaram morte súbita arritmica de modo mais frequente. Os autores deste estudo concluíram que na cardiomiopatia isquêmica, a denervação simpática avaliada pelo PET HED-¹¹C prediz morte súbita arritmica independentemente da FEVE e do volume do infarto. Essa informação pode melhorar a identificação de pacientes mais prováveis de se beneficiar com implante de CDI.³⁵⁸ Um dos aspectos mais peculiares na história natural da cardiomiopatia chagásica crônica é a ocorrência de arritmia ventricular grave em indivíduos com função sistólica global ventricular esquerda preservada e que podem evoluir com morte súbita nas fases precoces da doença.^{359,360} Em 43 pacientes com cardiopatia chagásica crônica e FEVE $\geq 35\%$, a correlação entre a extensão da denervação simpática, fibrose miocárdica e gravidade das arritmias ventriculares foi investigada. Os pacientes foram divididos em três grupos, de acordo com a presença de TV sustentada, TV não sustentada e ausência de TV ao holter de 24 horas. A denervação simpática foi avaliada pelas imagens SPECT com MIBG-¹²³I e a fibrose miocárdica pelas imagens SPECT com sestamibi-^{99m}Tc. O somatório dos escores de perfusão (quantidade de fibrose) foram similares nos três grupos. A diferença do somatório dos escores de MIBG-¹²³I e sestamibi-^{99m}Tc, que avaliou a extensão de miocárdio denervado, mas viável, foi significativamente maior no grupo com TV sustentada ao holter (escore de $20,0 \pm 8,0$) quando comparada ao grupo sem TV ($2,0 \pm 5,0 - p < 0,0001$) e com TV não sustentada ($11,0 \pm 8,0 - p < 0,05$). Em conclusão, a ocorrência de arritmias ventriculares de diferentes graus de gravidade correlaciona-se quantitativamente com a extensão da denervação simpática cardíaca, mas não com a extensão de

Atualização

fibrose, sugerindo que a denervação simpática miocárdica tenha um papel na gênese da arritmia ventricular relacionada à cardiopatia chagásica crônica.³⁶¹

A denervação simpática também pode ocorrer em pacientes com angina estável na ausência de infarto. A cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I pode mostrar nestes casos defeitos de inervação, na ausência de defeitos de perfusão. As fibras nervosas simpáticas são mais suscetíveis à privação de oxigênio do que os cardiomiócitos e, assim, a ocorrência de isquemia miocárdica pode levar à denervação simpática transitória.³⁶² O fato da recuperação da inervação ser um processo mais lento também permite a possibilidade de se usar a cintilografia miocárdica com MIBG-¹²³I como marcador de memória isquêmica naqueles pacientes com resolução da dor torácica há algumas horas ou dias.

Alterações regionais da atividade simpática cardíaca também podem ser vistas em condições arritmicas primárias, na ausência de DAC,³⁶³ na síndrome de Brugada,³⁶⁴ na cardiomiopatia hipertrófica^{365,366} e na displasia arritmogênica do VD.³⁶⁷ Estes achados em pacientes com arritmias primárias dão suporte ao potencial uso da cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I em identificar pacientes de risco para morte súbita cardíaca, que poderiam se beneficiar de implante de CDI.

13.3.3. Cardiotoxicidade por Quimioterápicos

Nas últimas décadas houve grande avanço no diagnóstico e tratamento do câncer, conferindo ao paciente oncológico redução na mortalidade, aumento na sobrevida e melhor qualidade de vida. Por outro lado, os progressos no tratamento oncológico resultaram em maior exposição aos efeitos cardiotoxícos dos quimioterápicos. O rastreamento da ocorrência de cardiotoxicidade (CTX) é altamente recomendável antes, durante e após o término da quimioterapia. Vários métodos e índices diagnósticos têm sido sugeridos para a detecção de CTX e planejamento de estratégias terapêuticas. Embora a medida seriada da FEVE pelo ecocardiograma convencional seja a estratégia mais utilizada para monitorar o dano miocárdico, não parece ser sensível o suficiente para detectar os pacientes de risco de desenvolver significativa CTX em estágios precoces da administração da quimioterapia.³²³ O uso potencial da imagem adrenérgica cardíaca na monitoração dos efeitos cardiotoxícos pelos quimioterápicos tem sido debatido.³⁶⁸⁻³⁷⁰ Há evidências que a redução da captação cardíaca de MIBG-¹²³I precede a deterioração da fração de ejeção.³⁷¹

Estudo recente mostrou que após 1 ano do tratamento com antracíclico, a RC/M tardia foi o mais robusto parâmetro da cintilografia com MIBG-¹²³I. Este índice correlacionou-se com variáveis ecocardiográficas convencionais e com os índices globais de *strain* radial e longitudinal, além da dosagem de galectina 3 em pacientes com câncer de mama tratados com antracíclicos. A RC/M tardia alterada foi preditora de anormalidade no índice de *strain* radial global ao ECG.³⁶⁹

A cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I foi realizada em 20 mulheres com câncer de mama e FEVE normal que tinham sido submetidas à tratamento com derivados das antraciclina, associado ou não ao trastuzumabe. Foi observado que o uso de antraciclina com o trastuzumabe proporcionou maior

frequência e intensidade de hiperatividade adrenérgica cardíaca.³⁶⁷ Carrió et al.,³⁷¹ identificaram captação anormal de MIBG-¹²³I em pacientes que usaram antracíclicos, sendo a RC/M de MIBG-¹²³I mais baixa à medida que a dose cumulativa dessa medicação aumentava.³⁷¹

Assim, o grau de captação cardíaca de MIBG-¹²³I pode ser um marcador precoce de CTX. Entretanto, estudos com maior casuística, multicêntricos, com protocolo de exame padronizado e comparando a avaliação da atividade simpática cardíaca com MIBG-¹²³I antes e após tratamento precisam ser realizados para maior certeza desses achados.

13.3.4. Disfunção Autonômica Cardíaca na Diabetes Mellitus

Em pacientes com DM, a denervação cardíaca é evidenciada na ausência de manifestações clínicas.³⁷² A neuropatia autonômica diabética tem sido implicada como causa de morte súbita cardíaca, com ou sem isquemia miocárdica associada. Pacientes com DM e RC/M reduzida de MIBG-¹²³I têm risco aumentado para progressão clínica da IC.³⁷³ Entretanto, ainda não está claro se a imagem adrenérgica cardíaca pode melhorar desfecho clínico em diabéticos.

13.3.5. Transplante Cardíaco

A cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I pode ser útil na avaliação da reinervação em corações transplantados. Ela identifica reinervação simpática ventricular,³⁴⁵ que lentamente se desenvolve da base cardíaca vários meses após a cirurgia e é observada em 40% dos pacientes 1 ano após o transplante.³⁷⁴ Embora as implicações clínicas e os mecanismos da reinervação cardíaca não estejam completamente esclarecidos, a restauração da inervação simpática cardíaca provavelmente aumenta a capacidade física, devido à melhora da FC e da função contrátil ao exercício em pacientes com corações transplantados.³⁷⁴ A avaliação do processo de reinervação cardíaca pela cintilografia com MIBG-¹²³I parece ser útil na abordagem ambulatorial de pacientes transplantados cardíacos para a prescrição apropriada de exercícios, avaliação do efeito do treinamento físico e predição de sobrevida a longo prazo.

13.3.6. Síndrome de Takotsubo

A síndrome de Takotsubo, também denominada cardiomiopatia neurogênica, cardiomiopatia induzida por estresse ou síndrome do coração partido³⁷⁵ é caracterizada por disfunção ventricular esquerda transitória, alterações eletrocardiográficas semelhantes às presentes no IAM e mínimas alterações nas enzimas cardíacas, na ausência de coronariopatia obstrutiva (DAC). Foi descrita em 1991 no Japão³⁷⁵ e denominada “Takotsubo” pela semelhança do aspecto morfológico que o VE assume com um tipo de armadilha utilizada no Japão para capturar polvos (redonda no fundo e estreita na parte superior). Tem sido reconhecida recentemente como uma nova entidade dentro do espectro das síndromes coronarianas agudas.³⁷⁶⁻³⁷⁸ A frequência real é desconhecida, mas estima-se que corresponda a 1% a 2% dos casos que se apresentam na emergência como síndrome coronariana aguda.^{377,379-381} De modo geral, acomete mulheres

na pós-menopausa (95% dos casos ocorre em mulheres dos 60 aos 80 anos), sendo raramente (< 3%) vista em mulheres abaixo dos 50 anos e em homens. Em até 80% dos casos a síndrome está associada a eventos prévios produtores de forte estresse físico ou emocional, como separações, perdas financeiras, brigas, perda ou doença de ente querido, doenças graves, cirurgias etc. No entanto, em alguns casos, nenhum estresse físico ou emocional precedente pode ser identificado.

Diversos mecanismos fisiopatológicos foram propostos como participantes na gênese da síndrome, como doença aterosclerótica oculta, espasmos coronarianos múltiplos, disfunção endotelial e doença microvascular. Contudo, a hipótese mais aceita é o excesso de estimulação simpática, com elevação de catecolaminas circulantes causando obstrução dinâmica da via de saída do VE e resultando em curtos períodos de isquemia e “atordoamento” ventricular.^{377,379,380,382-384} De fato, a excessiva atividade simpática com marcada elevação plasmática de catecolaminas foi encontrada em quase 75% dos pacientes com síndrome de Takotsubo.³⁷⁹

A razão para a ocorrência muito mais comum nas mulheres após a menopausa é incerta. Várias explicações têm sido propostas, como a influência dos hormônios sexuais no eixo neuro-humoral simpático^{379,385} e na vasorreatividade coronariana^{379,386} maior vulnerabilidade das mulheres ao atordoamento do miocárdio, mediado pelo sistema simpático^{379,387} e alterações na função endotelial após a menopausa, em resposta aos reduzidos níveis de estrógeno.³⁸⁸

O quadro clínico é caracterizado por dor torácica intensa e aguda (semelhante a do infarto), dispneia, alterações isquêmicas do segmento ST (elevação do segmento ST e/ou

inversão de ondas T e ondas Q patológicas), discreta elevação das enzimas cardíacas, disfunção segmentar sistólica do ápice e terço médio do VE, com hipercinesia da base, na ausência de doença coronariana epicárdica obstrutiva.

Os critérios mais aceitos atualmente para o diagnóstico foram os propostos pela Mayo Clinic em 2008:^{389,390}

- Hipocinesia, acinesia ou discinesia transitória de segmentos médios do VE, com ou sem comprometimento apical.
- Alterações regionais que se estendem além da distribuição coronariana da artéria epicárdica, frequentemente com fator precipitante.
- Ausência de DAC ou de evidência de rotura aguda de placa aterosclerótica.
- Novas alterações de ECG (supradesnível do segmento ST e/ou inversão de T) ou discreta elevação da troponina (desproporcional ao grau de disfunção VE).
- Ausência de feocromocitoma ou de miocardite.

A avaliação por cintilografia miocárdica com MIBG-¹²³I demonstra defeito na captação do MIBG geralmente no ápice, com perfusão miocárdica normal observada pela cintilografia de perfusão com sestamibi-^{99m}Tc (Figura 55). A análise semiquantitativa também demonstra redução da RC/M e aumento no washout de MIBG-¹²³I. As anormalidades na cintilografia miocárdica com MIBG-¹²³I podem ser detectadas horas a dias após o insulto isquêmico.³⁹¹ Portanto, as alterações observadas na cintilografia miocárdica com MIBG-¹²³I sugerem uma explicação fisiopatológica para essa síndrome.^{392,393} O prognóstico dos pacientes acometidos geralmente é favorável, sendo a disfunção ventricular esquerda transitória na grande maioria dos casos, com total

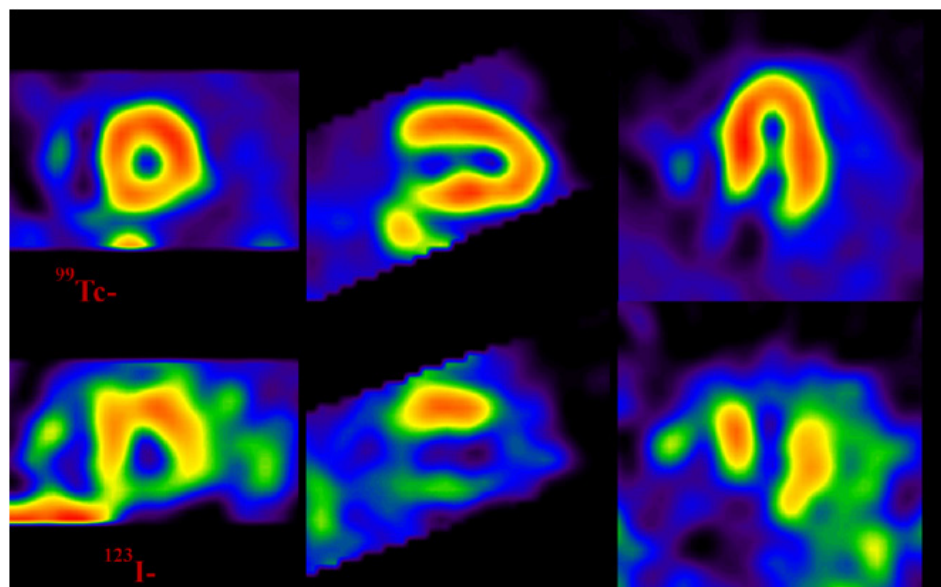


Figura 55 – Paciente com quadro clínico de síndrome coronariana aguda. Cintilografia de perfusão miocárdica com sestamibi-^{99m}Tc (fileira superior) normal. A cintilografia miocárdica com MIBG-¹²³I (fileira inferior) demonstra defeitos de captação em segmentos apicais, sugestiva de síndrome de Takotsubo. Além disso, se observa redução da captação do traçador na parede inferior. Fonte pessoal.

Atualização

recuperação comumente ocorrendo em torno de 8 semanas. Em raros casos, a disfunção pode ser acentuada, evoluindo com choque cardiogênico, arritmia ventricular e morte (< 1% de mortalidade intra-hospitalar).³⁹⁴

13.4. Considerações Finais

O potencial diagnóstico e prognóstico da avaliação do sistema nervoso autônomo pela cardiologia nuclear é muito grande. Crescente número de evidências demonstra que a cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I pode ajudar na seleção de pacientes para tratamentos mais sofisticados da IC, como a TRC, bem como novas abordagens medicamentosas e implantes de CDI na prevenção primária. Ela também é ferramenta valiosa na estratificação de risco cardiovascular (arritmias ventriculares potencialmente letais, progressão da IC e morte cardíaca). Devido à alta sensibilidade das fibras do sistema nervoso autônomo ao insulto isquêmico e a demora na sua recuperação, a cintilografia miocárdica com MIBG-¹²³I também é útil como marcador de memória isquêmica ou no reconhecimento da síndrome de Takotsubo. No entanto, ainda se faz necessária maior experiência clínica com a metodologia, no intuito de melhorar os valores preditivos positivo e negativo, para maior diferenciação de pacientes de baixo e alto risco, e assim contribuir para o uso mais efetivo dos recursos médicos. A utilidade dessa técnica de imagem não está caracterizada nas diretrizes de outros países, exceto no Japão. Dados relacionados ao custo-efetividade ainda são limitados e a baixa disponibilidade na prática clínica dificultam seu uso em grande escala.

14. Novas Aplicações em Cardiologia Nuclear

14.1. Introdução

As aplicações da cardiologia nuclear vão além da CPM para doença isquêmica do coração. Algumas indicações que serão abordadas não são tão recentes na literatura, mas ainda vêm sendo pouco utilizadas em nosso meio. Em comparação aos métodos convencionais de investigação, as novas metodologias não invasivas da medicina nuclear na cardiologia têm o potencial de melhorar a detecção precoce do acometimento miocárdico, possibilitar a quantificação de atividade da doença, orientar intervenções terapêuticas e monitorar o sucesso do tratamento.

14.2. Endocardite

O diagnóstico precoce da endocardite infecciosa (EI) continua a ser desafiador. Essencialmente, deve-se suspeitar da patologia na presença de febre de origem desconhecida, particularmente se estiver associada a sinais laboratoriais de infecção, anemia, hematúria microscópica ou manifestações embólicas sépticas. Os critérios de Duke modificado considerados como referência incluem achados clínicos, microbiológicos e ecocardiográficos, resultando em sensibilidade geral em torno de 80%.³⁹⁵ No entanto, ressaltam-se limitações, especialmente em pacientes com valvas protéticas (VP) e dispositivos

eletrônicos cardíacos implantáveis (DEI),³⁹⁶ implicando em classificações inadequadas em até 24% dos pacientes com EI comprovada.³⁹⁵ As técnicas avançadas de imagem para o diagnóstico precoce e sensível da EI são de fato ferramentas valiosas na prática clínica. A combinação da avaliação do metabolismo miocárdico de glicose pela PET/TC empregando o análogo de glicose marcado com [18F], a desoxi-2-fluoro-d-glicose (FDG) (PET/TC – FDG-¹⁸F) e critérios de Duke modificados resultou em sensibilidade aumentada, sem alteração maior na especificidade.³⁹⁷ Embora o PET/TC – FDG-¹⁸F não seja confiável na avaliação da endocardite valvar nativa,³⁹⁸ diagnóstica com precisão a endocardite em prótese valvar e suas complicações sistêmicas.³⁹⁹ Reconhecendo-se essa utilidade, o PET/TC FDG -¹⁸F foi incluído nas diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia em 2015 como critério (grau de recomendação IIb) para o diagnóstico de EI em pacientes com próteses valvares.⁴⁰⁰ Uma opção para melhora adicional da imagem por PET FDG -¹⁸F é a incorporação da angio-TC (PET/angio-TC), resultando em sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo de 91%, 91%, 93% e 88%, respectivamente.⁴⁰¹ Como alternativa mais específica ao PET/TC FDG -¹⁸F, as diretrizes de EI incluíram a cintilografia com leucócitos marcados com imagens SPECT/TC. As imagens de SPECT/TC são a junção da imagem tomográfica da medicina nuclear (SPECT) às imagens anatômicas da TC, aumentando em muito a precisão diagnóstica. Entretanto, mesmo com o valor comprovado desta técnica na detecção de endocardite^{402,403} (Figura 56), sua ampla aplicação foi comprometida pela sensibilidade limitada e a difícil localização de focos inflamatórios. Mas a altíssima especificidade da cintilografia com leucócitos marcados para infecção, quando são realizadas as imagens com SPECT/TC, pode ser particularmente útil quando a incerteza diagnóstica permanece após a ecocardiografia e PET/TC FDG -¹⁸F, especialmente em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca nos últimos dois meses.⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁷ Como possibilidade adicional, sugere-se combinar as imagens da cintilografia com leucócitos marcados simultaneamente à CPM, adquirida para melhorar a localização de pontos infecciosos em relação ao plano valvar definido pela perfusão. As limitações para a realização do SPECT/TC com leucócitos marcados são: a necessidade de estrutura específica com capela de fluxo laminar; a manipulação de componentes sanguíneos; a duração do procedimento e pior resolução espacial em relação ao PET/TC.⁴⁰⁰

Além disso, tornam-se disponíveis novos traçadores específicos de bactérias, como carboidratos, que são exclusivamente metabolizados por bactérias ou anticorpos dirigidos contra componentes da membrana celular bacteriana. Por exemplo, o componente de proteína de pilina da estrutura de pilina de *Enterococcus faecalis* está sendo desenvolvido.⁴⁰⁸ Este estudo recente demonstrou qualidade superior de imagens e outra possibilidade de discriminar entre causas infecciosas e inflamatórias da endocardite.

Os DEI têm sido cada vez mais utilizados nos últimos anos,⁴⁰⁰ com taxas de infecção elevadas (1% a 3%) e associadas à mortalidade de 1 ano superior a 10%.⁴⁰⁹ A ecodopplercardiografia é a modalidade de imagem de primeira linha para a avaliação da suposta infecção por DEI,

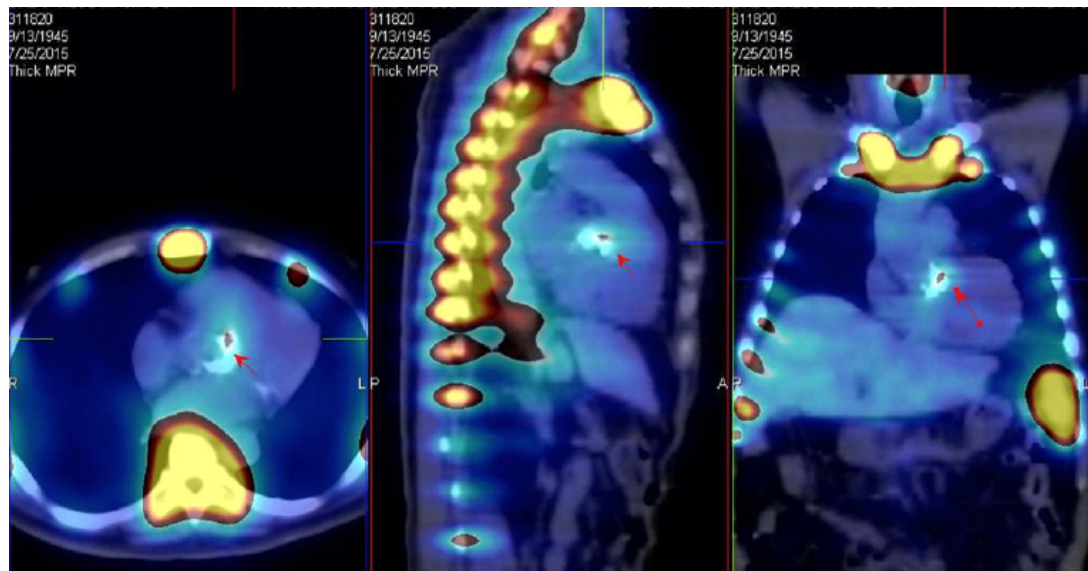


Figura 56 – Imagens de SPECT/TC de cintilografia com leucócitos marcados demonstram acúmulo anômalo em área de valva aórtica (seta vermelha) implantada por via percutânea (setas). Ecocardiograma transesofágico inconclusivo e hemoculturas positivas para *Staphylococcus aureus*. O paciente recebeu o diagnóstico de endocardite infecciosa em prótese valvar. Fonte pessoal (cortesia Dr. Alan Chambi).

mas seu uso é limitado na investigação de infecção em cabos extracardíacos e na bolsa dos dispositivos. Tanto o PET/TC FDG- ^{18}F quanto a cintilografia SPECT/TC com leucócitos marcados demonstraram valor adicional para o diagnóstico de infecções relacionadas aos DEI ou marca-passo. O PET/TC FDG- ^{18}F mostrou ser especialmente útil para o diagnóstico de infecção de loja (bolsa), mas menos confiável para o diagnóstico de infecção no dispositivo metálico.^{410,411} A presença de “ponto quente” ou “hotspot” focal é considerado o melhor critério para infecção,⁴¹² (Figuras 57 e 58). É digno de nota, como acontece com as aplicações envolvendo FDG- ^{18}F , que a precisão do exame depende da preparação do paciente e do intervalo pós-implante. A captação de FDG- ^{18}F de leve intensidade tem sido relatada como inespecífica em pacientes com DEI ou marca-passo, sem suspeita de infecção na fase aguda (≤ 2 meses) após a cirurgia cardíaca.⁴¹⁰ Ainda, os artefatos de correção de atenuação devido a implantes metálicos devem ser evitados por meio de avaliação minuciosa das imagens sem correção de atenuação.

Tanto o PET/TC FDG- ^{18}F quanto a cintilografia de leucócitos marcados com SPECT/TC parecem ser benéficos no diagnóstico de infecção relacionada com dispositivos de assistência ventricular (DAV).^{413,414} O PET/TC FDG- ^{18}F é especialmente sensível à infecção de tal dispositivo. Em um pequeno estudo retrospectivo, a sensibilidade para infecção em DAV foi de 100% e a especificidade de 80%. Além disso, em 85% dos casos, as imagens de PET tiveram impacto no manejo clínico dos pacientes.⁴¹⁵

O papel do PET/TC FDG- ^{18}F na investigação de complicações extracardíacas da infecção também foi investigado. Em análise retrospectiva de pacientes com

suspeita de infecção por DEI, a realização de PET de corpo inteiro também identificou embolia séptica ou infecção disseminada para outros sítios em 28% dos casos.⁴¹⁶ Esses resultados foram confirmados em estudo prospectivo abordando endocardite de dispositivo conhecida.⁴¹⁷ Nessa coorte, o PET/TC FDG- ^{18}F encontrou embolia séptica em 10 pacientes (29%), incluindo sete casos de espondilodiscite, quatro dos quais não eram clinicamente visíveis e resultaram em modificações significativas na terapia.

A biópsia miocárdica guiada pode ser outra aplicação para o PET/TC FDG- ^{18}F , como evidenciado em outras doenças.⁴¹⁸ Além disso, a RM e o PET/TC parecem ter natureza complementar.⁴¹⁹ Portanto, a investigação do valor incremental do PET/RM, uma nova modalidade de imagem integrada, pode ter grande potencial para diagnosticar endocardite.

14.3. Miocardites

As causas mais comuns são as infecções virais, entre outros tipos de infecções, distúrbios autoimunes ou interações medicamentosas. As manifestações clínicas da miocardite são altamente variáveis, desde doença subclínica até morte súbita. Tal espectro reflete também a variabilidade na gravidade da doença histológica, etiologia e estágio clínico na apresentação. A inflamação do miocárdio pode ser focal ou difusa, envolvendo qualquer ou todas as câmaras cardíacas. A biópsia endomiocárdica é atualmente o padrão-ouro para o diagnóstico, mas com baixa sensibilidade (20% a 30%) e risco significativo associado.⁴²⁰ A RM é considerada a modalidade de imagem de referência no diagnóstico não invasivo de miocardite, pois permite a detecção de várias

Atualização

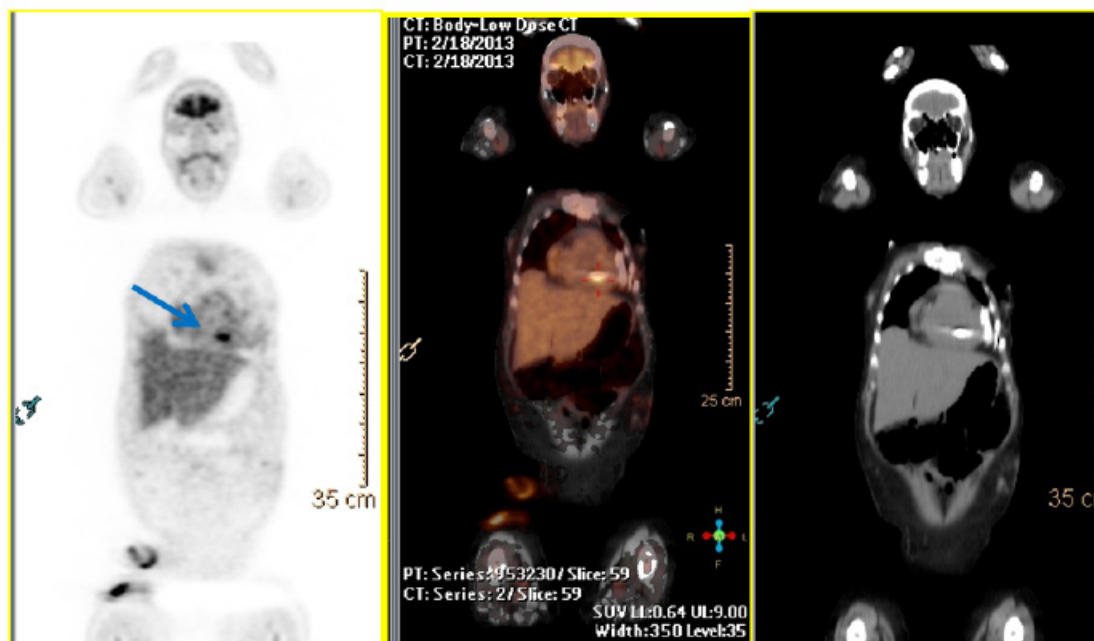


Figura 57 – Paciente masculino, 65 anos, com marca-passo há 4 meses (retirado por infecção na loja subcutânea); novo implante com a extremidade distal nas câmaras direitas. Evoluiu com dispneia e febre há 20 dias; hemocultura positiva para *S. Aureus*. Estudo de PET/TC FDG - ^{18} F positivo para endocardite no local do implante, standard uptake value (SUV) máximo = 8,1. Fonte: INCOR, FMUSP, SP.

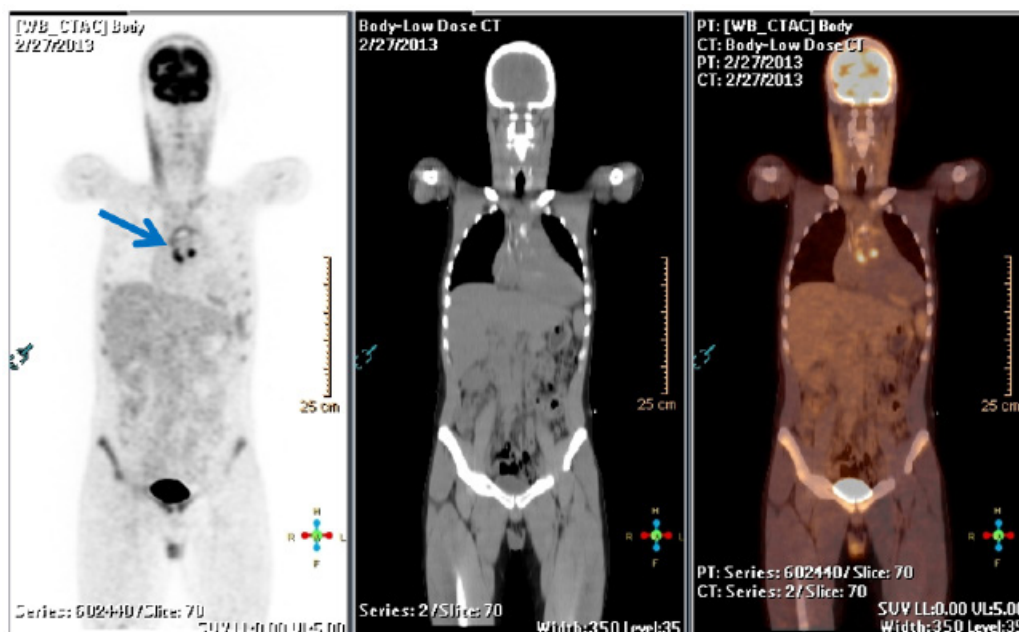


Figura 58 – Paciente masculino, 19 anos, com prótese biológica em aorta e anuloplastia mitral há 45 dias, evoluiu com quadro febril, bacteremia, hemocultura com *S. Epidermidis*. Estudo de PET/TC FDG - ^{18} F positivo para infecção na prótese aórtica, standard uptake value (SUV) máximo = 9,7. Fonte: INCOR, FMUSP, SP.

características como hiperemia inflamatória e edema, necrose e cicatrizes no miocárdio, alterações no tamanho e geometria do ventrículo, anormalidades regionais e globais do movimento das paredes e identificação de efusão pericárdica.⁴²¹ Os critérios de RM para o diagnóstico de miocardite foram resumidos como os denominados de Lake Louise.⁴²² No entanto, a RM tem limitações que são particularmente evidentes na miocardite crônica, com baixa precisão diagnóstica (acurácia de 50%).⁴²³

A PET/TC FDG -¹⁸F, após o preparo adequado do paciente com dieta sem carboidratos, pode visibilizar a inflamação aguda sugerindo miocardite ativa. A imagem PET pode ajudar a diferenciar a doença ativa e crônica, com protocolos estabelecidos de trabalho.^{424,425} Em estudo prospectivo de 65 pacientes com suspeita de miocardite, o PET FDG -¹⁸F estava de acordo aos achados da RM.⁴²⁶ A RM e o PET/TC FDG -¹⁸F parecem ser de naturezas complementares⁴¹⁹ e, assim, o PET/RM cardíaco é potencial ferramenta no diagnóstico de miocardite e novo campo de pesquisa.⁴²⁷⁻⁴²⁹

14.4. Pericardite

As causas da inflamação aguda ou crônica do pericárdio são múltiplas, incluindo infecções (viral, bacteriana ou fúngica), infarto do miocárdio, traumatismo, doenças malignas (neoplasias pericárdicas primárias, metástases pericárdicas ou síndrome paraneoplásica), doenças autoimune e inflamatória ou distúrbios metabólicos (uremia). A pericardite também pode ser iatrogênica como efeito colateral de medicação. A radioterapia ou causas idiopáticas são outras origens possíveis. Embora a etiologia seja variável, o pericárdio tem resposta inespecífica a diferentes causas: a inflamação das camadas pericárdicas e o aumento da produção de fluidos pericárdicos são os mais comuns e muitas vezes se manifestam como dor torácica. Da mesma forma, a ecodopplercardiografia destaca-se prioritariamente no diagnóstico e acompanhamento terapêutico da pericardite, exteriorizando achados como derrame e espessamento pericárdicos. Geralmente, a TC e a RM também permitem a avaliação do derrame e espessamento pericárdicos, possibilitando melhor diferenciação do pericárdio e do fluido pericárdico.⁴³⁰

A utilização de PET/TC FDG -¹⁸F na pericardite é geralmente complementar e demonstra a capacidade de detectar tecido inflamatório, mesmo na ausência de mudanças anatômicas óbvias.^{431,432} A pericardite não infecciosa e inflamatória apresenta captação leve a moderada de FDG -¹⁸F no pericárdio, com padrão difuso ou focal de captação. A literatura ainda é escassa sobre a utilidade do PET/TC FDG -¹⁸F no diagnóstico diferencial das causas subjacentes da patologia. Alguns estudos relataram a possibilidade de diferenciar a doença pericárdica infecciosa/inflamatória da doença neoplásica/metastática, uma vez que a malignidade, geralmente, apresenta atividade metabólica intensa.⁴³³ A pericardite constitutiva ou efusiva, complicação incomum da quimioterapia, pode também apresentar captação pericárdica de FDG -¹⁸F, de intensidade leve e distribuição difusa.⁴³¹ Apenas alguns relatos de casos estão disponíveis na literatura, sendo que estudos maiores ainda são necessários para determinar a acurácia do PET/TC FDG -¹⁸F na pericardite.

14.5. Sarcoidose Cardíaca

A sarcoidose é uma doença granulomatosa de etiologia desconhecida, que afeta mais comumente os gânglios linfáticos e pulmões, podendo envolver qualquer sistema de órgãos.⁴³⁴ O acometimento cardíaco é frequente^{435,436} e representa uma das principais causas de morte pela patologia no Japão e nos EUA.⁴³⁷ Devido ao aspecto multifocal e irregular do envolvimento da sarcoidose no miocárdio, a sensibilidade da biópsia endomiocárdica é extremamente baixa (20% a 30%).⁴³⁸ Em comparação à RM, as vantagens do PET/TC FDG -¹⁸F incluem o valor da informação metabólica funcional, a detecção de inflamação ativa, o potencial para identificar os envoltórios cardíaco (Figura 59) e extracardíaco da sarcoidose, além da possibilidade de realizar imagens em pacientes com DEI ou insuficiência renal. Para avaliar corretamente o acometimento extracardíaco é importante que se realizem imagens de corpo inteiro.

Normalmente, a sarcoidose se manifesta como padrão de captação focal irregular, sendo que o PET/TC FDG -¹⁸F demonstrou detectar de forma confiável as formas cardíaca e extracardíaca ativas, com sensibilidades entre 81% a 89% e especificidades entre 78% a 82%, respectivamente.^{439,440} Deve-se ter atenção para o preparo que o paciente necessita para a aquisição dessas imagens. É essencial que a dieta seja pobre em carboidratos e rica em gorduras no dia anterior ao exame e o paciente esteja em jejum para garantir que não haja captação fisiológica no miocárdio.

O PET/TC FDG -¹⁸F muitas vezes pode ser combinado com a CPM sincronizada ao ECG (Figura 60), objetivando descartar DAC ou ainda, identificar defeitos de perfusão no repouso sugestivos de dano tecidual induzido por inflamação.^{441,442}

Além disso, o PET/TC FDG -¹⁸F em combinação com imagens de perfusão evidenciou capacidade prognóstica em pacientes com sarcoidose,⁴⁴³ orientando a biópsia do miocárdio⁴¹⁸ e apresentando valor de previsão de resposta e monitoramento de terapia.⁴⁴⁴

14.6. Amiloidose Cardíaca

A AC é forma rara de cardiomiopatia, frequentemente subdiagnosticada e caracterizada por deposição extracelular de fibrilas, constituídas por subunidades de proteínas séricas variadas, de baixo peso molecular. Embora tenham sido descritas mais de 30 proteínas amiloides diferentes, as duas que mais frequentemente infiltram o coração são: imunoglobulina de cadeia leve (AL) e a transtiretina (TTR). As formas AL e TTR possuem diferentes cursos clínicos, prognóstico e formas distintas de tratamento. Na forma AL, as fibrilas são compostas de imunoglobulinas de cadeia leve e produzidas por uma população de clones de células plasmáticas localizadas na medula óssea. Na forma TTR, os depósitos são formados por monômeros ou dímeros anômalos da proteína tetramérica de produção hepática, cuja origem pode ser relacionada às mutações genéticas de origem familiar (TTRmutada ou TTRm) ou a forma selvagem, anteriormente chamada tipo senil (TTRs). Mais de 100 mutações conhecidas são relacionadas à TTRm e à herança autossômica dominante, que podem acometer indivíduos de qualquer idade, predominante em homens de

Atualização

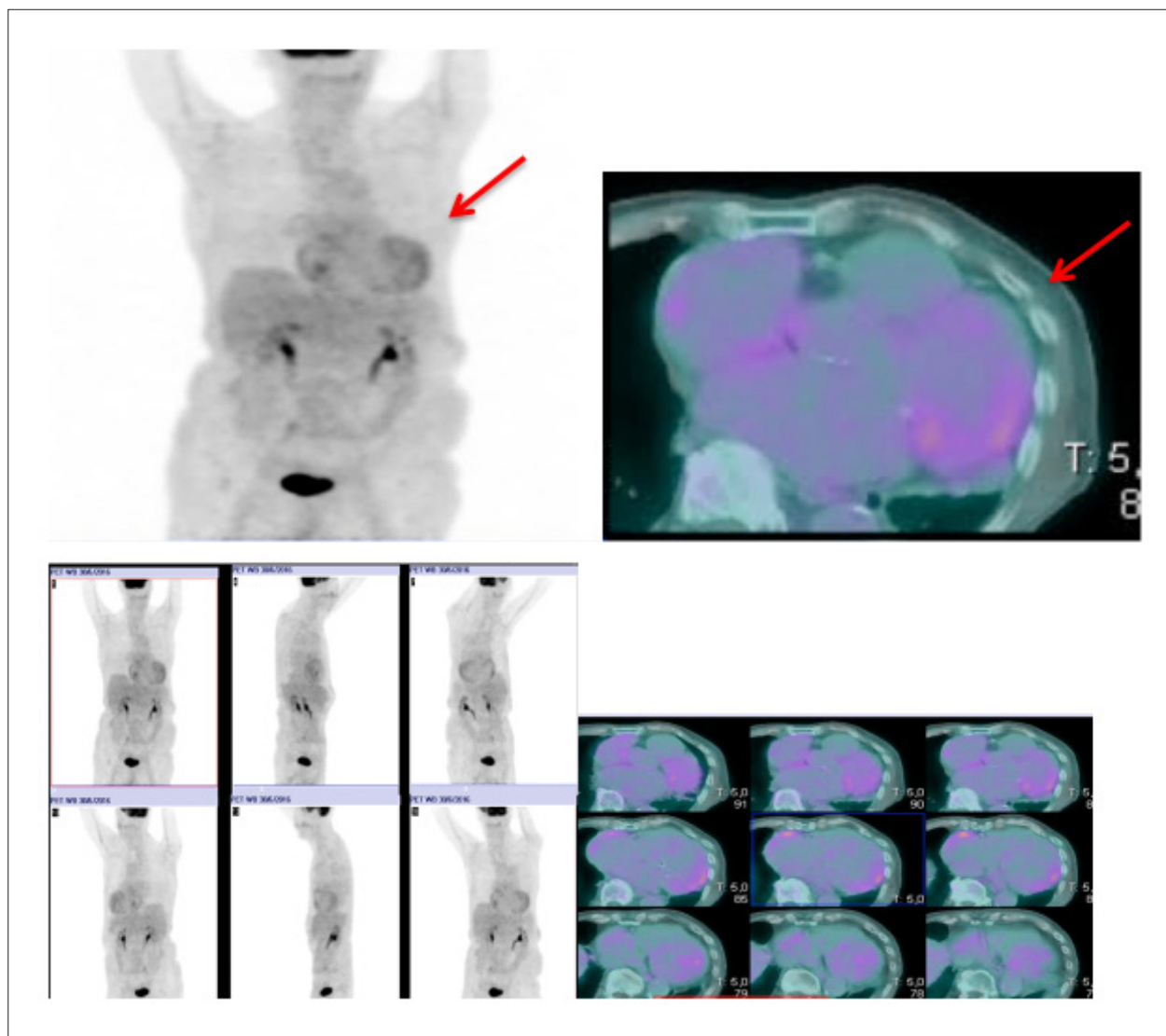


Figura 59 – PET/TC FDG -¹⁸F com protocolo de supressão da captação miocárdica de glicose (dieta), imagem MIP à esquerda e correlogramma com TC à direita. Paciente de 88 anos com insuficiência cardíaca, fração de ejeção reduzida e taquicardia ventricular. Biópsia endomiocárdica compatível com sarcoidose. As imagens demonstram captação anormal do traçador no ventrículo direito e ventrículo esquerdo (setas). Após imunossupressão o paciente apresentou melhora clínica e desaparecimento das anormalidades. Fonte pessoal (cortesia Dr. Evandro T. Mesquita).

mais idade. A manifestação mais comum da AC é a IC com fração de ejeção preservada. Em seu estágio final, apresenta-se como cardiomiopatia restritiva, implicando em péssimo prognóstico. O diagnóstico definitivo requer depósitos amiloides na biópsia endomiocárdica ou, em pacientes com achados cardíacos sugestivos, depósitos amiloides no exame histológico de biópsia de outros tecidos (p. ex., gordura abdominal, reto ou rim).⁴⁴⁵

A ecocardiografia é o exame inicial não invasivo de escolha para diagnosticar a AC, mas apresenta especificidade limitada.⁴⁴⁶ No entanto, a sequência complementar com a realização de RM, que evidencia sensibilidade satisfatória, pode sugerir padrão de miocardiopatia por depósito de amiloide, à exceção de pacientes com doença renal moderada a grave.

A cintilografia com a administração intravenosa de radiotraçadores bifosfonatos marcados com tecnécio-99m (em nosso meio o mais usado é o pirofosfato - ^{99m}Tc) tem sido relatada para localizar deposição cardíaca de amiloide. É considerada sensível e altamente específica para AC forma TTR, identificada logo ao início da doença.^{447,448} Uma das hipóteses para a ligação destes marcadores ósseos às fibrilas amiloides seria a maior quantidade de cálcio presente na proteína TTR em relação à AL. Em recente estudo multicêntrico, incluindo 1.217 pacientes com suspeita de AC, a combinação de aumento moderado a acentuado da captação miocárdica do radiotraçador, e a ausência de proteína monoclonal específica no soro ou na urina, apresentaram especificidade e valor preditivo positivo para AC forma TTR de 100%. No entanto, a cintilografia com

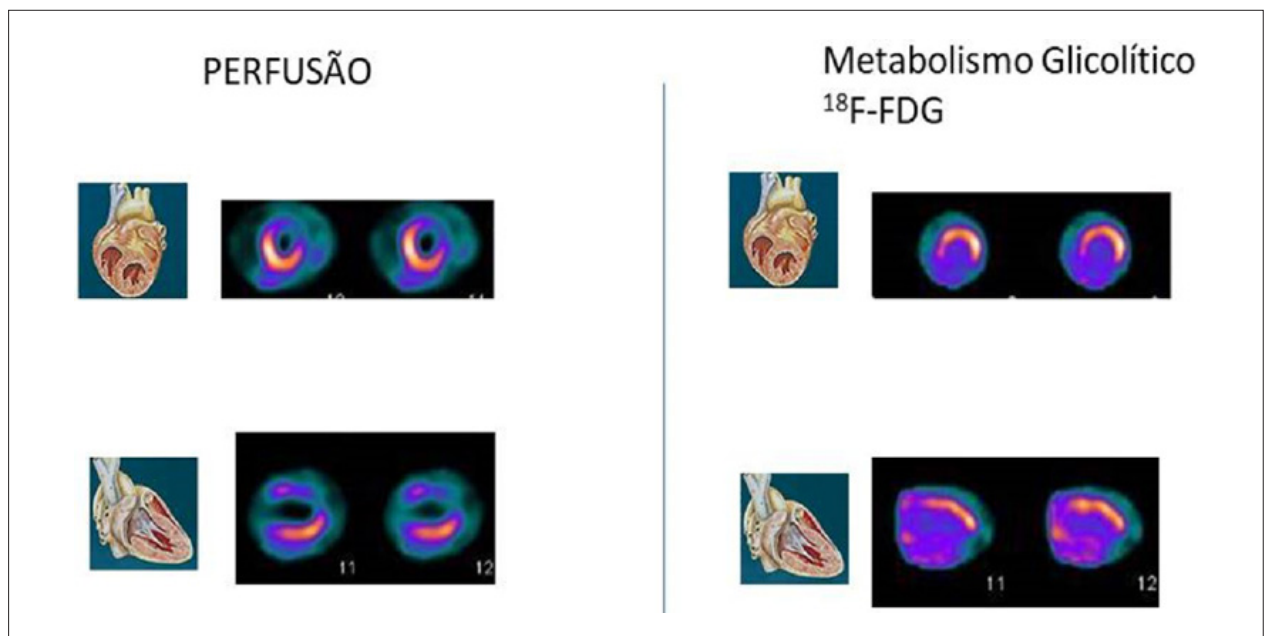


Figura 60 – Paciente com sarcoidose cardíaca. Cintilografia de perfusão miocárdica com MIBI-^{99m}Tc à esquerda, evidenciando hipoperfusão persistente acentuada nas paredes anterior e anterolateral do ventrículo esquerdo; na imagem de PET FDG -¹⁸F à direita o estudo metabólico mostra que as regiões com aparente fibrose eram de fato acometimento inflamatório por sarcoidose. Fonte: INCOR, FMUSP, SP.

radiotraçadores bifosfonatos não detecta de forma confiável outros tipos de AC e não pode ser utilizada quantitativamente no monitoramento terapêutico.⁴¹⁸

A intensidade de concentração do pirofosfato-^{99m}Tc na área cardíaca correlaciona-se com o subtipo de amiloide. O grau de concentração é comparado à captação óssea do gradil costal, sendo grau 3 de maior intensidade que os arcos costais; grau 2, igual a intensidade de concentração dos arcos; grau 1 com concentração inferior à dos arcos; e grau zero, sem concentração cardíaca significativa do traçador. Hiperconcentração acentuada (graus 2 e 3) (Figura 61) estão fortemente associadas à AC tipo TTR, de tal forma que alguns autores sugerem o descarte da biópsia cardíaca nestas situações. Hiperconcentração menos intensa (grau 1) ou ausente sugere a forma AL, quando há suspeita clínica. Análise semiquantitativa da captação do radiotraçador deve também ser realizada (Figura 62).⁴⁴⁹

Um potencial radiotraçador ósseo de imagens PET para realizar imagem amiloide é o fluoreto de sódio marcado com ¹⁸F, o fluoreto -¹⁸F. O mesmo foi descrito em séries de casos únicos, enquanto que outro estudo não identificou aumento da captação deste traçador em pacientes com AC forma TTR,⁴⁵⁰⁻⁴⁵² indicando a necessidade de estudos adicionais para investigar o valor potencial do PET/TC com fluoreto -¹⁸F na AC.

Poucos dados disponíveis demonstraram a aplicação limitada para o PET/TC FDG -¹⁸F na avaliação de AC.^{453,454} Até o presente momento, as alternativas mais promissoras incluem outros marcadores específicos de amiloide, como o composto de Pittsburgh B marcado com carbono-11 (PiB-¹¹C),^{455,456} bem como outros compostos marcados com ¹⁸F, tais como Florbetapir^{457,458} e Florbetaben.⁴⁵⁹ Todos os estudos relataram resultados promissores no diagnóstico de AC já que o PiB-¹¹C apresenta captação na AC. Além disso, já foi demonstrado que o PiB-¹¹C apresenta menor captação nos pacientes que já foram tratados com quimioterapia em relação aos pacientes ainda sem tratamento. Assim, o PET PiB-¹¹C tem o potencial para ser usado na monitoração terapêutica de pacientes com AC de cadeia leve como um marcador de doença em atividade.⁴⁶⁰

14.7. Considerações Finais

As novas aplicações da medicina nuclear em cardiologia (Tabela 32) representam importante área ainda pouco explorada em nosso meio, com capacidade de detectar alterações funcionais destas patologias, indicando se uma doença está ou não em atividade e ajudando no seu monitoramento terapêutico. O conhecimento do cardiologista destas aplicações é essencial para o bom uso e a disseminação destes métodos diagnósticos.

Atualização

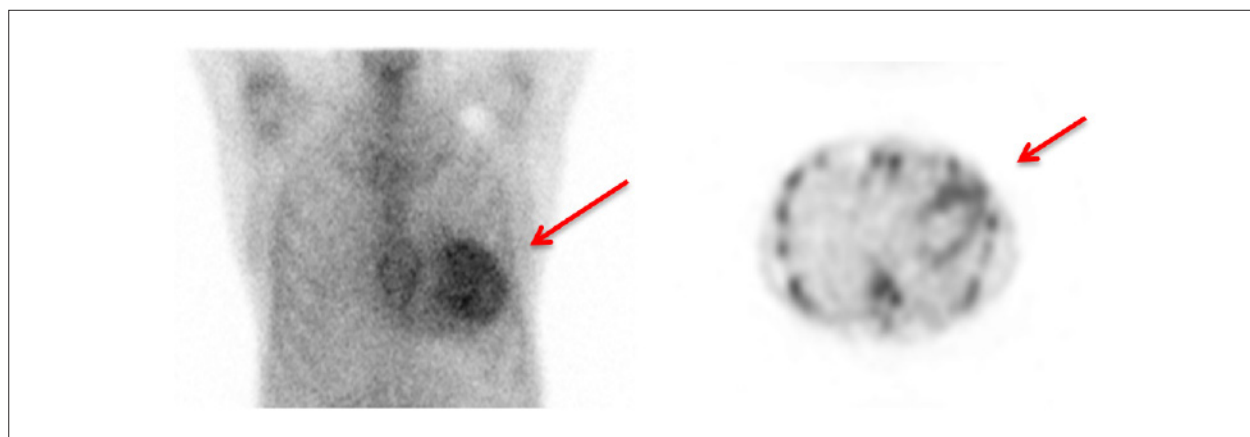


Figura 61 – Cintilografia com pirofosfato-^{99m}Tc (à esquerda, imagem planar de tórax anterior e à direita corte axial de imagem tomográfica) demonstrando acentuada captação do radiofármaco no ventrículo esquerdo (setas) em um paciente com amiloidose cardíaca forma transtiretina confirmada. Fonte pessoal (cortesia Dr. Rafael Willain Lopes).

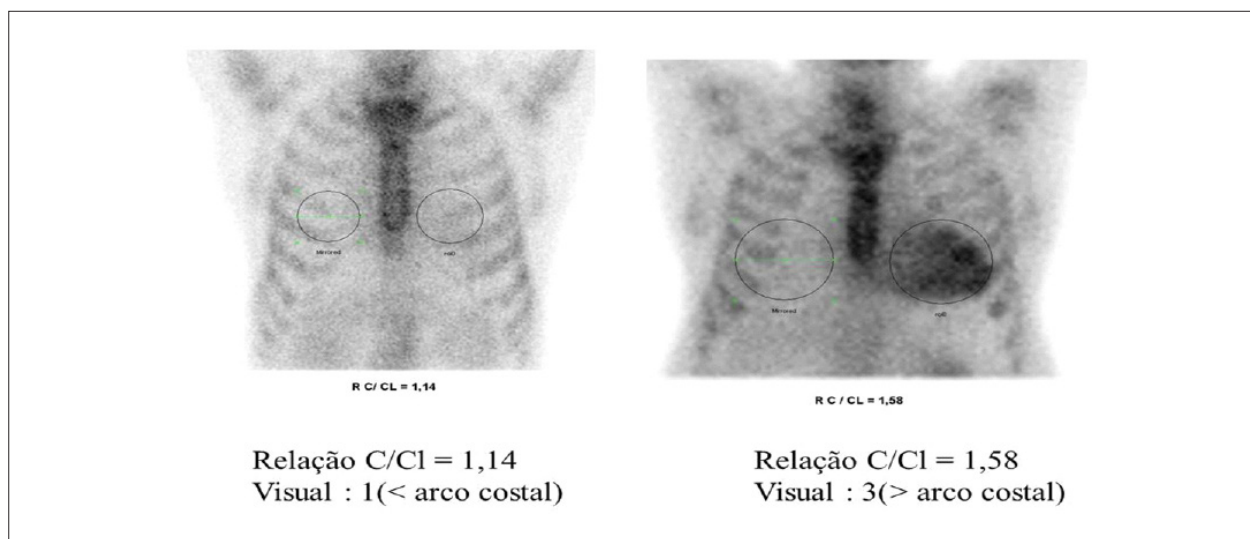


Figura 62 – Quantificação da captação em imagens planares de tórax anterior de cintilografia com pirofosfato-^{99m}Tc. A imagem da esquerda representa um estudo negativo, sem captação na área cardíaca. A imagem da direita representa um estudo positivo para amiloidose, com acentuada captação difusa no ventrículo esquerdo. Para a quantificação são desenhadas ROIs (regiões de interesse – círculos) em ambos os hemitórax e calculada a razão da captação do radiofármaco entre a ROI da área cardíaca (C) e a ROI do hemitórax contralateral (Cl). Resultados maiores que 1,5 sugerem amiloidose forma TTR. O escore de captação visual foi igual a 1 na imagem da esquerda e 3 na imagem da direita. Fonte: INCOR, FMUSP, SP.

Tabela 32 – Tipos de estudos e principais achados cintilográficos de novas aplicações da cardiologia nuclear

Patologia	Estudo	Principais achados
AC TTR (hereditária ou selvagem)	Cintilografia com pirofosfato- ^{99m} Tc	Apresenta captação cardíaca moderada a acentuada do radiotraçador; elevada acurácia para detectar a forma TTR (VPP 100%); permite diagnóstico precoce; reflete a extensão do depósito; marcador prognóstico
AC cadeia leve	Cintilografia com pirofosfato- ^{99m} Tc	Ausência de captação ou captação cardíaca leve
Sarcoidose	PET/TC FDG - ¹⁸ F	Hipermetabolismo cardíaco demonstrando inflamação ativa
	Cintilografia de perfusão miocárdica	Hipoperfusão miocárdica persistente sugestiva de dano tecidual pela inflamação
Endocardite	PET/TC FDG - ¹⁸ F	Hipermetabolismo em áreas de infecção
	Cintilografia com leucócitos marcados	Hipercaptação em áreas de infecção

AC: amiloidose cardíaca; TTR: amiloidose forma transtiretina; VPP: valor preditivo positivo.

Referências

1. Azambuja MIR, Foppa M, Maranhão MF, Achutti AC. Impacto econômico dos casos de doença cardiovascular grave no Brasil: uma estimativa baseada em dados secundários. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(3):163-71.
2. Teich V, Araujo DV. Estimativa de custo da síndrome coronariana aguda no Brasil. *Rev Bras Cardiol.* 2011;24(2):85-94.
3. Des Prez RD, Shaw LJ, Gillespie RL, Jaber WA, Noble GL, Soman P, et al. Cost-effectiveness of myocardial perfusion imaging: A summary of the currently available literature. *J Nucl Cardiol.* 2005;12(6):750-9.
4. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, Marwick TH, Lauer MS, Heller GV, et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: An observational assessment of the value of precatheterization ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(3):661-9.
5. Volschan A. Challenges for Contemporary Medicine: Implementation of Evidence in Clinical Practice. *Int J Cardiovasc Sci.* 2016;29(4):250-2.
6. Underwood SR, Godman B, Salyani S, Ogle JR, Ell PJ. Economics of myocardial perfusion imaging in Europe-the EMPIRE Study. *Eur Heart J.* 1999;20(2):157-66.
7. Cerci JJ, Trindade E, Preto D, Cerci RJ, Lemos PA, Cesar LA, et al. Investigation route of the coronary patient in the public health system in Curitiba, Sao Paulo and in Incor - IMPACT study. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(3):192-200.
8. Foy AJ, Dhruva SS, Peterson B, Mandrola JM, Morgan DJ, Redberg RF. Coronary computed tomography angiography vs functional stress testing for patients with suspected coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017;177(11):1623-31.
9. Stillman AE, Gatsonis C, Lima JA, Black WC, Cormack J, Gareen I, et al. Rationale and design of the Randomized Evaluation of patients with Stable angina Comparing Utilization of noninvasive Examinations (RESCUE) trial. *Am Heart J.* Sep 2016; 179:19-28.
10. Kim AS, Johnston SC. Global variation in the relative burden of stroke and ischemic heart disease. *Circulation.* 2011;124(3):314-23.
11. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(23):2201-29.
12. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2012;126(25):e354-471.
13. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JC, Fletcher B, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(18):1929-49.
14. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz de doença coronária estável. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(2 Suppl 2):1-59.
15. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541-619.
16. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2014;35(35):2383-431.
17. Mastrocola LE, Lopes RW, Boccia D, Alves FB. Cardiologia Nuclear: princípios. In: Moreira MC, Montenegro ST, Paola AAV de. Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Seção 8: Imagem não Invasiva: Ressonância Magnética, Tomografia Computadorizada e Medicina Nuclear. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2015. Cap 1, Seção 8. p. 441-452.
18. Meneghetti JC, Falcão AM, Buchpiguel CA, Mastrocola LE. Cardiologia Nuclear e pesquisa de viabilidade miocárdica. In: Moreira MC, Montenegro ST, Paola AA (eds). Livro Texto da SBC. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2015. p. 629-34.
19. Schinkel AF, Bax JJ, Delgado V, Poldermans D, Rahimtoola SH. Clinical relevance of hibernating myocardium in ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Med.* 2010;123(11):978-86.
20. Rahimtoola SH, Dilsizian V, Kramer CM, Marwick TH, Vanoverschelde JL. Chronic ischemic left ventricular dysfunction: from pathophysiology to imaging and its integration into clinical practice. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1(4):536-55.
21. Soman P, Udelsion JE, Bax JJ, Downey BC. Assessment of myocardial viability by nuclear imaging in coronary heart disease. Up to Date. 2017. [cited in 2018 June 10]: Available from: <https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-myocardial-viability-by-nuclear-imaging-in-coronary-heart-disease>.
22. Dilsizian V: SPECT and PET myocardial perfusion imaging: Tracers and techniques. In Dilsizian V, Narula J, Braunwald E, (eds): Atlas of Nuclear Cardiology. 4th ed. New York: Springer. 2013. p. 55-94.
23. Udelsion, JE, Dilsizian, V, Bonow RO. Nuclear Cardiology: Technical aspects of image acquisition display and interpretation. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald, E. eds. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 271-287.
24. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Nuclear Cardiology: Guidance on the Implementation of SPECT Myocardial Perfusion Imaging, IAEA Human Health Series 23 (Rev. 1); 2016.
25. Medical Advisory Secretariat. Single photon emission computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2010; 10(8):1-64.
26. Nielsen AP, Morris KG, Murdock R, Bruno FP, Cobb FR. Linear relationship between the distribution of thallium-201 and blood flow in ischemic and nonischemic myocardium during exercise. *Circulation.* 1980;61(4):797-801.
27. Krivokapich J, Smith GT, Huang SC, Hoffman EJ, Ratib O, Phelps ME, et al. 13N ammonia myocardial imaging at rest and with exercise in normal volunteers: quantification of absolute myocardial perfusion with dynamic positron emission tomography. *Circulation.* 1989;80(5):1328-37.
28. Mastrocola LE, Sousa AG, Smanio PE, Staico R, Pinto IF, Meneghelo RS, et al. Adenosine myocardial perfusion SPECT with Tc-99m-MIBI in patients with obstructive coronary artery disease: correlation between quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound measurements. *Arq Bras Cardiol.* 2006;86(1):3-13.

Atualização

29. Garcia EV. Quantitative nuclear cardiology: we are almost there! *J Nucl Cardiol*. 2012;19(3):424-37.
30. Duvall WL, Croft LB, Ginsberg ES, Einstein AJ, Guma KA, George T, et al. Reduced isotope dose and imaging time with a high-efficiency CZT SPECT camera. *J Nucl Cardiol* 2011;18(5):847-57.
31. Ben-Haim S, Kennedy J, Keidar Z. Novel cadmium zinc telluride devices for myocardial perfusion imaging-technological aspects and clinical applications. *Semin Nucl Med*. 2016;46(4):273-85.
32. Duvall WL, Hiensch RJ, Levine EJ, Croft LB, Henzlova MJ. The prognosis of a normal TI-201 stress-only SPECT MPI study. *J Nucl Cardiol*. 2012;19(5):914-21.
33. Ejlersen JA, May O, Mortensen J, Nielsen GL, Lauridsen JF, Allan J. Stress-only myocardial perfusion scintigraphy: a prospective study on the accuracy and observer agreement with quantitative coronary angiography as the gold standard. *Nucl Med Commun*. 2017;38(11):904-11.
34. Tilkemeier PL, Bourque J, Douky R, Sanghani R, Weinberg RL. ASNC imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. Standardized reporting of nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol*. 2017;(24):2064-118.
35. Garcia EV, Galt JR, Faber TL, Chen J: Principles of nuclear cardiology imaging. In Dilsizian V, Narula J, Braunwald E, (eds): Atlas of Nuclear Cardiology. 4th ed. New York: Springer. 2013. p. 1-54.
36. Botvinick E: Assessment of cardiac function: first-pass, equilibrium blood pool, and gated myocardial SPECT. In Dilsizian V, Narula J, Braunwald E, (eds): Atlas of Nuclear Cardiology. 4th ed. New York:Springer. 2013. p. 195-245.
37. Germano G, Berman DS (eds): Clinical Gated Cardiac SPECT. Armonk (NY): Blackwell Futura;2006. p. 93-138.
38. Ficaro EP, Hansen CL, American Society of Nuclear Cardiology. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. [Internet] [Cited in 2018 Nov 10]. Available from: <https://www.asnc.org/files/Stress%20Protocols%20and%20Tracers%202009.pdf>
39. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42.
40. Oliveira MA, Duarte PS, Gonzalez MM, Moises VA, Alonso G, Lima EV, et al. Biological factors and overestimation of left ventricular ejection fraction by gated SPECT. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(5):305-10.
41. Lomsky M, Johansson L, Gertsson P, Björk J, Edenbrandt L. Normal limits for left ventricular ejection fraction and volumes determined by gated single photon emission computed tomography-a comparison between two quantification methods. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2008;28(3):169-73.
42. Cabrera-Rodríguez LO, Peix AT, Padrón KM, Chacón D, Carrillo R, Fernández Y, et al. Prognostic value of gated SPECT after reperfusion for acute myocardial infarction. *MEDICC Rev*. 2013;15(2):20-5.
43. Kwon DH, Hachamovitch R, Popovic ZB, Starling RC, Desai MY, Flamm SD, et al. Survival in patients with severe ischemic cardiomyopathy undergoing revascularization versus medical therapy: association with end-systolic volume and viability. *Circulation*. 2012;126(11 Suppl 1):S3-8.
44. Chalela WA, Moffa PJ, Meneghetti, JC. Estresse cardiovascular. Princípios e aplicações clínicas. São Paulo: Roca 2004. p. 267, p.370.
45. Kim C, Kwok YS, Heagerty P, Redberg, R. Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: A meta-analysis. *Am Heart J*. 2001(142):934-44.
46. Leppo JA. Comparison of pharmacologic stress agents. *J Nucl Cardiol*. 1996;3(6 Pt 2): S22-6.
47. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, Travin MI, Verberne, HJ. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(3):606-39.
48. Al Moudi M, Sun Z, Lenzo N. Diagnostic value of SPECT, PET and PET/CT in the diagnosis of coronary artery disease: A systematic review. *Biomed Imaging Interv J*. 2011;7(2):e9.
49. Mastrocola LE, Saliba LA, Mastrocola F, Buchler RD. Avaliação prática dos escores diagnósticos e prognósticos: implicações preditivas. In: Moreira MC, Montenegro ST, Paola AA(eds). Livro Texto da SOCIEDADE Brasileira de Cardiologia. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2015. p. 441- 52.
50. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1987;106(6):793-800.
51. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1991;325(12):849-53.
52. Shaw LJ, Berman DS, Picard MH, Shaw LJ, Berman DS, Picard MH, et al; National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored ISCHEMIA Trial Investigators. Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6):593-604.
53. Moroi M, Yamashina A, Tsukamoto K, Nishimura T; J-ACCESS Investigators. Coronary revascularization does not decrease cardiac events in patients with stable ischemic heart disease but might do in those who showed moderate to severe ischemia. *Int J Cardiol*. 2012;158(2):246-52.
54. Nudi F, Neri G, Schillaci O, Pinto A, Procaccini E, Vetere M, et al. Time to and risk of cardiac events after myocardial perfusion scintigraphy. *J Cardiol*. 2015;66(2):125-9.
55. Nudi F, Pinto A, Procaccini E, Neri G, Vetere M, Tomai F, et al. A novel clinically relevant segmentation method and corresponding maximal ischemia score to risk-stratify patients undergoing myocardial perfusion scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 2014;21(4):807-18.
56. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(6):535-43.
57. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107(23):2900-7.
58. Cremer P, Hachamovitch R, Tamarappoo B. Clinical decision making with myocardial perfusion imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *Semin Nucl Med*. 2014;44(4):320-9.
59. Xie JX, Winchester DE, Phillips LM, Hachamovitch R, Berman DS, Blankstein R, et al. The elusive role of myocardial perfusion imaging in stable ischemic heart disease: Is ISCHEMIA the answer? *J Nucl Cardiol*. 2017;24(5):1610-8.
60. Meneghelo RS, Araújo CG, Stein R, Mastrocola LE, Albuquerque PF, Serra SM et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(5 Suppl 1):1-26.
61. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(8):873-934.
62. Feitosa GS, Nicolau JC, Chalela WA, Meneghetti JC, Ximenes AA, de Almeida CA, et al. I Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Cardiologia Nuclear. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(Suppl 3):1-42.
63. Mahmarian JJ, Shaw LJ, Filipchuk NG, Dakik HA, Iskander SS, Ruddy TD, et al; INSPIRE Investigators. A multinational study to establish the value of

- early adenosine technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging in identifying a low-risk group for early hospital discharge after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2448-57.
64. Kim C, Kwok YS, Heagerty P, Redberg R. Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: A meta analysis. *Am Heart J*. 2001;142(6):934-44.
 65. Nair SU, Ahlberg AW, Mathur S, Katten DM, Polk DM, Heller GV. The clinical value of single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in cardiac risk stratification of very elderly patients (≥ 80 years) with suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2012;19(2):244-55.
 66. Cerci MS, Cerci JJ, Cerci RJ, Pereira Neto CC, Trindade E, Delbeke D, et al. Myocardial perfusion imaging is a strong predictor of death in women. *JACC CVAS Imaging*. 2011;4(8):880-8.
 67. Falcão A, Chalela W, Giorgi MC, Imada R, Soares J Jr, Do Val R, et al. Myocardial Blood flow assessment with 82 rubidium-PET imaging in patients with left bundle branch block. *Clinics*. 2015;70(11):726-32.
 68. Fallahi B, Beiki D, Eftekhari M, Gilani KA, Fard-Esfahani A, Gholamrezanezhad A, et al. High accuracy of myocardial perfusion imaging in patients with left bundle branch block: comparison of four interpretation approaches. *Hell J Nucl Med*. 2009;12(2):132-7.
 69. Bokhari S, Ficaro EP, McCallister BD Jr. Adenosine stress protocols for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(3):415-6.
 70. Center for Science in the Public Interest. Caffeine content of food & drugs. 2014. Table containing the caffeine content of food and drugs. [Internet]. [Cited in 2017 Dec 12]. Available from: <http://www.cspinet.org/new/cafchart.htm>.
 71. Lette J, Tatum JL, Fraser S, Miller DD, Waters DD, Heller G, et al. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: The multicenter dipyridamole safety study. *J Nucl Cardiol*. 1995;2(1):3-17.
 72. Iskandrian AE, Bateman TM, Belardinelli L, Blackburn B, Cerqueira MD, Hendel RC, et al. Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: Results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(5):645-58.
 73. Geleijnse ML, Elhendy A, Fioretti PM, Roelandt JR. Dobutamine stress myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2017-27.
 74. Miller DD: Physiologic and pharmacologic stressors. In Dilsizian V, Narula J, Braunwald E, (eds): *Atlas of Nuclear Cardiology*. 4th ed. New York: Springer. 2013. p. 111-44.
 75. Issa A, De Lorenzo A, Oliveira B, Pellini M, Lima R. Comparison between accelerated and conventional dobutamine stress protocols for myocardial perfusion scintigraphy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28(7):1823-8.
 76. Nkoulou R, Wolfrum M, Pazhenkottal AP, Fiechter M, Buechel RR, Gaemperli O, et al. Gated SPECT myocardial perfusion imaging with cadmium-zinc-telluride detectors allows real-time assessment of dobutamine-stress-induced wall motion abnormalities. *J Nucl Cardiol*. 2018 Jan 6 [Epub ahead print].
 77. Vitola JV, Brambatti JC, Caligaris F, Lesse CR, Nogueira PR, Joaquim AI, et al. Exercise supplementation to dipyridamole prevents hypotension, improves electrocardiogram sensitivity and increases heart-to-liver ratio on Tc-99m sestamibi imaging. *J Nucl Cardiol*. 2001. 8(6):652-9.
 78. Iskandrian AE, Bateman TM, Belardinelli L, Blackburn B, Cerqueira MD, Hendel RC, et al; ADVANCE MPI Investigators. Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(5):645-58.
 79. Dilsizian V, Gewirtz H, Paivanas N, Kitsiou AN, Hage FG, Crone NE, et al. Serious and potentially life-threatening complications of cardiac stress testing: Physiological mechanisms and management strategies. *J Nucl Cardiol*. 2015;22(6):1198-213.
 80. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol*. 1974;34(1):48-55.
 81. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. same lesion, different artery, different FFR!? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; S1936-878X (17)31154-3.
 82. Johnson NP, Gould LK. Fractional flow reserve returns to its origins. quantitative cardiac positron emission tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(9):e005435.
 83. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J*. 2015; 36(45):3182-8.
 84. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, Barbato E, Baumbach A, Engström T, et al; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomized controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10006):1853-1860.
 85. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1208-17.
 86. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, Agostoni P, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(16):1641-54.
 87. Mustafa SJ, Morrison RR, Teng B, Pelleg A. Adenosine receptors and the heart: role in regulation of coronary blood flow and cardiac electrophysiology. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(193):161-88.
 88. Chan SY, Brunken RC, Czernin J, Porenta G, Kuhle W, Krivokapich J, et al. Comparison of maximal myocardial blood flow during adenosine infusion with that of intravenous dipyridamole in normal men. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(4):979-85.
 89. Chareonthaitawee P, Askew JW, Heller GV, Downey BC. Overview of stress radionuclide myocardial perfusion imaging. UpToDate, 2018. [Cited in 2018 Dec 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-stress-radionuclide-myocardial-perfusion-imaging>.
 90. Lima RS, Watson DD, Goode AR, Siadaty MS, Ragosta M, Beller GA, et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(1):64-70.
 91. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, Kesler K, Hachamovitch R, Heller GV, et al. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Med*. 1999;106(2):172-8.
 92. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(6):535-43. Errata em: *Circulation*. 1998;98(2):190.
 93. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation*. 1991;83(2):363-81.
 94. Bateman TM, O'Keefe JH Jr, Dong VM, Barnhart C, Ligon RW. Coronary angiographic rates after stress single-photon emission computed tomographic scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 1995;2(3):217-23.
 95. Miller TD, Christian TF, Hodge DO, Mullan BP, Gibbons RJ. Prognostic value of exercise thallium-201 imaging performed within 2 years of coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(4):848-54.
 96. Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC, Holmes DR, Foster ED, Gersh BJ. Cardiac risk of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS investigators and university of michigan heart care program. Coronary Artery Surgery Study. *Circulation*. 1997;96(6):1882-7.
 97. Udelson, JE, Dilsizian, V, Bonow RO. Nuclear Cardiology. Molecular imaging of the cardiovascular system. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald's E, (eds). 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p.311-315.
 98. Ottenhof MJ, Wai MC, Boiten HJ, Korbbe RS, Valkema R, van Domburg RT, Schinkel AF. 12-Year outcome after normal myocardial perfusion

Atualização

- SPECT in patients with known coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2013;20(5):748-54.
99. Navare SM, Mather J, Shaw LJ, Fowler MS, Heller GV. Comparison of risk stratification with pharmacologic and exercise stress myocardial perfusion imaging: A meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2004;11(5):551-6.
 100. Slim HB, Nair SU, Arora S, Heller GV. Does location matter? Prognostic value of single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging by vascular territory. *J Nucl Cardiol*. 2012;19(3):458-64.
 101. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al; American College of Cardiology/American Heart Association/American Society for Nuclear Cardiology. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation*. 2003;108(11):1404-18.
 102. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of stress gated SPECT in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2004;11(2):171-85.
 103. Shaw LJ, Berman DS, Blumenthal RS, Budoff MJ, Faber TL, Goraya T, et al. Clinical imaging for prevention: Directed strategies for improved detection of presymptomatic patients with undetected atherosclerosis-Part I: Clinical imaging for prevention. *J Nucl Cardiol* 2008;15(1): e6-19. Errata em: *J Nucl Cardiol*. 2008;15(4):609.
 104. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP, Franklin BA, et al; American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Stroke Council. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24):e653-99.
 105. Forman DE, Arena R, Boxer R, Dolansky MA, Eng JJ, Fleg JL, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Prioritizing functional capacity as a principal end point for therapies oriented to older adults with CVAS disease: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e894-e918.
 106. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(8):873-934.
 107. Cremer P, Hachamovitch R, Tamarappoo B. Clinical decision making with myocardial perfusion imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *Semin Nucl Med*. 2014;44(4):320-9.
 108. ISCHEMIA Trial Research Group, Maron DJ, Hochman JS, O'Brien SM, Reynolds HR, Boden WE et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am Heart J*. 2018 Jul;201:124-35.
 109. Moroi M, Yamashina A, Tsukamoto K, Nishimura T; J-ACCESS Investigators. Coronary revascularization does not decrease cardiac events in patients with stable ischemic heart disease but might do in those who showed moderate to severe ischemia. *Int J Cardiol*. 2012;158(2):246-52.
 110. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, et al; Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: Incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation*. 1996;93(5):905-14.
 111. Xie JX, Winchester DE, Phillips LM, Hachamovitch R, Berman DS, Blankstein R, et al. The elusive role of myocardial perfusion imaging in stable ischemic heart disease: Is ISCHEMIA the answer? *J Nucl Cardiol*. 2017;24(5):1610-8.
 112. Gada H, Kirtane AJ, Kereiakes DJ, Bangalore S, Moses JW, Gagnéux P, et al. Meta-analysis of trials on mortality after percutaneous coronary intervention compared with medical therapy in patients with stable coronary heart disease and objective evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 2015;115(9):1194-9.
 113. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991-1001.
 114. Petraro R, van de Hoef TP, Nijjer S, Sen S, van Lavieren MA, Foale RA, et al. Baseline instantaneous wave-free ratio as a pressure-only estimation of underlying coronary flow reserve: results of the JUSTIFY-CFR Study (Joined Coronary Pressure and Flow Analysis to Determine Diagnostic Characteristics of Basal and Hyperemic Indices of Functional Lesion Severity-Coronary Flow Reserve). *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(4):492-502.
 115. Feher A, Sinusas AJ. Quantitative Assessment of Coronary Microvascular Function: Dynamic Single-Photon Emission Computed Tomography, Positron Emission Tomography, Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(8):e006427.
 116. Berman DS, Germano G. Clinical Applications Of Nuclear Cardiology. In: Berman DS, Germano G. *Clinical Gated Cardiac SPECT*. New York: Futura Publishing Company. 1999; p.3-10.
 117. Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(5 Suppl 1):1-26.
 118. Diamond GA, Forrester JS. Analysis probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1979;300(24):1350-8.
 119. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):159-68.
 120. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) (Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
 121. Nicolau JC, Chalela WA, Meneghetti JC, Ximenes AA, de Almeida CA, Vitola JV, et al. Primeira Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Cardiologia Nuclear. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(Suppl 3):1-42.
 122. Gupta NC, Esterbrooks DJ, Hilleman DE, Mohiuddin SM. Comparison of adenosine and exercise thallium -201 single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging. The GE SPECT Multicenter Adenosine Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(2):248-57.
 123. DePuey EG, Corbett JR, Friedman JD, Goldstein RA, Henzlova MJ, Hansen CL, et al. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol*. 2006;13(6): e21-171.
 124. Thompson RC, Patil H, Thompson EC, Thomas GS, Al-Amoodi M, Kennedy KF, et al. Regadenoson pharmacologic stress for myocardial perfusion imaging: A three-way comparison between regadenoson administered at peak exercise, during walk recovery, or no-exercise. *J Nucl Cardiol*. 2013;20(2):214-21.

125. Versteyleen MO, Joosen IA, Shaw LJ, Narula J, Hofstra L. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2011;18(5):904-11.
126. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra AP, Bianco HT, Afíune 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.
127. Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, Dunning AM, Achenbach S, Al-Mallah M, et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality- based approach for estimating pretest probability of angiographically significant CAD in patients undergoing CCTA: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation*. 2011;124(22):2423-32.
128. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73. Errata em: *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S74-5.
129. Chaitman B. Exercise stress testing. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E (eds). *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 9th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p.179.
130. Udelson JE, Dilsizian V, Bonow RO. Nuclear cardiology: disease detection risk stratification and clinical decision making. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E(eds). *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 10th ed. Philadelphia: Elsevier;2015. p.297-310.
131. Weintraub WS, Madeira SW, Jr., Bodenheimer MM, Seelaus PA, Katz RI, Feldman MS, et al. Critical analysis of the application of Bayes' theorem to sequential testing in the noninvasive diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1984;54(1):43-9.
132. Patterson RE, Eng C, Horowitz SF. Practical diagnosis of coronary artery disease: a Bayes' theorem nomogram to correlate clinical data with noninvasive exercise tests. *Am J Cardiol* 1984;53(1):252-6.
133. Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation*.2007;115(5):654-7.
134. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;101(12):1465-78.
135. Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D, Comet M, Denis B, Machecourt J. Long term additive prognostic value of thallium 201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low to intermediate risk patients. Study in 1137 patients with 6-year follow up . *Circulation*. 1999;100(14):1521-7.
136. Cerci MS, Cerci JJ, Cerci RJ, Pereira Neto CC, Trindade E, Delbeke D, et al. Myocardial perfusion imaging is a strong predictor of death in women. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(8):880-8.
137. Katsikis A, Theodorakos A, Papaioannou S, Kalkinis A, Kolovou G, Konstantinou K, et al. Adenosine stress myocardial perfusion imaging in octogenarians: Safety, tolerability, and long-term prognostic implications of hemodynamic response and SPECT-related variables. *J Nucl Cardiol*. 2019;26(1):250-62.
138. Nappi C, Nicolai E, Daniele S, Acampa W, Gaudieri V, Assante R, et al. Long-term prognostic value of coronary artery calcium scanning, coronary computed tomographic angiography and stress myocardial perfusion imaging in patients with suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(3):833-41.
139. Duarte PS, Smanio PE, Oliveira CA, Martins LR, Mastrocola LE, Pereira JC. Clinical significance of transient left ventricular dilation assessed during myocardial Tc-99m sestamibi scintigraphy. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(5):474-82.
140. Mazzanti M, Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, Alexanderson E, Friedman JD. Identification of severe and extensive coronary artery disease by automatic measurement of transient ischemic dilation of the left ventricle in dual-isotope myocardial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(7):1612-20.
141. Williams KA, Schneider CM. Increased stress right ventricular activity on dual isotope perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(2):420-7
142. Ko KY, Wu YW, Liu CJ, Cheng MF, Yen RF, Tzen KY. Clinical significance of right ventricular activity on treadmill thallium-201 myocardial single-photon emission computerized tomography using cadmium-zinc-telluride cameras. *Nucl Med Commun*. 2016;37(6):650-7.
143. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine: endorsed by the American College of Emergency Physicians. *Circulation*. 2009;119(22): e561-87.
144. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(4):380-406.
145. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. Tracer kinetic modeling. In: *Physics in nuclear medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2012. Chap 21. p.379-406.
146. Patton JA. Physics principles and instrumentation in nuclear cardiology. In: Delbeke D, Vitola JV. *Nuclear cardiology & correlative imaging. A teaching file*. New York: Springer-Verlag; 2004. p.24-6.
147. Garcia EV, Galt R, Faber TL, Chen J. Principles of nuclear cardiology imaging. In: Dilsizian V, Narula J (eds). *Atlas of nuclear cardiology*. 3rd ed. Switzerland: Springer; 2009. p.1-53.
148. Ruzsics B, Lee H, Zwerner PL, Gebregziabher M, Costello P, Schoepf UJ. Dual-energy CT of the heart for diagnosing coronary artery stenosis and myocardial ischemia-initial experience. *Eur Radiol*. 2008; 18(11):2414-24.
149. Ficaro EP, Lee BC, Kritzman JN, Corbett JR. Corridor DM: The Michigan method for quantitative nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(1):455-65.
150. Germano G, Kavanagh PB, Slomka PJ, Van Kriekinge SD, Pollard G, Berman DS. Quantitation in gated perfusion SPECT imaging: The Cedars-Sinai approach. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(4):433-54.
151. Garcia EV, Faber TL, Cooke CD, Folks RD, Chen J, Santana C. The increasing role of quantification in nuclear cardiology: the Emory approach. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(4):420-32.
152. Mastrocola F, Mastrocola LE. Cintilografia do Miocárdio. In: Lapa Santos EC, Figueira FC, Lima AG, Henares BB, Mastrocola F. *Manual de Cardiologia Cardiopapers*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2013. p.317-30.
153. Pitts SR, Niska RW, Xu J, Burt CW. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2006 emergency department summary. *Natl Health Stat Report*. 2008;6(7):1-38.
154. American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Nursing, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks

Atualização

- D, Farkouh ME, Garvey JL. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(17):1756-76.
155. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):e344-426.
 156. ESC Scientific Document Group; Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F; et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
 157. Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy; Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38(3):143-53.
 158. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA) The Past, Present, and Future Management. *Circulation*. 2017;135(16):1490-3.
 159. Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *J Intern Med*. 2013;273(2):182-5.
 160. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013;368(21):2004-13.
 161. Crea F, Libby P. Acute coronary syndromes: The way forward from mechanisms to precision treatment. *Circulation*. 2017;136(12):1155-166.
 162. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
 163. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians and Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425.
 164. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(2):251-6.
 165. Meneghelo RS, Araújo CG, Stein R, Mastrocola LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(5 Suppl 1):1-26.
 166. Peels CH, Visser CA, Kupper AJ, Visser FC, Roos JP. Usefulness of two-dimensional echocardiography for immediate detection of myocardial ischemia in the emergency room. *Am J Cardiol*. 1990;65(11):687-91.
 167. Sabia P, Abbott RD, Afrookteh A, Keller MW, Touchstone DA, Kaul S. Importance of two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular systolic function in patients presenting to the emergency room with cardiac-related symptoms. *Circulation*. 1991;84(4):1615-24.
 168. Sabia P, Afrookteh A, Touchstone DA, Keller MW, Esquivel L, Kaul S. Value of regional wall motion abnormality in the emergency room diagnosis of acute myocardial infarction: a prospective study using two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1991;84(3 Suppl):185-92.
 169. Meyersohn NM, Szilveszter B, Staziaki PV, Scholtz JE, Takx RAP, Hoffmann U, et al. Coronary CT angiography in the emergency department utilizing second and third generation dual source CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017;11(4):249-57.
 170. Tesche C, Caruso D, De Cecco CN, Shuler DC, Rames JD, Albrecht MH, et al. Coronary computed tomography angiography-derived plaque quantification in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2017;119(5):712-8.
 171. Dedic A, Nieman K, Hoffmann U, Ferencik M. Is there still a role for cardiac CT in the emergency department in the era of highly sensitive troponins? *Minerva Cardioangiol*. 2017;65(3):214-24.
 172. Ghoshhajra BB, Takx RA, Staziaki PV, Vadvala H, Kim P, Neilan TG, et al. MGH Emergency Cardiac CTA Program Contributors. Clinical implementation of an emergency department coronary computed tomographic angiography protocol for triage of patients with suspected acute coronary syndrome. *Eur Radiol*. 2017;27(7):2784-93.
 173. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, et al; ROMICAT-II Investigators. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367(4):299-308.
 174. de la Mora Cervantes R, Dennie C. Triple rule-out cardiac computed tomography: is it finally a reality? *Minerva Cardioangiol*. 2017;65(3):225-234.
 175. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *Send to JAMA*. 2002;288(21):2693-700.
 176. Kontos MC, Schmidt KL, McCue M, Rossiter LF, Jurgensen M, Nicholson CS, et al. A comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patient: a cost comparison study. *J Nucl Cardiol*. 2003;10(3):284-90.
 177. Radensky PW, Hilton TC, Fulmer H, McLaughlin BA, Stowers SA. Potential cost effectiveness of initial myocardial perfusion imaging for assessment of emergency department patients with chest pain. *Am J Cardiol*. 1997;79(5):595-9.
 178. Stowers SA, Eisenstein EL, Th Wackers FJ, Berman DS, Blackshear JL, Jones AD Jr, et al. An economic analysis of an aggressive diagnostic strategy with single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging and early exercise stress testing in emergency department patients who present with chest pain but nondiagnostic electrocardiograms: results from a randomized trial. *Ann Emerg Med*. 2000;35(1):17-25.
 179. Wackers FJ, Brown KA, Heller GV, Kontos MC, Tatum JL, Udelson JE, et al. American Society of Nuclear Cardiology position statement on radionuclide imaging in patients with suspected acute ischemic syndromes in the emergency department or chest pain center. *J Nucl Cardiol*. 2002;9(2):246-50.
 180. Schaeffer MW, Brennan TD, Hughes JA, Gibler WB, Gerson MC. Resting radionuclide myocardial perfusion imaging in a chest pain center including an overnight delayed image acquisition protocol. *J Nucl Med Technol*. 2007;35(4):242-5.
 181. Delaney MC, Neth M, Thomas JJ. Chest pain triage: Current trends in the emergency departments in the United States. *J Nucl Cardiol*. 2017;24(6):2004-11.
 182. Nabi F, Chang SM, Xu J, Gigliotti E, Mahmarian JJ. Assessing risk in acute chest pain: The value of stress myocardial perfusion imaging in patients admitted through the emergency department. *J Nucl Cardiol*. 2012;19(2):233-43.
 183. Cremer PC, Khalaf S, Agarwal S, Mayer-Sabik E, Ellis SG, Menon V, et al. Myocardial perfusion imaging in emergency department patients with negative cardiac biomarkers: yield for detecting ischemia, short-term events, and impact of downstream revascularization on mortality. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6):912-9.

184. Better N, Karthikeyan G, Vitola J, Fatima A, Peix A, Novak MD, et al. Performance of rest myocardial perfusion imaging in the management of acute chest pain in the emergency room in developing nations (PREMIER trial). *J Nucl Cardiol*. 2012;19(6):1146-53.
185. Jain D, Thompson B, Wackers FJ, Zaret BL. Relevance of increased lung thallium uptake on stress imaging in patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-IIIB Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(2):421-9.
186. Kapetanopoulos A, Heller GV, Selker HP, Ruthazer R, Beshansky JR, Feldman JA, et al. Acute resting myocardial perfusion imaging in patients with diabetes mellitus: results from the Emergency Room Assessment of Sestamibi for Evaluation of Chest Pain (ERASE Chest Pain) trial. *J Nucl Cardiol*. 2004;11(5):570-7.
187. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al; American College of Cardiology; American Heart Association; American Society for Nuclear Cardiology. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1318-33.
188. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA, et al; American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force; American Society of Nuclear Cardiology; American College of Radiology; American Heart Association; American Society of Echocardiology; Society of Cardiovascular Computed Tomography; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Society of Nuclear Medicine. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009. Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(23):2201-29.
189. Osborne AD, Moore B, Ross MA, Pitts SR. The feasibility of Rubidium-82 positron emission tomography stress testing in low-risk chest pain protocol patients. *Crit Pathw Cardiol*. 2011;10(1):41-3.
190. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al; American College of Cardiology; American Heart Association; American Society for Nuclear Cardiology. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1318-33.
191. Chalela WA, Camargo EE, Marin-Neto JA, Meneghetti JC, Barroso AA, Ximenes AA, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Cardiologia Nuclear. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(Suppl 1):1-61.
192. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(6):535-43. [Erratum in *Circulation*. 1998;98(2):190].
193. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al; American College of Cardiology/American Heart Association/ American Society for Nuclear Cardiology. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation*. 2003;108(11):1404-18.
194. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, Kesler K, Hachamovitch R, Heller GV, et al. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Med*. 1999;106(2):172-8.
195. Mastrocola F, Mastrocola LE. Cintilografia do miocárdio. In: Lapa Santos EC, Figueira FC, Lima AG, Henares BB, Mastrocola F. Manual de cardiologia. *Cardiopapers*. São Paulo: Atheneu; 2013. p.317-30.
196. Udelson JE, Dilsizian V, Bonow RO. Nuclear cardiology: appropriate use criteria. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E (eds). *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p.316-319.
197. Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS, Bergmann SR, Delbeke D, Dorbala S, et al. ASNC imaging guidelines/ SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(5):1187-1226.
198. Gould KL, Schelbert HR, Phelps ME, Hoffman EJ. Noninvasive assessment of coronary stenoses with myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. V. Detection of 47 percent diameter coronary stenosis with intravenous nitrogen-13 ammonia and emission-computed tomography in intact dogs. *Am J Cardiol*. 1979;43(2):200-8.
199. Schelbert HR, Henze E, Phelps ME, Kuhl DE. Assessment of regional myocardial ischemia by positron-emission computed tomography. *Am Heart J*. 1982;103(4 Pt 2):588-97.
200. Schelbert HR, Wisenberg G, Phelps ME, Gould KL, Henze E, Hoffman EJ, et al. Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation. VI. Detection of coronary artery disease in human beings with intravenous N-13 ammonia and positron computed tomography. *Am J Cardiol*. 1982;49(5):1197-207.
201. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, Friedman JD, Case JA, Bryngelson JR, et al. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2006;13(1):24-33.
202. Sampson UK, Dorbala S, Limaye A, Kwong R, Di Carli MF. Diagnostic accuracy of rubidium-82 myocardial perfusion imaging with hybrid positron emission tomography/computed tomography in the detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(10):1052-8.
203. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, Guo A, Chow BJ, Renaud JM, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(7):740-8.
204. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(20):2002-12.
205. Ghosh N, Rimoldi OE, Beanlands RS, Camici PG. Assessment of myocardial ischaemia and viability: role of positron emission tomography. *Eur Heart J*. 2010;31(24):2984-95.
206. Marwick TH, MacIntyre WJ, Lafont A, Nemec JJ, Salcedo EE. Metabolic responses of hibernating and infarcted myocardium to revascularization. A follow-up study of regional perfusion, function, and metabolism. *Circulation*. 1992;85(4):1347-53.
207. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol*. 2007;32(7):375-410.
208. Allman KC, Wieland DM, Muzik O, Degradó TR, Wolfe ER Jr, Schwaiger M. Carbon-11 hydroxyephedrine with positron emission tomography for serial assessment of cardiac adrenergic neuronal function after acute myocardial infarction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(2):368-75.
209. Hartmann F, Ziegler S, Nekolla S, Hadamitzky M, Seyfarth M, Richardt G, et al. Regional patterns of myocardial sympathetic denervation in dilated

Atualização

- cardiomyopathy: an analysis using carbon-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *Heart*. 1999;81(3):262-70.
210. Mc Ardle BA, Leung E, Ohira H, Cocker MS, deKemp RA, DaSilva J, et al. The role of F(18)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in guiding diagnosis and management in patients with known or suspected cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol*. 2013;20(2):297-306.
 211. Tahara N, Imaizumi T, Virmani R, Narula J. Clinical feasibility of molecular imaging of plaque inflammation in atherosclerosis. *J Nucl Med*. 2009;50(3):331-4.
 212. Yamagishi H, Shirai N, Takagi M, Yoshiyama M, Akioka K, Takeuchi K, et al. Identification of cardiac sarcoidosis with (13)N-NH(3)/(18)F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2003;44(7):1030-6.
 213. Padilha BG, Sabino D, Giorgi MC, Soares J Jr, Izaki M, Meneghetti JC. Case Report: Multivessel Coronary Disease Assessment with SPECT 99mTc-Sestamibi and Rubidium-82 PET/CT. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(1):87-90.
 214. Senthamizhchelvan S, Bravo PE, Lodge MA, Merrill J, Bengel FM, Sgouros G. Radiation dosimetry of 82Rb in humans under pharmacologic stress. *J Nucl Med*. 2011;52(3):485-91.
 215. Chow BJ, Beanlands RS, Lee A, DaSilva JN, deKemp RA, Alkahtani A, et al. Treadmill exercise produces larger perfusion defects than dipyridamole stress N-13 ammonia positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(2):411-6.
 216. Huisman MC, Higuchi T, Reder S, Nekolla SG, Poethko T, Wester HJ, et al. Initial characterization of an 18F-labeled myocardial perfusion tracer. *J Nucl Med*. 2008;49(4):630-6.
 217. Maddahi J. Properties of an ideal PET perfusion tracer: new PET tracer cases and data. *J Nucl Cardiol*. 2012;19(Suppl 1):S30-7.
 218. Nekolla SG, Reder S, Saraste A, Higuchi T, Dzewas G, Preissel A, et al. Evaluation of the novel myocardial perfusion positron-emission tomography tracer 18F-BMS-747158-02: comparison to 13N-ammonia and validation with microspheres in a pig model. *Circulation*. 2009;119(17):2333-42.
 219. Yu M, Guaraldi MT, Mistry M, Kagan M, McDonald JL, Drew K, et al. BMS-747158-02: a novel PET myocardial perfusion imaging agent. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(6):789-98.
 220. Ziadi MC, Beanlands RS. The clinical utility of assessing myocardial blood flow using positron emission tomography. *J Nucl Cardiol*. 2010;17(4):571-81.
 221. Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease? A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(18):1828-37.
 222. Parker MW, Iskandar A, Limone B, Perugini A, Kim H, Jones C, et al. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(6):700-7.
 223. Stewart RE, Schwaiger M, Molina E, Popma J, Gaciocch GM, Kalus M, et al. Comparison of rubidium-82 positron emission tomography and thallium-201 SPECT imaging for detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1991;67(16):1303-10.
 224. Parkash R, de Kemp RA, Ruddy TD, Kitsikis A, Hart R, Beauchesne L, et al. Potential utility of rubidium 82 PET quantification in patients with 3-vessel coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2004;11(4):440-9.
 225. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams K, Guo A, Renaud JM, Chow BJ, et al. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease? *J Nucl Cardiol*. 2012;19(4):670-80.
 226. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-24.
 227. Johnson NP, Gould KL. Integrating noninvasive absolute flow, coronary flow reserve, and ischemic thresholds into a comprehensive map of physiological severity. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(4):430-40.
 228. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Is discordance of coronary flow reserve and fractional flow reserve due to methodology or clinically relevant coronary pathophysiology? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(2):193-202.
 229. Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, Merhige ME, Williams BA, Veledar E, et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(2):176-84.
 230. Adenaw N, Salemo M. PET/MRI: current state of the art and future potential for cardiovascular applications. *J Nucl Cardiol*. 2013;20(6):976-89.
 231. Heller GV, Calnon D, Dorbala S. Recent advances in cardiac PET and PET/CT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2009;16(6):962-9.
 232. Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation*. 2015;131(1):19-27.
 233. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.
 234. Vítola JV. A need to reduce premature CV mortality in the developing world: How could appropriate use of non-invasive imaging help? *J Nucl Cardiol*. 2019;26(3):975-985.
 235. Vítola JV, Wanderley MR Jr, Cerci RJ, Pereira Neto CC, Kormann O, Neto OF, et al. Outcome of patients with high-risk Duke treadmill score and normal myocardial perfusion imaging on spect. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(6):1291-300.
 236. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006;113(1):30-7.
 237. Shaw LJ, Giambrone AE, Blaha MJ, Knapper JT, Berman DS, Bellam N, et al. Long-Term Prognosis After Coronary Artery Calcification Testing in Asymptomatic Patients: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):14-21.
 238. Kelkar AA, Schultz WM, Khosa F, Schulman-Marcus J, O'Hartaigh BW, Gransar H, et al. Long-Term prognosis after coronary artery calcium scoring among low-intermediate risk women and men. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(4):e003742.
 239. Chang SM, Nabi F, Xu J, Pratt CM, Mahmarian AC, Frias ME, et al. Value of CACS compared with ETT and myocardial perfusion imaging for predicting long-term cardiac outcome in asymptomatic and symptomatic patients at low risk for coronary disease: clinical implications in a multimodality imaging world. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(2):134-44.
 240. Cho I, Chang HJ, Ó'Hartaigh B, Shin S, Sung JM, Lin FY, et al. Incremental prognostic utility of coronary CT angiography for asymptomatic patients based upon extent and severity of coronary artery calcium: results from the Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes International Multicenter (CONFIRM) study. *Eur Heart J*. 2015;36(8):501-8.
 241. Rana JS, Rozanski A, Berman DS. Combination of myocardial perfusion imaging and coronary artery calcium scanning: potential synergies for improving risk assessment in subjects with suspected coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13(5):381-9.
 242. Cerci RJ, Zapparo M, Cunha C, Cerci JJ, Kormann OJ, Stier AL Jr, et al; P26 Coronary calcium score ability to predict ischemia in patients from a developing nation. Moderated Posters Session- Ischaemia Detection. *Eur Heart J- Cardiovasc Imaging*. 2017;18(1):i7-9.
 243. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16.

244. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503–15.
245. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107(23):2900–7.
246. Stone GW, Hochman JS, Williams DO, Boden WE, Ferguson TB Jr, Harrington RA, et al. Medical Therapy With Versus Without Revascularization in Stable Patients With Moderate and Severe Ischemia: The Case for Community Equipoise. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):81–99.
247. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al; PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291–300.
248. Karthikeyan G, Guzik SB, Jug B, Devasenapathy N, Alexanderson E, Vitola J, et al. Functional compared to anatomical imaging in the initial evaluation of patients with suspected coronary artery disease: An international, multi-center, randomized controlled trial (IAEA-SPECT/CTA study). *J Nucl Cardiol*. 2017;24(2):507–17.
249. Hultén EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(10):1237–47.
250. Taqueti VR, Shaw LJ, Cook NR, Murthy VL, Shah NR, Foster CR, et al. Excess cardiovascular risk in women relative to men referred for coronary angiography is associated with severely impaired coronary flow reserve, not obstructive disease. *Circulation*. 2017;135(6):566–77.
251. Bittencourt MS, Hultén E, Ghoshhajra B, O’Leary D, Christman MP, Montana P, et al. Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):282–91.
252. Cerci RJ, Zanin H, Zapparoli M, Zier SS, Cunha C, Cerci JJ, et al. P122 clinical management, safety and cost impact of performing coronary computed tomography angiography in patients with mild ischemia by SPECT-MPI. Poster session I, European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2017;18(1):120–44.
253. Bittencourt MS, Hultén EA, Murthy VL, Cheezum M, Rochitte CE, Di Carli MF, et al. Clinical outcomes after evaluation of stable chest pain by coronary computed tomographic angiography versus usual care: A meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(4):e004419.
254. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset. In: *Clinical Guideline (CG95)*. London; 2016.
255. Dewey FE, Kapoor JR, Williams RS, Lipinski MJ, Ashley EA, Hadley D, et al. Ventricular arrhythmias during clinical treadmill testing and prognosis. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):225–34.
256. Al-Mallah MH, Qureshi W, Lin FY, Achenbach S, Berman DS, Budoff MJ, et al. Does coronary CT angiography improve risk stratification over coronary calcium scoring in symptomatic patients with suspected coronary artery disease? Results from the prospective multicenter international CONFIRM registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(3):267–74.
257. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al; CONFIRM Investigators. Age and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(8):849–60.
258. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, Light-McGroary KA, Shah RU, Gulati M, et al; ACC CVD in Women Committee. Emergence of nonobstructive coronary artery disease: a woman’s problem and need for change in definition on angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(17):1918–33.
259. Taqueti VR, Shaw LJ, Cook NR, Murthy VL, Shah NR, Foster CR, et al. Excess cardiovascular risk in women relative to men referred for coronary angiography is associated with severely impaired coronary flow reserve, not obstructive disease. *Circulation*. 2017;135(6):566–77.
260. Taqueti VR, Dorbala S, Wolinsky D, Abbott B, Heller GV, Bateman TM, et al. Myocardial perfusion imaging in women for the evaluation of stable ischemic heart disease. State-of-the-evidence and clinical recommendations. *J Nucl Cardiol*. 2017;24(4):1402–26.
261. Jamiel A, Ebid M, Ahmed AM, Ahmed D, Al-Mallah MH. The role of myocardial viability in contemporary cardiac practice. *Heart Fail Rev*. 2017;22(4):401–13.
262. Udelson JE, Dilsizian V, Bonow RO. Nuclear cardiology: Assessment of myocardial cellular metabolism and physiology. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E (eds). *Braunwald’s Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*, 10th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p.292–295.
263. Rahimtoola SH, Dilsizian V, Kramer CM, Marwick TH, Vanoverschelde JL. Chronic ischemic left ventricular dysfunction: from pathophysiology to imaging and its integration into clinical practice. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(4):536–55.
264. Topol EJ, Weiss JL, Guzman PA, Dorsey-Lima S, Blanck TJ, Humphrey LS, et al. Immediate improvement of dysfunctional myocardial segments after coronary revascularization: detection by intraoperative transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1984; 4(6):1123–34.
265. Jennings RB, Murry CE, Reimer KA. Energy metabolism in preconditioned and control myocardium: effect of total ischemia. *J Mol Cell Cardiol*. 1991;23(12):1449–58.
266. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine: endorsed by the American College of Emergency Physicians. *Circulation*. 2009;119(22):e561–87.
267. Mastrocola LE, Lopes RW, Boccia D, Alves FB. *Cardiologia Nuclear: Princípios*. In: Moreira MC, Montenegro ST, Paola AA (eds). *Livro texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia*. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2015. p. 750–8.
268. Klocke FJ, Baird MG, Bateman TM, Berman DS, Carabello BA, Cerqueira MD, et al; American College of Cardiology; American Heart Association; American Society for Nuclear Cardiology. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to revise the 1995 guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging). *Circulation*. 2003;108(11):1404–18.
269. Wang W, Li X, Tian C, Zhao S, Hacker M, Zhang X. Cardiac death in patients with left ventricular aneurysm, remodeling and myocardial viability by gated 99mTc-MIBI SPECT and gated 18F-FDG PET. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(3):485–93.
270. Kusunose K, Obuchowski NA, Gillinov M, Popovic ZB, Flamm SD, Griffin BP, et al. Predictors of Mortality in Patients With Severe Ischemic Cardiomyopathy Undergoing Surgical Mitral Valve Intervention. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):1–9.
271. Bax JJ, Delgado V. Myocardial viability as integral part of the diagnostic and therapeutic approach to ischemic heart failure. *J Nucl Cardiol*. 2015;22(2):229–45.
272. Gheorghiade M, Sopko G, De LL, Velazquez EJ, Parker JD, Binkley PF, et al. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation*. 2006;114(11):1202–13.

Atualização

273. Redwood SR, Ferrari R, Marber MS. Myocardial hibernation and stunning: from physiological principles to clinical practice. *Heart*. 1998;80(3):218-22.
274. Bito V van der Velden J, Claus P, Dommke C, Van Lommel A, Mortelmans L, et al. Reduced force generating capacity in myocytes from chronically ischemic, hibernating myocardium. *Circ Res*. 2007;100(2):229-37.
275. Shabana A, El-Menyar A. Myocardial viability: What we knew and what is new. *Cardiol Res Pract*. 2012; 2012:607486.
276. Kaandorp TA, Lamb HJ, van der Wall EE, de Roos A, Bax JJ. Cardiovascular MR to access myocardial viability in chronic ischaemic LV dysfunction. *Heart*. 2005;91:1359-65.
277. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(6):1451-60.
278. Dilsizian V, Rocco TP, Freedman NM, Leon MB, Bonow RO. Enhanced detection but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress: redistribution imaging. *N Engl J Med*. 1990;323(3):141-6.
279. Levine MG, McGill CC, Ahlberg AW, White MP, Giri S, Shareef B, et al. Functional assessment with electrocardiographic gated single-photon emission computed tomography improves the ability of technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging to predict myocardial viability in patients undergoing revascularization. *Am J Cardiol*. 1999;83(1):1-5.
280. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, Travin MI, Verberne HJ. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols and tracers. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(3):640-2.
281. Yang MF, Keng F, He ZX. Nitrate-augmented myocardial perfusion imaging for assessment of myocardial viability: recent advances. *Nucl Med Commun*. 2009;30(6):415-9.
282. Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS, Bergmann SR, Delbeke D, Dorbala S, et al. ASNC imaging guidelines/SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(5):1187-226.
283. Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS, Bergmann SR, Delbeke D, Gropler R, et al. ASNC imaging guidelines for nuclear cardiology procedures PET myocardial perfusion and metabolism clinical imaging. *J Nucl Cardiol*. 2009 Jun; 16:651.
284. Hedgire SS, Osborne M, Verdini DJ, Ghoshhajra BB. Updates on stress imaging testing and myocardial viability with advanced imaging modalities. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(4):26.
285. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50:2002-12.
286. Di Carli MF, Hachamovitch R, Berman DS. The art and science of predicting postrevascularization improvement in left ventricular (LV) function in patients with severely depressed LV function. *JACC*. 2002;40(10):1744-7.
287. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1151-8.
288. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al; STICH Trial Investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1617-25.
289. Patel H, Mazur W, Williams KA Sr, Kalra DK. Myocardial viability-State of the art: Is it still relevant and how to best assess it with imaging? *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):24-37.
290. Bhat A, Gan GC, Tan TC, Hsu C, Denniss AR. Myocardial Viability: From Proof of Concept to Clinical Practice. *Cardiol Res Pract*. 2016; 2016:1020818.
291. Gewirtz H, Dilsizian V. Myocardial Viability: Survival mechanisms and molecular imaging targets in acute and chronic ischemia. *Circ Res*. 2017;120(7):1197-212.
292. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1318-33.
293. Slomka PJ, Nishina H, Berman DS, Kang X, Friedman JD, Hayes SW, et al. Automatic quantification of myocardial perfusion stress-rest change: a new measure of ischemia. *J Nucl Med*. 2004;45(2):183-91.
294. Bocher M, Blevis IM, Tsukerman L, Shrem Y, Kovalski G, Volokh L. A fast cardiac gamma camera with dynamic SPECT capabilities: Design, system validation and future potential. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(10):1887-902.
295. Buechel RR, Herzog BA, Husmann L, Burger IA, Pazhenkottil AP, Treyer V, et al. Ultrafast nuclear myocardial perfusion imaging on a new gamma camera with semiconductor detector technique: first clinical validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(4):773-8. Errata em: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(6):1172.
296. Garcia EV, Faber TL, Esteves FP. Cardiac dedicated ultrafast SPECT cameras: New designs and clinical implications. *J Nucl Med*. 2011;52(2):210-7.
297. Duvall WL, Croft LB, Godiwala T, Ginsberg E, George T, Henzlova MJ. Reduced isotope dose with rapid SPECT MPI imaging: initial experience with a CZT camera. *J Nucl Cardiol*. 2010;17(6):1009-14.
298. Gimelli A, Bottai M, Genovesi D, Giorgetti A, Di Martino F, Marzullo P. High diagnostic accuracy of low-dose gated-SPECT with solid-state ultrafast detectors: preliminary clinical results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(1):83-90.
299. Hindorf C, Oddstig J, Hedeer F, Hansson MJ, Jögi J, Engblom H. Importance of correct patient positioning in myocardial perfusion SPECT when using a CZT camera. *J Nucl Cardiol* 2014;21(4):695-702.
300. Oldan JD, Shaw LK, Hofmann P, Phelan M, Nelson J, Pagnanelli R, et al. Prognostic value of the cadmium-zinc-telluride camera: A comparison with a conventional (anger) camera. *J Nucl Cardiol*. 2015;23(6):1280-7.
301. Lima R, Peclat T, Soares T, Ferreira C, Souza AC, Camargo G. Comparison of the prognostic value of myocardial perfusion imaging using a CZT-SPECT camera with a conventional anger camera. *J Nucl Cardiol*. 2016;24(1):245-51.
302. Slomka PJ, Patton JA, Berman DS, Germano G. Advances in technical aspects of myocardial perfusion SPECT imaging. *J Nucl Cardiol*. 2009;16(2):255-76.
303. Hudson HM, Larkin RS. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans Med Imaging*. 1994;13(4):601-9.
304. DePuey E, Gadiraju R, Clark J, Thompson L, Anstett F, Schwartz S. Ordered subset expectation maximization and wide beam reconstruction (WBR) “half-time” gated myocardial perfusion SPECT functional imaging: A comparison to “full-time” filtered back projection. *J Nucl Cardiol*. 2008;15(4):547-63.
305. Lima R, DeLorenzo A, Camargo G, Oliveira G, Reis T, Peclat T, et al. Prognostic value of myocardium perfusion imaging with a new reconstruction algorithm. *J Nucl Cardiol*. 2014;21(1):149-57.
306. Falcão A, Chalela W, Giorgi MC, Imada R, Soares Jr J, Do Val R, et al. Myocardial blood flow assessment with 82rubidium-PET imaging in patients with left bundle branch block. *Clinics*. 2015;70(11):726-32.
307. Herzog BA, Husmann L, Valenta I, Gaemperli O, Siegrist PT, Tay FM, et al. Long-term prognostic value of 13N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(2):150-6.
308. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, Guo A, Chow BJ, Renaud JM, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission

- tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(7):740–8.
309. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Di Carli G, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation*. 2011;124(20):2215–24.
 310. Majmudar MD, Murthy VL, Shah RV, Kolli S, Mousavi N, Foster CR, et al. Quantification of coronary flow reserve in patients with ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(8):900–9.
 311. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R., Lorenzoni R., Chiriatti G., Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1027–35.
 312. McArdle BA, Davies RA, Chen L, Small GR, Ruddy TD, Dwivedi G, et al. Prognostic value of rubidium-82 positron emission tomography in patients after heart transplant. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6):930–7.
 313. Ito Y, Katoh C, Noriyasu K, Kuge Y, Furuyama H, Morita K, et al. Estimation of myocardial blood flow and myocardial flow reserve by 99m-technetium sestamibi imaging: comparison with the results of 15 H₂O PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(2):281–7.
 314. Herzog BA, Husmann L, Valenta I, Gaemperli O, Siegrist PT, Tay FM. Long-term prognostic value of 13N-ammonia myocardial perfusion PET: added value of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(2):150–6.
 315. Wells RG, Timmins R, Klein R, Lockwood J, Marvin B, deKemp RA, et al. Dynamic SPECT measurement of absolute myocardial blood flow in a porcine model. *J Nucl Med*. 2014;55(10):1685–91.
 316. Ben Bouallègue F, Roubille F, Lattuca B, Cung TT, Macia JC, Gervasoni R, et al. SPECT myocardial perfusion reserve in patients with multivessel coronary disease: correlation with angiographic findings and invasive fractional flow reserve measurements. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2015;56(11):1712–7.
 317. Einstein AJ, Pascual TN, Mercuri M, Karthikeyan G, Vitola JV, Mahmarian JJ, et al; INCAPS Investigators group. Current worldwide nuclear cardiology practices and radiation exposure: Results from the 65 country IAEA nuclear cardiology protocols. *Eur Heart J*. 2015;36(26):1689–96.
 318. Vitola JV, Mut F, Alexanderson E, Pascual TN, Mercuri M, Karthikeyan G, et al; INCAPS Investigators. Opportunities for improvement on current nuclear cardiology practices and radiation exposure in Latin America: Findings from the 65-country IAEA Nuclear Cardiology Protocols Cross-sectional Study (INCAPS). *J Nucl Cardiol*. 2017;24(3):851–9.
 319. Mastrocola LE, Alves FB, Lopes RW. Exames de imagem e risco da exposição às radiações. conceitos fundamentais. *Rev DERC*. 2012;18(2):44–5.
 320. Albuquerque AS, Mastrocola LE. Radiação e exames diagnósticos: qual o risco real? *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2017;27(2):82–7.
 321. Lima R, Peclat T, Soares T, Ferreira C, Souza AC, Camargo G. Comparison of the prognostic value of myocardial perfusion Imaging using a CZT-SPECT camera with a conventional angler camera. *J Nucl Cardiol* 2017;24(1):245–51.
 322. Chirumamilla A, Travin MI. Cardiac applications of 123I-MIBG imaging. *Semin Nucl Med* 2011; 41(5):374–87.
 323. Carrió I: Cardiac neurotransmission imaging. *J Nucl Med* 2001; 42(7):1062–76.
 324. Petretta M, Pellegrino T, Cuocolo A. Cardiac neuronal imaging with 123I-meta-iodobenzylguanidine in heart failure: implications of endpoint selection and quantitative analysis on clinical decisions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(9):1663–5.
 325. Gaudino M, Giordano A, Santarelli P, Alessandrini F, Nori SL, Trani C, et al. Immunohistochemical-scintigraphic correlation of sympathetic cardiac innervation in postischemic left ventricular aneurysms. *J Nucl Cardiol* 2002;9(6):601–7.
 326. Stiles S. FDA Approves Heart Sympathetic Activity Imaging Agent for HF Evaluation. [online] Emedicine.medscape.com. [Cited in 2013 Feb 10]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/791544>.
 327. Angelidis G, Giamouzis G, Karagiannis G, Butler J, Tsougos L, Valotassiou V, et al. SPECT and PET in ischemic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2017;22(2):243–61.
 328. Flotats A, Carrió I, Agostini D, Le Guludec D, Marcassa C, Schaffers M, et al. Proposal for standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(9):1802–12.
 329. Rocha ET, Alves WEFM, Verschure DO, Verberne HJ. Uso do 123I-MIBG cardíaco na rotina clínica: a necessidade de padronizar. *Int J Cardiovasc Sci*. 2017;30(6):533–41.
 330. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, Travin MI, Verberne HJ. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: stress, protocols, and tracers. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(3):606–39.
 331. Travin MI. Current clinical applications and next steps for cardiac innervation imaging. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(1):1.
 332. Morozumi T, Kusuoka H, Fukuchi K, Tani A, Uehara T, Matsuda S, et al. Myocardial iodine-123-metaiodobenzylguanidine images and autonomic nerve activity in normal subjects. *J Nucl Med*. 1997;38(1):49–52.
 333. Tamaki S, Yamada T, Okuyama Y, Morita T, Sanada S, Tsukamoto Y, et al. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts sudden cardiac death independently of left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results from a comparative study with signal-averaged electrocardiogram, heart rate variability, and QT dispersion. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(5):426–35.
 334. Nakata T, Nakajima K, Yamashina S, Yamada T, Momose M, Kasama S, et al. A pooled analysis of multicenter cohort studies of (123I)-MIBG imaging of sympathetic innervation for assessment of long-term prognosis in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(7):772–84.
 335. Verberne HJ, Brewster LM, Somsen GA, van Eck-Smit BL. Prognostic value of myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *Eur Heart J*. 2008;29(9):1147–59.
 336. Agostini D, Verberne HJ, Burchert W, Knuuti J, Povinec P, Sambuceti G, et al. I-123-MIBG myocardial imaging for assessment of risk for a major cardiac event in heart failure patients: insights from a retrospective European multicenter study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35(3):535–46.
 337. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al. Myocardial iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView myocardial imaging for risk evaluation in heart failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(20):2212–21.
 338. Nakajima K, Nakata T. Cardiac 123I-MIBG Imaging for Clinical Decision Making: 22-Year Experience in Japan. *J Nucl Med* 2015; 56(Suppl 4):11S–9.
 339. JCS Joint Working Group. Guidelines for Clinical Use of Cardiac Nuclear Medicine (JCS 2010): digest version. *Circ J*. 2012;76(3):761–7.
 340. Toyama T, Aihara Y, Iwasaki T, Hasegawa A, Suzuki T, Nagai R, et al: Cardiac sympathetic activity estimated by 123I-MIBG myocardial imaging in patients with dilated cardiomyopathy after beta-blocker or angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *J Nucl Med*. 1999; 40(2):217–23.
 341. Matsuo Y, Kasama S, Toyama T, Funada R, Takama N, Koitabashi N, et al. Comparative effects of long-acting and short-acting loop diuretics on cardiac sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure. *Open Heart*. 2016;3(1):e000276.
 342. Nishioka SA, Martinelli Filho M, Brandão SC, Giorgi MC, Vieira ML, Costa R, et al. Cardiac sympathetic activity pre and post resynchronization

Atualização

- therapy evaluated by 123I-MIBG myocardial scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(6):852-9.
343. Ambardekar AV, Buttrick PM. Reverse remodeling with left ventricular assist devices: a review of clinical, cellular, and mechanistic effects. *Circ Heart Fail*. 2011;4(2):224-33.
 344. Drakos SG, Athanasoulis T, Malliaras KG, Terrovitis JV, Diakos N, Koudoumas G, et al. Myocardial sympathetic innervation and long-term left ventricular mechanical unloading. *J Am Coll Cardiol Img*. 2010;3(1):64-70.
 345. Buendia-Fuentes F, Almenar L, Ruiz C, Vercher JL, Sánchez-Lázaro I, Martínez-Dolz L, et al. Sympathetic reinnervation 1 year after heart transplantation, assessed using iodine-123 metaiodobenzylguanidine. *Transplant Proc*. 2011;43(6):2247-8.
 346. Brandão SC, Giorgi MC, Nishioka SA, Meneghetti JC. Papel da medicina nuclear na terapia de ressincronização cardíaca. *Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc*. 2011;24(4):62-72.
 347. Arora R, Ferrick KJ, Nakata T, Kaplan RC, Rozengarten M, Latif F, et al. I-123 MIBG imaging and heart rate variability analysis to predict the need for an implantable cardioverter defibrillator. *J Nucl Cardiol*. 2003;10(2):121-31.
 348. Verschure DO, de Groot JR, Mirzaei S, Gheysens O, Nakajima K, van Eck-Smit BLF, et al. Cardiac 123I-MIBG scintigraphy is associated with freedom of appropriate ICD therapy in stable chronic heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2017 Dec;248:403-8.
 349. Wakabayashi T, Nakata T, Hashimoto A, Yuda S, Tsuchihashi K, Travin MI, et al. Assessment of underlying etiology and cardiac sympathetic innervation to identify patients at high risk of cardiac death. *J Nucl Med*. 2001;42(12):1757-67.
 350. Bello D, Fieno DS, Kim RJ, Pereles FS, Passman R, Song G, et al. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(7):1104-8.
 351. Zipes DP. Heart-brain interactions in cardiac arrhythmias: Role of the autonomic nervous system. *Clev Clin J Med*. 2008;75(Suppl 2):S94-6.
 352. Boogers MJ, Borleffs CJ, Henneman MM, van Bommel RJ, van Ramshorst J, Boersma E, et al. Cardiac sympathetic denervation assessed with 123I-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2769-77.
 353. Tamaki S, Yamada T, Okuyama Y, Morita T, Sanada S, Tsukamoto Y, et al. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts sudden cardiac death independently of left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results from a comparative study with signal-averaged electrocardiogram, heart rate variability, and QT dispersion. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(5):426-35.
 354. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al; ADMIRE-HF Investigators. Myocardial iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure: Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(20):2212-21.
 355. Kuramoto Y, Yamada T, Tamaki S, Okuyama Y, Morita T, Furukawa Y, et al. Usefulness of cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging to improve prognostic power of Seattle heart failure model in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;107(8):1185-90.
 356. Silva MI, Ferreira MJ, Moreira AP. Utilização da cintilografia com iodo-123-metaiodobenzilguanidina na estratificação do risco de morte súbita an insuficiência cardíaca. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(6):509-16.
 357. Bax JJ, Kraft O, Buxton AE, Fjeld JG, Parizek P, Agostini D, et al. 123I-MIBG scintigraphy to predict inducibility of ventricular arrhythmias on cardiac electrophysiology testing: a prospective multicenter pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2008;1(2):131-40.
 358. Fallavollita JA, Heavey BM, Luisi AJ Jr, Michalek SM, Balda S, Mashtare TL Jr, et al. Regional myocardial sympathetic denervation predicts the risk of sudden cardiac arrest in ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):141-9.
 359. Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76(1):75-96.
 360. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375(9723):1388-402.
 361. Gadioli LP, Miranda CH, Pintya AO, de Figueiredo AB, Schmidt A, Maciel BC, et al. The severity of ventricular arrhythmia correlates with the extent of myocardial sympathetic denervation, but not with myocardial fibrosis extent in chronic Chagas cardiomyopathy: Chagas disease, denervation and arrhythmia. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(1):75-83.
 362. Zipes DP. Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart. *Circulation*. 1990;82(4):1095-105.
 363. Mitrani RD, Klein LS, Miles WM, Hackett FK, Burt RW, Wellman HN, et al. Regional cardiac sympathetic denervation in patients with ventricular tachycardia in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(5):1344-53.
 364. Wichter T, Matheja P, Eckardt L, Kies P, Schäfers K, Schulze-Bahr E, et al. Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. *Circulation*. 2002;105(6):702-6.
 365. Taki J, Nakajima K, Bunko H, Simizu M, Muramori A, Hisada K. Whole-body distribution of iodine 123 metaiodobenzylguanidine in hypertrophic cardiomyopathy: significance of its washout from the heart. *Eur J Nucl Med*. 1990;17(5):264-8.
 366. Verschure DO, van Eck-Smit BL, Somsen GA, Verberne HJ. Cardiac sympathetic activity in hypertrophic cardiomyopathy and Tako-tsubo cardiomyopathy. *Clin Transl Imaging*. 2015;3(5):379-85.
 367. Takahashi N, Ishida Y, Maeno M, Hirose Y, Kawano S, Fukuoka S, et al. Noninvasive identification of left ventricular involvements in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: comparison of 123I-MIBG, 201TlCl, magnetic resonance imaging and ultrafast computed tomography. *Ann Nucl Med*. 1997;11(3):233-41.
 368. Simoni LJ, Brandão SC. New Imaging Methods for Detection of Drug-Induced Cardiotoxicity in Cancer Patients. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2017;10(6):18.
 369. Guimarães SL, Brandão SC, Andrade LR, Maia RJ, Markman Filho B. Cardiac sympathetic hyperactivity after chemotherapy: early sign of cardiotoxicity?. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(3):228-34.
 370. Bulten BF, Verberne HJ, Bellersen L, Oyen WJ, Sabaté-Llobera A, Mavinkurve-Groothuis AM, et al. Relationship of promising methods in the detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76(5):957-67.
 371. Carrió I, Cowie MR, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG. Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):92-100.
 372. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Dayanikli F, Ficaro E, Sandford T, et al. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation*. 1998;98(10):961-8.
 373. Fadi G, Hage, Ami E, Iskandrian. Cardiac Autonomic Denervation in Diabetes Mellitus. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011 Mar;4:79-81.
 374. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *N Engl J Med*. 2001;345(10):731-8.
 375. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2004;141(11):858-65.
 376. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation*. 2005;111(4):472-9.

377. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J*. 2006;27(13):1523-9.
378. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352(6):539-48.
379. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Musha H, Sasaka K. 123I-MIBG myocardial scintigraphy in patients with "takotsubo" cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2004;45(7):1121-7.
380. Matsuoka K, Okubo S, Fujii E, Uchida F, Kasai A, Aoki T, et al. Evaluation of the arrhythmogenicity of stress-induced 'takotsubo cardiomyopathy' from the time course of the 12-lead surface electrocardiogram. *Am J Cardiol* 2003;92(2):230-3.
381. Ito K, Sugihara H, Katoh S, Azuma A, Nakagawa M. Assessment of Takotsubo (apical) cardiomyopathy using 99mTc-tetrofosmin myocardial SPECT-comparison with acute coronary syndrome. *Ann Nucl Med*. 2003;17(2):115-22.
382. Stöllberger C, Finsterer J, Schneider B. Takotsubo-like left ventricular dysfunction: clinical presentation, instrumental findings, additional cardiac and non-cardiac diseases and potential pathomechanisms. *Minerva Cardioangiol*. 2005;53(2):139-45.
383. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart*. 2003;89(9):1027-31.
384. Akashi YJ, Goldstein DS, Bárbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation*. 2008;118(25):2754-62.
385. Hinojosa-Laborde C, Chapa I, Lange D, Haywood JR. Gender differences in sympathetic nervous system regulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999;26(2):122-6.
386. Sader MA, Celermajer DS. Endothelial function, vascular reactivity and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 2002;53(3):597-604.
387. Lambert G, Naredi S, Eden E, Rydenhag B, Friberg P. Monoamine metabolism and sympathetic nervous activation following subarachnoid haemorrhage: influence of gender and hydrocephalus. *Brain Res Bull*. 2002;58(1):77-82.
388. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Sudano I, Bernini G, et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension*. 1996;28(4):576-82.
389. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Takotsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008;155(3):408-17.
390. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation*. 2008;118(25):2754-62.
391. Inobe Y, Kugiyama K, Miyagi H, Ohgushi M, Tomiguchi S, Takahashi M, et al. Long-lasting abnormalities in cardiac sympathetic nervous system in patients with coronary spastic angina: quantitative analysis with iodine 123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Am. Heart J*. 1997;134(1):112-8.
392. Villarroel AH, Vitola JV, Stier AL Jr, Dippe T Jr, Cunha C. Takotsubo or stress cardiomyopathy: role of nuclear cardiology using 123I-MIBG. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(7):847-52.
393. Burgdorf C, von Hof K, Schunkert H, Kurowski V. Regional alterations in myocardial sympathetic innervation in patients with transient left-ventricular apical ballooning (Takotsubo cardiomyopathy). *J Nucl Cardiol*. 2008;15(1):65-72.
394. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2008;124(3):283-92.
395. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):2023-9.
396. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012;379(9819):965-75.
397. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonier L, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2374-82.
398. Granados U, Fuster D, Pericas JM, Llopis JL, Ninot S, Quintana E, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in infective endocarditis and implantable cardiac electronic device infection: a cross-sectional study. *J Nucl Med*. 2016;57(11):1726-32.
399. Lancellotti P, Habib G, Oury C, Nchimi A. Positron emission tomography/computed tomography imaging in device infective endocarditis: ready for prime time. *Circulation*. 2015;132(12):1076-80.
400. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: the Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128.
401. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria H, Ferreira-González I, González-Alujas MT, et al. Improving the diagnosis of infective endocarditis in prosthetic valves and intracardiac devices with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography angiography: initial results at an infective endocarditis referral center. *Circulation*. 2015;132(12):1113-26.
402. Cerqueira MD, Jacobson AF. Indium-111 leukocyte scintigraphic detection of myocardial abscess formation in patients with endocarditis. *J Nucl Med*. 1989;30(5):703-6.
403. Rouzet F, Chequer R, Benali K, Lepage L, Ghodbane W, Duval X, et al. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med*. 2014;55(12):1980-5.
404. Bonfiglioli R, Nanni C, Morigi JJ, Graziosi M, Trapani F, Bartoletti M, et al. (18)F-FDG PET/CT diagnosis of unexpected extracardiac septic embolisms in patients with suspected cardiac endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(8):1190-6.
405. Sarrazin JF, Philippon F, Tessier M, Guimond J, Molin F, Champagne J, et al. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(18):1616-25.
406. Adjoutah D, Azhari A, Larabi Y, Dorigo E, Merlin C, Marcaggi X, et al. Advantages of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in detecting post cardiac surgery infections. *J Saudi Heart Assoc*. 2014;26(1):57-61.
407. Thuny F, Lass O, Saby L, Tessonier L, Cammilleri S, Casalta JP, et al. Reply: positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):187-9.
408. Pinkston KL, Gao P, Singh KV, Azhdarinia A, Murray BE, Sevcik-Muraca EM, et al. Antibody guided molecular imaging of infective endocarditis. *Methods Mol Biol*. 2017 Jan; 1535:229-41.
409. Tarakji KG, Chan EJ, Cantillon DJ, Doonan AL, Hu T, Schmitt S, et al. Cardiac implantable electronic device infections: presentation, management, and patient outcomes. *Heart Rhythm*. 2010;7(8):1043-7.
410. Sarrazin JF, Philippon F, Tessier M, Guimond J, Molin F, Champagne J, et al. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(18):1616-25.

Atualização

411. Bensimhon L, Laverigne T, Hugonnet F, Mainardi JL, Latremouille C, Maunoury C, et al. Whole body [(18) F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the diagnosis of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator infection: a preliminary prospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(6):836-44.
412. Yeh CL, Liou JY, Chen SW, Chen YK. Infective endocarditis detected by 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in a patient with occult infection. *Kaohsiung J Med Sci.* 2011;27(11):528-31.
413. Kim J, Feller ED, Chen W, Dilsizian V. FDG PET/CT imaging for LVAD associated infections. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(8):839-42.
414. Litzler PY, Manrique A, Etienne M, Salles A, Edet-Sanson A, Vera P, et al. Leukocyte SPECT/CT for detecting infection of left-ventricular-assist devices: preliminary results. *J Nucl Med.* 2010;51(7):1044-8.
415. Dell'Aquila AM, Mastrobuoni S, Alles S, Wenning C, Henryk W, Schneider SR, et al. Contributory role of fluorine 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis and clinical management of infections in patients supported with a continuous-flow left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(1):87-94.
416. Tlili G, Amraoui S, Mesguich C, Rivière A, Bordachar P, Hindié E, et al. High performances of (18)F-fluorodeoxyglucose PET-CT in cardiac implantable device infections: a study of 40 patients. *J Nucl Cardiol.* 2015;22(4):787-98.
417. Amraoui S, Tlili G, Sohal M, Berte B, Hindié E, Ritter P, et al. Contribution of PET imaging to the diagnosis of septic embolism in patients with pacing lead endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(3):283-90.
418. Simonen P, Lehtonen J, Kandolin R, Schildt J, Marjasuo S, Miettinen H, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-guided sampling of mediastinal lymph nodes in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol.* 2015;116(10):1581-5.
419. Piriou N, Sassier J, Pallardy A, Serfaty JM, Trochu JN. Utility of cardiac FDG-PET imaging coupled to magnetic resonance for the management of an acute myocarditis with non-informative endomyocardial biopsy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(5):574.
420. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28(24):3076-93.
421. Friedrich MG, Marcotte F. Cardiac magnetic resonance assessment of myocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(5):833-9.
422. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al; International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1475-87.
423. Lurz P, Eitel I, Adam J, Steiner J, Grothoff M, Desch S, et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(5):513-24.
424. Ozawa K, Funabashi N, Daimon M, Takaoka H, Takano H, Uehara M, et al. Determination of optimum periods between onset of suspected acute myocarditis and (1)(8)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of inflammatory left ventricular myocardium. *Int J Cardiol.* 2013;169(3):196-200.
425. von Olshausen G, Hyafil F, Langwieser N, Laugwitz KL, Schwaiger M2, Ibrahim T. Detection of acute inflammatory myocarditis in Epstein Barr virus infection using hybrid 18F-fluoro-deoxyglucose-positron emission tomography/magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2014;130(11):925-6.
426. Nensa F, Kloth J, Tezgah E, Poeppel TD, Heusch P, Goebel J, et al. Feasibility of FDG-PET in myocarditis: comparison to CMR using integrated PET/MRI. *J Nucl Cardiol.* 2018;25(3):785-94.
427. Takano H, Nakagawa K, Ishio N, Daimon M, Daimon M, Kobayashi Y, et al. Active myocarditis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Int J Cardiol.* 2008;130(1):e11-3.
428. Nensa F, Poeppel TD, Beiderwellen K, Schelhorn J, Mahabadi AA, Erbel R, et al. Hybrid PET/MR imaging of the heart: feasibility and initial results. *Radiology.* 2013;268(2):366-73.
429. Nensa F, Poeppel TD, Krings P, Schlosser T. Multiparametric assessment of myocarditis using simultaneous positron emission tomography/magnetic resonance imaging. *Eur Heart J.* 2014;35(32):2173.
430. Alter P, Figiel JH, Rupp TP, Bachmann GF, Maisch B, Rominger MB. MR, CT, and PET imaging in pericardial disease. *Heart Fail Rev.* 2013;18(3):289-306.
431. Losik SB, Studentsova Y, Margouleff D. Chemotherapy-induced pericarditis on F-18 FDG positron emission tomography scan. *Clin Nucl Med.* 2003;28(11):913-5.
432. Salomäki SP, Hohenthal U, Kempainen J, Pirlä L, Saraste A. Visualization of pericarditis by fluorodeoxyglucose PET. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(3):291.
433. Shao D, Wang SX, Liang CH, Gao Q. Differentiation of malignant from benign heart and pericardial lesions using positron emission tomography and computed tomography. *J Nucl Cardiol.* 2011;18(4):668-77.
434. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, et al; Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10 Pt 1):1885-9.
435. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, Wisnivesky JP, Einstein AJ, Goldman M, et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest.* 2008;133(6):1426-35.
436. Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, Klem I, Parker MA, Jaroudi WA, et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation.* 2009;120(20):1969-77.
437. Gideon NM, Mannino DM. Sarcoidosis mortality in the United States 1979-1991: an analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Med.* 1996;100(4):423-7.
438. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28(24):3076-93.
439. Youssef G, Leung E, Mylonas I, Nery P, Williams K, Wisenberg G, et al. The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis including the Ontario experience. *J Nucl Med.* 2012;53(2):241-8.
440. Tang R, Wang JT, Wang L, Le K, Huang Y, Hickey AJ, et al. Impact of patient preparation on the diagnostic performance of 18F-FDG PET in cardiac sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2016;41(7): e327-39.
441. McArdle B, Dowsley TF, Cocker MS, Ohira H, deKemp RA, DaSilva J, et al. Cardiac PET: metabolic and functional imaging of the myocardium. *Semin Nucl Med.* 2013;43(6):434-48.
442. Schatka I, Bengel FM. Advanced imaging of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med.* 2014;55(1):99-106.
443. Blankstein R, Osborne M, Naya M, Waller A, Kim CK, Murthy VL, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(4):329-36.
444. Hulten E, Aslam S, Osborne M, Abbasi S, Bittencourt MS, Blankstein R. Cardiac sarcoidosis-state of the art review. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016;6(1):50-63.

445. Bhogal S, Ladia V, Sitwala P, Cook E, Bajaj K, Ramu V, et al. Cardiac amyloidosis: An updated review with emphasis on diagnosis and future directions. *Curr Probl Cardiol*. 2018;43(1):10-34.
446. Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol*. 1982;49(1):9-13.
447. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini C, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12.
448. Glaudemans AW, van Rheeën RW, van den Berg MP, Noordzij W, Koole M, Blokzijl H, et al. Bone scintigraphy with (99m) technetium-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin derived systemic amyloidosis. *Amyloid*. 2014;21(1):35-44.
449. Bokhari S, Castañó A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS. 99mTc-PYP Scintigraphy for Cardiac Amyloidosis *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):195-201.
450. Van Der Gucht A, Galat A, Rosso J, Guellich A, Garot J, Bodez D, et al. [18F]-NaF PET/CT imaging in cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(4):846-9.
451. Gagliardi C, Tabacchi E, Bonfiglioli R, Diodato S, Nanni C, Guidalotti P, et al. Does the etiology of cardiac amyloidosis determine the myocardial uptake of [18F]-NaF PET/CT? *J Nucl Cardiol*. 2017;24(2):746-9.
452. Trivieri MG, Dweck MR, Abgral R, Robson PM, Karakatsanis NA, Lala A, et al. 18F-sodium fluoride PET/MR for the assessment of cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(24):2712-4.
453. Kung J, Zhuang H, Yu JQ, Duarte PS, Alavi A. Intense fluorodeoxyglucose activity in pulmonary amyloid lesions on positron emission tomography. *Clin Nucl Med*. 2003;28(12):975-6.
454. Mekinian A, Jaccard A, Soussan M, Launay D, Berthier S, Federici L, et al; Centre de Référence des Amyloses immunoglobulinémiques et autres maladies liées aux dépôts des immunoglobulines monoclonales. 18F-FDG PET/CT in patients with amyloid light-chain amyloidosis: case series and literature review. *Amyloid*. 2012;19(2):94-98.
455. Lee SP, Lee ES, Choi H, Im HJ, Koh Y, Lee MH, et al. 11C-Pittsburgh B PET imaging in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1):50-59.
456. Pilebro B, Arvidsson S, Lindqvist P, Sundström T, Westermark P, Antoni G, et al. Positron emission tomography (PET) utilizing Pittsburgh compound B (PIB) for detection of amyloid heart deposits in hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR). *J Nucl Cardiol*. 2018;25(1):240-8.
457. Dorbala S, Vangala D, Semer J, Strader C, Bruyere JR Jr, Di Carli MF, et al. Imaging cardiac amyloidosis: a pilot study using 18F-florbetapir positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(9):1652-62.
458. Osborne DR, Acuff SN, Stuckey A, Wall JS. A routine PET/CT protocol with streamlined calculations for assessing cardiac amyloidosis using (18) F-florbetapir. *Front Cardiovasc Med*. 2015 May;2:23.
459. Law WP, Wang WY, Moore PT, Mollee PN, Ng AC. Cardiac amyloid imaging with 18F-florbetaben PET: a pilot study. *J Nucl Med*. 2016;57(11):1733-9.
460. Lee SP, Lee ES, Choi H, Im HJ, Koh Y, Lee MH, et al. 11C-Pittsburgh B PET imaging in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1):50-9.



Edição de Dezembro de 2019, vol. 113 (6), pág. 1138

No Minieditorial “NT-ProBNP na Hospitalização no Infarto do Miocárdio: Um Sinal de Alerta?”, considerar correta a grafia Luís Beck-da-Silva para o nome do autor Luís Beck da Silva.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200088>



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

Calendário

10º Congresso de Imagem Cardiovascular

2 a 4 de abril de 2020

Centro Internacional de Convenções de Brasília (Brasília/DF)

22º Congresso de Cardiologia de Brasília e 10º Congresso de Imagem Cardiovascular

2 a 4 de abril de 2020

Centro Internacional de Convenções de Brasília (Brasília/DF)

32º CONGRESSO DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DA BAHIA

30 de abril a 2 de maio de 2020

Hotel Deville Prime (Salvador/BA)

37º Congresso de Cardiologia da Socerj

6 a 8 de maio de 2020

Centro de Convenções SulAmérica (Rio de Janeiro/RJ)

47º Congresso da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular

15 e 16 de maio de 2020

PUCRS (Porto Alegre/RS)

41º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

11 a 13 de junho de 2020

Transamérica Expo Center (São Paulo/SP)

Congresso SBHCI 2020

24 a 26 de junho de 2020

Expominas (Belo Horizonte/MG)

DEIC 2020

25 a 27 de junho de 2020

Hotel Royal Palm Plaza (Campinas/SP)

30º Congresso do Sociedade Mineira de Cardiologia

2 a 4 de julho de 2020

Ouro Minas Palace Hotel

Congresso Norte Nordeste de Cardiologia

31 de julho a 1 de agosto de 2020

A confirmar

XLVII Congresso Paranaense de Cardiologia & International Cardiology Meeting

14 e 15 de agosto de 2020

Centro de Eventos Expo Unimed

XXXII Congresso da SBC/ES

20 a 23 de agosto de 2020

Aroso Paço Hotel

75º Congresso Brasileiro de Cardiologia

25 a 27 de setembro de 2020

Centro de Eventos do Ceará (Fortaleza/CE)

XVII Congresso DHA

22 a 24 de outubro de 2020

Goiânia (GO)

Congresso de Cardiologia da SBC/MT

22 a 24 de outubro de 2020

Hotel Gran Odara (Cuiabá/MT)

XXVI Congresso Nacional do DERC - Da prevenção ao tratamento

26 e 28 de outubro de 2020

Centro Fecomércio de Eventos (São Paulo/SP)

XVII Congresso Brasileiro de Cardiogeriatrics - DECAGE 2020

30 e 31 de outubro de 2020

Hotel Plaza São Rafael (Porto Alegre/RS)

SOBRAC 2020

5 a 7 de novembro de 2020

Hotel Sheraton (Santos/SP)

26º Congresso Brasileiro de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular Pediátrica

26 a 28 de novembro de 2020

Royal Tulip Brasília Alvorada (Brasília/DF)

Vol. 114, Nº 3, Março 2020

Eletrofisiologia Terapêutica (Ablação)

Segurança da Ablação por Cateter de Fibrilação Atrial sob Uso Ininterrupto de Rivaroxabana

Márcio Augusto Silva, Guilherme Muller de Campos Futuro, Erick Sessa Merçon, Deborah Vasconcelos, Rovana Silva Agrizzi, Jorge Elias Neto, Ricardo Kuniyoshi

Arritmia Clínica

Terapia de Anticoagulação em Pacientes com Fibrilação Atrial não Valvar em Ambiente de Cuidado de Saúde Privado no Brasil: Um Estudo no Mundo Real

Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva, Henry Szejder, Rafael Vasconcellos, Georgette M. Charles, Hugo Tannus F. Mendonca-Filho, Jack Mardekian, Rodrigo Nascimento, Stephen Dukacz, Manuela Di Fusco

Aterosclerose/Endotélio/Vascular

Discordância entre Colesterol LDL e Não-HDL e Gravidade da Doença Arterial Coronária

Ozge Kurmus, Aycan Fahri Erkan, Berkay Ekici, Turgay Aslan, Murat Eren

Miocardopatias

Fatores Associados à Recorrência na Síndrome de Takotsubo: Uma Revisão Sistemática

Felipe Alverenga Duarte Campos, Luiz Eduardo Fonteles Ritt, João Paulo Soares Costa, Constança Margarida Cruz, Gilson Soares Feitosa Filho, Queila Oliveira Borges, Eduardo Sahade Darze